



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CIRURGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICO -
CIRÚRGICAS**

MADALENA MARIA SILVA COUTINHO

**RECORRÊNCIA DO CARCINOMA HEPATOCELULAR APÓS
TRANSPLANTE DE FÍGADO E A RELAÇÃO COM O NÍVEL DE ALFA
FETOPROTEÍNA**

**FORTALEZA - CEARÁ
2021**

MADALENA MARIA SILVA COUTINHO

**RECORRÊNCIA DO CARCINOMA HEPATOCELULAR APÓS TRANSPLANTE
DE FÍGADO E A RELAÇÃO COM O NÍVEL DE ALFA FETOPROTEÍNA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção de grau de Mestre em Ciências Médico-cirúrgicas.

Orientador: Prof. Dr. José Huygens Parente Garcia.

FORTALEZA
2021

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Sistema de Bibliotecas
Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

C897r Coutinho, Madalena Maria Silva.

Recorrência do carcinoma hepatocelular após transplante de fígado e a relação com o nível de alfa fetoproteína / Madalena Maria Silva Coutinho. – 2021.
57 f. : il. color.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médico-Cirúrgicas, Fortaleza, 2021.
Orientação: Prof. Dr. José Huygens Parente Garcia. .

1. Carcinoma hepatocelular. 2. Recidiva. 3. Transplante de fígado. I. Título.

CDD 617

MADALENA MARIA SILVA COUTINHO

**RECORRÊNCIA DO CARCINOMA HEPATOCELULAR APÓS
TRANSPLANTE DE FÍGADO E A RELAÇÃO COM O NÍVEL DE ALFA
FETOPROTEÍNA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Ciências Médico-cirúrgicas.

Aprovada em: 30 / 07/ 2021

BANCA EXAMINADORA

JOSE HUYGENS PARENTE GARCIA

Professor Titular do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará

Marcos Aurélio Pessoa Barros

Cirurgião do Serviço de Cirurgia Digestiva do Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará

Gustavo Rego Coelho

Professor adjunto do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará

AGRADECIMENTOS

A Deus, gratidão imensa pela vida, por me amparar e me fortalecer todos os dias da minha vida.

A meus pais, Manuel Teodoro Coutinho e Maria Teresa Coutinho por me concederam e por ter me educado e me ensinado o verdadeiro sentido da vida e sempre me incentivando e me apoiando nas minhas escolhas e decisões, dizendo sempre: a vida é sua, o conhecimento é seu então faz o melhor uso que você puder pois o mundo é seu, e podes ser quem quiseres! Grata por ter-vos na minha vida e por entenderem e me apoiarem esses anos todos longe de vocês. Sou prova do trabalho duro e da dedicação das vossas vidas em criar e educar os 13 filhos, onde meu pai teve que ausentar 26 anos da vida dele trabalhando em países estrangeiros, voltou para casa onde trabalhou até aos 70 anos na carpintaria, e agricultura para sustentar a família. A mãe com toda dedicação amor a família trabalhando com suas costuras, na agricultura, fazendo seus pães, tudo isso para educar os filhos e proporcionar o melhor a todos, pois todo sacrifício para ela era válido. E me orgulho tanto por ter conseguido seguir esse caminho que tanto eles falavam do quanto é valioso estudar o quanto o conhecimento nos leva aonde quisermos ir não esquecendo jamais dos princípios que sempre preservam na nossa família que são humildade, respeito, honestidade e igualdade. Como a mãe sempre fala “Nesse mundo somos todos iguais, aquele que não puder ajudar não o destrate, pratica sempre o bem e faça o que tiver que fazer com amor, essa é a nossa maior arma para viver bem com o mundo”.

Aos demais membros da família, irmãos, primos, sobrinhos, gratidão pelo carinho por me alegrar com suas ligações, cartinhas, postais, encomendas da terra que sempre enchia meu coração quando chegavam.

A minha amiga e irmã de coração Ângela Maria Monteiro e minha amiga e colega de profissão Dra. Denise Pereira que me incentivavam; sempre tinha uma palavra de força de consolo de admiração e chamadas de atenção quando por momentos me sentia sem força sem foco nesse trabalho, e faziam questão de me relembrar das tantas ambições de almejávamos.

A Universidade Federal do Ceará e ao Ministério da Educação em Cabo Verde, pelo convênio estabelecido há longas décadas, que nos permite sair da nossa terra Cabo Verde e ter oportunidade de estudar numa universidade a fim de concretizarmos nossos estudos em níveis superiores em áreas que em nosso país não temos universidade que nos possa proporcionar a continuação do nosso estudo. Fui acolhida pela Universidade Federal

do Ceará UFC desde de Março 2007 para graduação em Medicina, galguei após formação de medicina segui a especialidade em Cirurgia: Geral, Aparelho Digestivo, Transplante hepático e finalizando com a Pós-Graduação em Ciências Clínico Cirurgias - Mestrado. Não existem palavras para tamanha gratidão pelas oportunidades que tive durante a minha formação! Aos meus grandes mestres e inspiradores, por participarem da minha formação ao longo desses anos todos desde da graduação até a Pós-Graduação.

Obrigada, Prof. Dr. José Huygens Parente Garcia, cirurgião e professor titular da Universidade Federal do Ceará, chefe do serviço de Cirurgia do Aparelho Digestivo, Transplante Hepático e orientador deste trabalho, pelos ensinamentos, pelas oportunidades que me foi concedida, por ser esse grande professor e inspiração de ser humano e profissional que é. Exemplo de liderança, determinação, de ética, e de dedicação ao ensino em cirurgia e a profissão médica.

Aos demais médicos do serviço de cirurgia do Aparelho Digestivo e do serviço de Transplante hepático no hospital universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará, especialmente os cirurgiões responsáveis pelos grandes ensinamentos e contribuição na minha formação como médica cirurgiã: Dr. Gustavo Rêgo Coelho, Dr. Elam Vasconcelos de Aquino, Dr. Marcos Aurélio Pessoa Barros, Dr. João Batista Marinho Vasconcelos, Dr. Paulo Everton Garcia Costa, Dr. Amaury de Castro e Silva Filho e Dra. Denissa Ferreira Gomes de Mesquita.

A todos demais profissionais do serviço de transplante hepático no Hospital Universitário Walter Cantídio que me ajudaram na coleta dos dados, em especial o acadêmico de medicina Carlos Eduardo Lopes Soares pela incansável tarefa de coletar e preencher o banco de dados, aos enfermeiros Bartolomeu Neto, Maria Jose, Clébia Azevedo.

Ao colega cirurgião Dr. Luis Eduardo Veras Pinto, por me incentivar muito, pelas oportunidades nas cirurgias durante os anos de residência na cirurgia, e por ter sido um grande exemplo de residente e de cirurgião a seguir.

Obrigada a todos os meus colegas e amigos que tive imenso prazer em conhecer e cultivar bons relacionamentos durante esses anos todos de formação, pela parceria e cumplicidade.

Obrigada à Universidade Federal do Ceará (UFC) pela oportunidade de ter me formado e ter continuado a minha formação académica até hoje nessa grande universidade! É com muito orgulho e imensa gratidão que vos agradeço por todas essas conquistas.

HORA DI BAI

Hora di bai,
Hora di dor,
Já'n q' ré
Pa el ca manche!

De cada bêz
Que 'n ta leembrâ
Ma'n q' ré
Fica 'n morrê!

Hora di bai,
Hora di dor!

Amor,
Dixa'n chorâ!
Corpo catibo,
Bá bo que é escrabo!
Ó alma bibo,
Quem que al lebabô?

Se bem é doce,
Bai é maguado;
Mas, se ca bado,
Ca ta birado!
Se no morrê
Na despedida,
Nhor des na volta
Ta dano bida

Eugénio Tavares, mornas cantigas crioulas,
1932

Para ser grande, sê inteiro: nada
Teu exagera ou exclui.
Sê todo em cada coisa. Põe o quanto és
No mínimo que fazes.
Assim em cada lago a lua toda
Brilha, porque alta vive.
(Fernando Pessoa)

RESUMO

O carcinoma hepatocelular (CHC) é o subtipo de neoplasia primária mais comum do fígado, correspondendo aproximadamente a 90% de todos os cânceres primários de fígado, e é o quinto câncer mais comum no mundo com uma incidência anual de mais de um milhão de casos. Cerca de 90-95% dos tumores estão associados à cirrose hepática. Nesse estudo realizado no centro de transplante de fígado no Ceará, foram avaliadas as variáveis de 391 pacientes submetidos a transplante hepático (TH) por carcinoma hepatocelular (CHC) diagnosticados no pré-transplante entre agosto de 2003 a dezembro de 2018. Neste período este serviço realizou no total 1636 TH. O tumor foi mais frequente em homens com idade média de 59 anos. Dos fatores de risco para cirrose hepática a hepatite C foi a principal, correspondendo a 52% seguida pela hepatopatia associada ao álcool- 18,5% e hepatite B com 17%. Foram estratificados quatro grupos em relação ao nível de AFP: (G1: AFP<100 ng/ml (n= 272), G2- AFP: 100-399 ng/ml (n=38), G3-AFP: 400-1000 ng/ml (n=25), G4: AFP>1000 ng/ml (n=16). O G4 apresentou a maior taxa de recorrência, sendo o próprio enxerto o órgão mais acometido. Quando comparamos AFP menor que 100ng/ml (G1) e maior que 100ng/ml (GII), a recorrência foi de 6,7% e 20,2%, respectivamente. Analisando as variáveis preditores de recorrência, observou-se que pacientes do GII apresentavam chance de 2.8 vezes maior de recorrência que o G1; a presença de invasão microvascular e nódulos maiores que 5 cm aumentaram a chance de recorrência de 8 e 5 vezes a mais, respectivamente. A recorrência geral foi de 9,7%, ocorrendo principalmente entre dois e cinco anos após TH e a sobrevida livre de recidiva após 200 meses foi de 92%. Comparando pacientes que fizeram *downstage* a sobrevida foi semelhante. O grau de diferenciação tumoral não teve relação com o nível de AFP. No entanto, a invasão microvascular encontrada no explante, teve relação com o nível de AFP e recorrência tumoral. Em conclusão, o TH para CHC proporciona uma excelente sobrevida a longo prazo, e que CHC associado a AFP maior que 100ng/ml aumenta a chance de recorrência. O tamanho do tumor, o maior diâmetro e a invasão microvascular constituem fatores de risco significativos para determinar a recorrência, quando associados a níveis elevados de AFP.

Palavras-chave: Carcinoma hepatocelular. Recidiva. Transplante de fígado.

ABSTRACT

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most common primary liver cancer subtype, accounting for approximately 90% of all primary liver cancers, and is the fifth most common cancer in the world with an annual worldwide incidence of over one million cases. About 90- 95% of tumors are associated with cirrhosis of the liver. In the study performed in the Hepatic transplantation center of Ceara, were evaluated the variables of 391 patients submitted to hepatic transplantation (TH) due to hepatocellular carcinoma (HCC), diagnosed in the pre transplant stage between August 2003 and December 2018. In this period the center realized 1636 liver transplants (LT). The tumor was more frequent in men with an average age of 52 to 65 years, the majority were infected with the hepatitis C virus, and alcohol abuse is the second etiological factor. Four groups were stratified by AFP level: (G1: AFP<100ng/ml, G2-AFP: 100-399ng/ml, G3-AFP: 400-1000ng/ml, G4-AFP>1000ng/ml). G4 had the highest recurrence rate, with the graft itself being the most affected organ. When comparing AFP less than 100ng/ml (GI) and greater than 100ng/ml (GII), the recurrence was 6.7% and 20.2%, respectively. Analyzing the recurrence predictor variables, it was observed that patients in GII had a 2.8 times greater chance of recurrence than GI, and the presence of vascular invasion and nodules larger than 5cm increase the chance of recurrence by 8 and 5 times more respectively. Overall recurrence was 9.7%, occurring mainly between two and five years after LT (37.8%) and relapse-free survival after 200 months was 92%. Comparing with patients that underwent the downstage procedure, the survival was similar. The degree of tumor differentiation was not related to the level of AFP. However, the microvascular invasion found in the explant was related to the level of AFP and tumor recurrence. In conclusion, LT for HCC provides excellent long-term survival, and that HCC associated with AFP greater than 100ng/ml increases the chance of recurrence. Tumor size, larger diameter, and microvascular invasion are significant risk factors for determining recurrence when associated with high levels of AFP.

Keywords: Hepatocellular carcinoma. Recurrence, Liver transplant

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Imagem típica de CHC: a)wash in; b) wash out -----	16
Figura 2 - Estadiamento BCLC e as respectivas terapias direcionadas -----	18
Figura 3 - Classificação das etiologias da cirrose hepática.-----	33
Figura 4 - Taxa de coinfecção entre as etiologias da cirrose -----	34
Figura 5 - Incidência da hepatite por vírus C versus Álcool como principais fatores etiológicos da cirrose hepática -----	34
Figura 6 - Correlação entre o valor preditivo da AFP e a recorrência do CHC -----	36
Figura 7 - Roc preditiva isolada de AFP e recorrência -----	41
Figura 8 - Sobrevida livre de recorrência ao longo de 15 anos -----	42

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Escala de Child-Pugh -----	19
Tabela 2 - Critério de Milão -----	22
Tabela 3 - Sumário dos Critérios de avaliação do CHC para transplante de fígado -----	25
Tabela 4 - Características demográficas do perfil da população em estudo -----	35
Tabela 5 - Recorrência do CHC pós TH em quinze anos de seguimento -----	37
Tabela 6 - Análise das categorias de AFP e as variáveis relacionadas a recorrência do CHC -----	38
Tabela 7 - Relação entre o <i>downstage</i> e o nível de AFP quanto a recorrência do CHC -	38
Tabela 8 - Recorrência do CHC de acordo com a estratificação da AFP em dois grupos	40
Tabela 9 - Relação entre AFP e os fatores de risco preditores para Recorrência de CHC	40

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABTO Associação Brasileira de Transplante de Órgãos

AFP Alfa fetoproteína

AUC. *Area under the curve*

BCLC Barcelona Clinic Liver Cancer

CHC Carcinoma Hepatocelular

CILP Cancero of the Liver Italian Program

CM Critério de Milão

CMB Critério Milão Brasil

EASL. *European Association for the Study of liver disease*

ECOG *Eastern cooperative oncology group*

IMV Invasão microvascular

MELD Model for End- Stage liver

NASH Esteato Hepatite não alcoólica

RM Ressonância Magnética

ROC *Receiver Operating Characteristic*

TC Tomografia Computadorizada

TH Transplante Hepático

VHB Hepatite por vírus B

VHC Hepatite por vírus C

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO -----	14
1.1	Carcinoma hepatocelular -----	14
1.2	Ressecção hepática -----	21
1.3	Transplante hepático -----	21
1.4	Marcadores para CHC -----	26
1.5	Alfa- Fetoproteína -----	27
2	HIPÓTESE -----	29
3	OBJETIVO -----	30
3.1	Objetivo principal -----	30
3.2	Objetivos secundários -----	30
4	MÉTODO -----	30
4.1	Critérios de inclusão -----	31
4.2	Critérios de exclusão -----	31
4.3	Amostra final -----	31
4.4	Análise estatística -----	32
5	RESULTADOS -----	33
5.1	Análise da casuística -----	33
5.2	Características dos pacientes -----	33
5.3	Análise dos dados -----	36
5.4	Localização de recorrência -----	39
5.5	Sobrevida geral -----	43
5.6	Sobrevida livre de recorrência -----	43
6	DISCUSSÃO -----	42
7	CONCLUSÃO -----	46
	REFERÊNCIAS -----	47
	ANEXO 1 -----	56

1 INTRODUÇÃO

1.1 Carcinoma hepatocelular

O carcinoma hepatocelular (CHC) é o subtípico de neoplasia primária mais comum no fígado, correspondendo aproximadamente a 90% de todos os cânceres primários de fígado, e é o quinto câncer mais comum no mundo (MARRERO *et al.*, 2018), tendo uma incidência mundial anual de mais de um milhão de casos. Cerca de 90-95% dos tumores estão associados à cirrose hepática (COSTA *et al.*, 2014).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), o CHC é o quinto tumor mais comum em todo o mundo e a segunda causa de morte relacionada ao câncer, com maior incidência no sexo masculino (*World health organization*, 2020).

A cirrose hepática é o principal fator de risco para o desenvolvimento do CHC, sendo uma consequência de várias etiologias. Dentre elas, destacam-se as hepatites por vírus B e C, o álcool, esteatohepatite não alcoólica (NASH), doenças de depósito – como hemocromatose e deficiência de alfa 1-antitripsina, hepatite autoimune, aflotoxinas (EISERAG; MPH, 2012).

A infecção crônica pelo vírus da hepatite B (VHB) continua sendo um problema de saúde pública global (MARENKO; ROSSO; BUGIANESI, 2016). O vírus afeta aproximadamente 240 milhões de pessoas, e a prevalência em vários países com casos altamente endêmicos vem diminuindo principalmente devido à vacinação e às terapias medicamentosas direcionadas (EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER, 2017). Vale ressaltar que existe uma prevalência de coinfecção entre a hepatite por vírus B associada à hepatite por vírus D, na qual ambas são fatores de risco para o desenvolvimento de CHC.

A hepatite por vírus C (VHC) é a maior causa de doença hepática crônica no mundo. Países com maior prevalência estão localizados na África e Ásia, enquanto os de menor prevalência incluem áreas do Norte da América, Norte e Oeste da Europa, e Austrália (ALVARADO-MORA *et al.*, 2011).

O vírus da hepatite C é considerado uma das principais causas de cirrose hepática no Brasil e no mundo. No Brasil a incidência maior é no sexo masculino, na faixa etária acima dos 60 anos, embora em 2018, as maiores taxas de deteção foram observadas em ambos os sexos, na faixa etária de 55 a 59 anos. É responsável pela maior parte dos óbitos por hepatites virais em nosso país, e representa a primeira maior causa de transplantes hepáticos. No entanto, a incorporação, pelo Sistema Único de Saúde (SUS), das novas terapias, provocou mudanças

no panorama epidemiológico dessa doença no Brasil. (Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais, 2018). A infecção pelo vírus da hepatite C (VHC) ainda é uma das principais causas de carcinoma hepatocelular (CHC) e de indicações de transplantes de fígado no Brasil (FERREIRA *et al.*, 2015). A maioria dos pacientes transplantados pelo centro de Transplante de Fígado do Ceará também foram infectados pelo vírus da hepatite C, sendo um dos principais fatores etiológicos da cirrose hepática nesse serviço e uma das principais indicações do transplante de fígado no Brasil (COSTA *et al.*, 2014).

Os pacientes que apresentam CHC são geralmente do sexo masculino, com idade média de 50 anos. Em países com alta prevalência de VHB, o CHC frequentemente aparece em cerca de 2 décadas antes e é atribuído à transmissão do HBV perinatal ou na primeira infância (DIMITROULIS *et al.*, 2017).

Outro fator de risco para desenvolvimento de CHC é a síndrome metabólica, consequente da diabetes e obesidade. A obesidade tem sido associada a uma maior frequência de câncer em uma variedade de tecidos, incluindo o fígado (KARAGOZIN; DERDAK; BAFFY, 2014). Quando tem início na idade adulta (idade entre 20 e 40 anos) é um fator de risco significativo para CHC. Cada aumento de unidade no IMC, no início da idade adulta, foi associado a uma diminuição de 3,89 meses na idade no diagnóstico de CHC (HASSAN *et al.*, 2015).

Diante do exposto, Sauders *et al.* (2010) realizaram uma revisão sistemática de treze estudos sobre obesidade e risco de CHC, relatando um aumento estatisticamente significativo diretamente proporcional aos níveis de IMC (SAUDERS *et al.*, 2010).

A transformação maligna dos hepatócitos em CHC é um processo gradual que está associado a mutações genéticas, perdas alélicas, alterações epigenéticas e perturbação das vias celulares e moleculares. A expressão fenotípica dessas alterações pode ser manifestada por lesões precursoras que acompanham o CHC, denominados nódulos displásicos, que são distintos dos nódulos regenerativos benignos associados à cirrose em virtude de seu elevado índice proliferativo. (GOMES *et al.*, 2013).

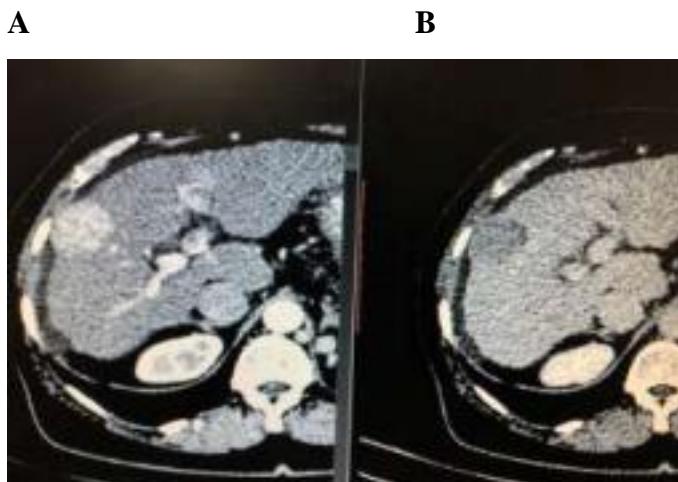
Devido a queixas vagas e sintomas inespecíficos, o CHC pode progredir silenciosamente em pacientes com função hepática preservada e não ser diagnosticado precocemente. Isto ocorre porque, em países em desenvolvimento com vigilância e recursos limitados, o diagnóstico de CHC costuma ser tardio. Por outro lado, os sintomas clínicos são acentuados em casos com insuficiência hepática (DIMITROULIS *et al.*, 2017). Assim, permanece um desafio diagnosticar CHC precocemente e tratar com eficácia. O diagnóstico é

baseado principalmente em exames de imagem, que são métodos não invasivos, ou com biópsia, em casos selecionados.

O método inicial mais utilizado é a ultrassonografia, que é amplamente disponível, com uma sensibilidade variando de 60%-80%, e uma especificidade superior a 90% em pacientes portadores de cirrose hepática. É um método de escolha para rastreamento de CHC em pacientes com hepatopatia crônica de qualquer etiologia, a cada 6 meses, associado à dosagem de alfa-fetoproteína (AFP) (CHEDID, 2017).

O diagnóstico definitivo é efetuado através de Tomografia computadorizada (TC) de abdome com contraste endovenoso e/ou ressonância magnética (RM). Na TC e na RM de abdome com a utilização de contraste endovenoso, o CHC apresenta hipervascularização na fase arterial, tornando-se hiper denso (*wash in*). Nas fases portal e tardia, o CHC geralmente sofre rápida atenuação (*wash out*), tornando-se isodenso em relação ao restante do parênquima hepático. Esse achado é típico de CHC, não sendo necessário biópsia para confirmação diagnóstica (DIMITROULIS *et al.*, 2017). Na figura 1 está exemplificado uma imagem típica de CHC:

Figura 1- Imagem típica de CHC: **a)***wash in*; **b)** *wash out*



Fonte: foto cedida pelo serviço de TH do HUWC- UFC

A biópsia se faz necessária em casos de nódulos hipovasculares e em pacientes não cirróticos, em situações em que o diagnóstico não é seguro por exames de imagem. Trata-se de um procedimento invasivo, com risco de sangramento e de disseminação da doença, embora o risco seja mínimo – em torno de 3% (HEIMBACH; KUILK; AL, 2017).

Apesar dos avanços tecnológicos nas técnicas de imagem, os métodos de estadiamento podem subestimar o estágio do CHC em mais de 25% dos casos em comparação com os achados patológicos dos explantes (KNETEMAN, 2011).

O prognóstico do CHC depende não apenas das características do tumor, mas

também da doença hepática crônica, portanto o estadiamento do CHC e a seleção da terapia mais adequada são importantes (SOUZA *et al.*, 2017). O estadiamento do CHC consiste na investigação dos principais focos de disseminação da doença, baseado na sua fisiopatologia. O CHC se dissemina principalmente por via hematogênica, sendo pulmões, ossos, cérebro e adrenais os mais comuns. Eventualmente, linfonodos regionais podem ser acometidos. A investigação é feita normalmente através da tomografia de tórax, abdome superior e pelve e cintilografia óssea (MAO; WANG, 2019).

O consenso internacional de Zurique, realizado em 2010, visando desenvolver diretrizes no manejo e no estadiamento dos pacientes com CHC para transplante de fígado, retirou a cintilografia óssea do estadiamento do CHC (CLAVIEN *et al.*, 2012). Segundo essa tendência, principalmente devido à alta incidência de resultado falso positivo, o Sistema Nacional de Transplantes (SNT), por sugestão da Câmara Técnica de Transplante de Fígado, aboliu a cintilografia óssea do estadiamento obrigatório.

Existem opções terapêuticas curativas e paliativas para o CHC. A ressecção hepática e o transplante são as formas mais efetivas. A radioablação apresenta bons resultados em tumores com até 3 cm de diâmetro. A quimioembolização transarterial e radioembolização transarterial são considerados tratamentos paliativos e também são usados frequentemente como ponte para o transplante ou como tentativa de *downstage* para aqueles pacientes que não preenchem os critérios elegíveis para transplante (CLAVIEN *et al.*, 2012).

Há vários sistemas de estadiamento do CHC, como o de Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) (Figura 2), o Cancer of the Liver Italian Program (CLIP), a classificação TNM e Japan Integrated Score (JIS). Entre estes, o mais utilizado é o sistema de estadiamento BCLC, devido à sua importante implicação clínica ao seu algoritmo de tratamento, e por se basear nas características tumorais e no comprometimento da função hepática (EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER, 2018).

A classificação Barcelona Clinic Cancer Group (BCLC) (Figura 2) divide os pacientes com CHC em cinco estágios (0, A, B, C e D), de acordo com as variáveis prognósticas pré estabelecidas, e atribui tratamentos de acordo com o estágio de evolução do CHC e o estado clínico do paciente. Fornece informações sobre o prognóstico e o tratamento, baseado em variáveis relacionadas com o estado tumoral (tamanho, número, invasão vascular, linfonodos regionais comprometidos (N1), metástases a distância (M1), função hepática (Child-Pugh) e a capacidade funcional (ECOG: escala performance status do Eastern Cooperative Oncology Group) (EASL, 2012).

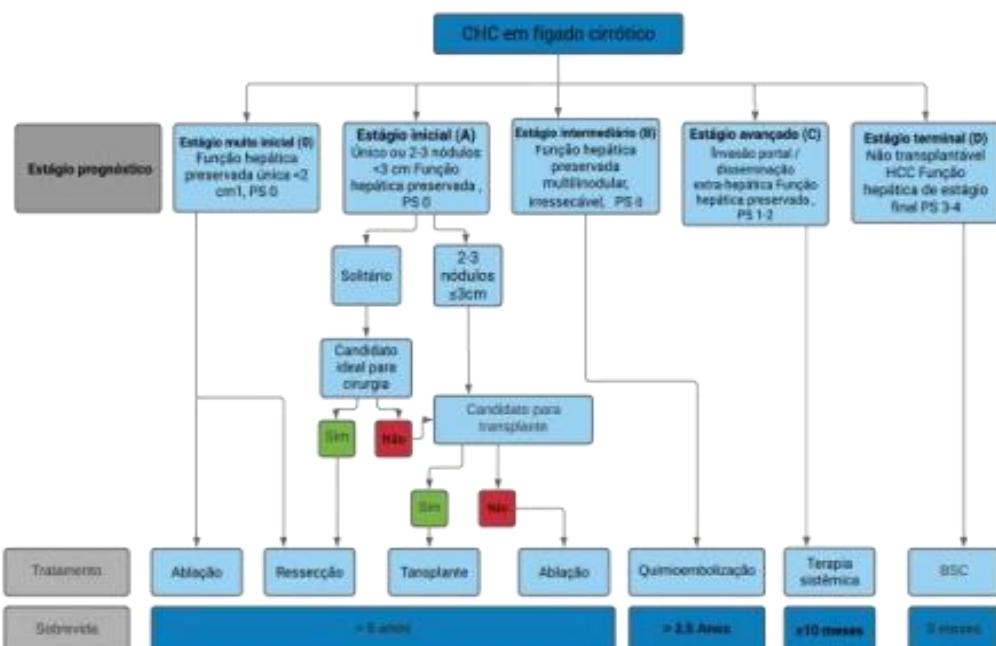
Nos estágios iniciais (BCLC 0 e A) e com função hepática preservada (Child A), o

tratamento consiste na ressecção cirúrgica, com uma sobrevida em torno de 70% em cinco anos. No caso de pacientes em estágio BCLC-A, Child *B e C*, o tratamento de escolha é o transplante hepático. Quando os nódulos são menores de 2 cm, únicos, porém sem indicação para transplante ou de ressecção, a ablação local se torna uma boa opção terapêutica. Em estágios intermediários, BCLC - B, caracterizados pela doença multinodular mas com função hepática preservada, sem disseminação extra-hepática e nem vascular, o tratamento de escolha é a quimioembolização. No estágio BCLC-C há doença avançada, com invasão vascular, metástase local e à distância, e em pacientes Child A-B, considera-se como tratamento de escolha à quimioterapia, onde as drogas de escolha são os inibidores da tirosina-quinase, que melhora a sobrevida em torno de 6,5 meses *versus* 4,2 meses no grupo placebo (RUDE; CHEY, 2009).

Um estudo recente demonstrou que a combinação de atezolizumabe e bevacizumabe foi encorajadora nos pacientes com carcinoma hepatocelular irressecável. Essa combinação de drogas resultou em melhores resultados gerais e de sobrevivência livre de progressão, quando comparado com sorafenib. A sobrevida livre de progressão aos 6 meses foi de 54,5% no grupo atezolizumab-bevacizumab e 37,2% no grupo sorafenib (Finn, et al., 2020).

Em fases mais avançadas, BCLC-D e com cirrose descompensada (Child C), o tratamento é paliativo, com suporte clínico e controle dos sintomas (EASL, 2012).

Figura 2 – Estadiamento BCLC e as respectivas terapias direcionadas.



Fonte: EASL, 2018

Devido à relação entre CHC e cirrose, o prognóstico de casos individuais depende da severidade da cirrose e da extensão do envolvimento hepático.

Os critérios de estadiamento para o prognóstico de CHC contempla elementos como as características do tumor: tamanho, extensão, disseminação local e a distância, invasão vascular e parâmetros clínicos da severidade da cirrose, como Child-Pugh e MELD (GOMES *et al.*, 2013). Para complementar o estadiamento, utilizam-se diferentes ferramentas de análise prognóstica, entre elas a classificação de *Child-Pugh* que está exemplificada na (Tabela 1) para avaliar o grau de função hepática e sobrevida estimada em um e dois anos. Segue a tabela onde é estratificada essa classificação e a relação entre a pontuação da gravidade da doença hepática e o tempo de sobrevida:

Tabela 1 - Escala de Child-Pugh

Escala de Child-Pugh			
Critérios	1 ponto	2 pontos	3 pontos
Bilirrubina (mg/dL)	<2	2-3	>3
Albumina (g/dL)	> 3,5	2,8-3,5	< 2,8
TP (INR)	<1,7	1,71-2,2	> 2,2
Ascite	Ausente	Leve	Severa
Encefalopatia	Ausente	Grau I ou II (ou em tratamento)	Graus III e IV
Pontos	Classe	Sobrevida em 1 ano	Sobrevida em 2 anos
5-6	A	100%	85%
7-9	B	81%	57%
10-15	C	45%	35%

Fonte: Gomes et al.,2013

Outra escore de extrema importância para o estadiamento clínico e o grau de gravidade do paciente cirrótico é o escore MELD. Desde o primeiro transplante até os dias atuais, muitas mudanças ocorreram no sistema de alocação de órgãos. O sistema de alocação de órgão e tecidos no Brasil passou por várias fases que levaram a uma organização e maior credibilidade na lista dos pacientes para transplante, reduzindo o tempo em lista de espera na fila e consequentemente a mortalidade (DE MORAES; DE OLIVEIRA; DA FONSECA-NETO, 2017). Os pacientes passaram a ser listados por ordem de gravidade da doença e não por ordem cronológica, o que permitiu observar que a mortalidade na fila de espera não estava relacionada somente ao tempo de espera.

Após a criação do Sistema Nacional de Transplantes e as Centrais de Notificação e Distribuição de Órgãos, tornou-se possível a implantação de um Cadastro Técnico Único e, com isso, uma fila única de espera (DE MORAES; DE OLIVEIRA; DA FONSECA-NETO, 2017).

Descrito pela primeira vez em 2000, o escore *MELD* (*Model for End-stage Liver Disease*) tinha como objetivo predizer a taxa de sobrevida de três meses em pacientes que realizavam *shunt* portossistêmico intra-hepático transjugular (BOIN *et al.*, 2008).

Em 2001, um estudo validou o escore *MELD* como medida de probabilidade de mortalidade em três meses dos pacientes com doença hepática crônica em fase terminal e candidatos ao transplante. A partir de 2002, esse escore passou a ser usado nos Estados Unidos como critério para alocação de fígado (KAMATH *et al.*, 2001) e passou a ser utilizado mundialmente nos serviços de transplante de fígado. A fórmula utiliza três parâmetros laboratoriais: creatinina (Cr), bilirrubinas (BT) e o RNI (razão normatizada internacional do tempo de protrombina). Através de um cálculo logarítmico: $9,57 \times \log_e Cr \text{ mg/dl} + 3,78 \times \log_e BT \text{ mg/dl} + 11,20 \times \log_e INR + 6,42$ obtém-se o valor *MELD* (calculado), que é válido para receptores acima dos 12 anos. Dessa forma, é possível conseguir um bom preditor de mortalidade, cujo valor mais próximo de 40 se traduz em uma chance reduzida de sobrevivência em três meses (ANDURAS *et al.*, 2013).

Algumas situações não são contempladas de forma adequada pelo escore *MELD* calculado. Uma dessas situações é o CHC, em que os pacientes inscritos recebem de início 20 pontos, após três meses 24 e em seis meses 29 pontos. Segundo a portaria do Ministério da Saúde pon.4/GM/MS setembro de 2017, o paciente é listado para transplante com CHC de diâmetro igual ou maior a 2 cm e desde que esteja dentro dos Critérios de Milão e com imagem típica. O sistema de alocação *MELD* foi implantado no Brasil em 2006 com a [Portaria 1160 do Ministério da Saúde](#).

Após diagnóstico e estadiamento adequados, prossegue-se com a definição do tratamento: ressecção, transplante, terapias ablativas, quimioembolização ou terapias sistêmicas. A ressecção é possível quando o paciente tem cirrose compensada (Child A), sem invasão vascular, sem doença extra-hepática e sem hipertensão portal significativa.

Terapias locorregionais são usadas para *downstage*, incluindo quimioembolização transarterial, que apresentam uma boa resposta quanto à redução do estágio do tumor, e servem como ponte para o tratamento definitivo e curativo, o transplante hepático (SANGIOVANNI; COLOMBO, 2015). A quimioembolização transarterial é a terapia de transição mais usada para inibir o crescimento do tumor em pacientes com CHC elegível para transplante. (COSTA *et al.*, 2014).

Os tratamentos com maiores potenciais curativos para CHC são as ressecções e o transplante hepático, onde se deve levar em consideração fatores como diâmetro do tumor, número de nódulos, grau da hepatopatia crônica e também a experiência do cirurgião em

ressecção hepática em pacientes com cirrose hepática. (Chedid, 2017)

1.2 Ressecção hepática

O fígado cirrótico tem prejuízo de função e de capacidade de regeneração. O risco de insuficiência hepática após ressecção é aumentado nesses pacientes. Faz-se necessário a avaliação do grau de comprometimento da função hepática, que é feita através da classificação de *Child-Pugh* e a estimativa quanto a presença de hipertensão portal. Também é fundamental a volumetria hepática, porém ela pode ser dispensada em pacientes com CHC de pequenos tamanhos e localização periférica, candidatos a ressecção em cunha, ou subsegmentectomia hepática. Pacientes sem cirrose hepática geralmente são candidatos a ressecções hepáticas parciais. Sinais de hipertensão porta, como ascite e plaquetopenia, *MELD* superior a 10, contraindicam a ressecção. Deve-se avaliar também a extensão do envolvimento hepático e vascular do tumor, presença de trombos tumorais nas veias principais, e avaliar também o *status performance* do paciente (M.F, et al., 2017)

Nos casos de doença hepática avançada, *Child B e C* associada a CHC dentro dos CM, o transplante hepático se torna o tratamento de escolha.

1.3 Transplante hepático

O transplante hepático é considerado um dos tratamentos de escolha com intuito curativo para pacientes cirróticos com CHC dentro dos *Critérios de Milão* (DAMICO et al., 2009). No entanto, a taxa de recorrência do CHC após o TH é de 8% a 20%, e é um fator limitante da taxa de sobrevida a longo prazo (COSTA et al., 2014).

Os registros brasileiros de transplante da Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos (ABTO), publicados em 2019, indicam que o Brasil foi o segundo país em número absoluto de transplante de fígado (média feita entre 35 países), onde foram realizados 2.195 transplantes hepáticos. No ano de 2020, em que a pandemia pelo Covid-19 transformou o mundo, o Brasil foi um dos países mais afetados. A queda nas taxas de doações e de transplantes de órgãos com doador falecido não foram tão grandes como se temia e variaram entre as regiões. Os transplantes hepáticos tiveram diminuição de apenas 9%. O número de pacientes e a taxa de ingresso em lista de espera diminuíram de 13% e 19%, respectivamente, e a mortalidade em lista aumentou 5%. (Associação Brasileira de Transplante de Órgãos, 2020). Foi um ano difícil e de grande desafio para os centros transplantadores do Brasil.

Os primeiros resultados do transplante para CHC foram desapontadores, com altas

taxas de recorrência e mau prognóstico, uma vez que não havia critérios de seleção para os receptores (GUNSAR, 2017).

A avaliação dos pacientes para TH é um processo que envolve uma equipe multidisciplinar formada por cirurgiões, anestesiologistas, intensivistas, hepatologistas, enfermeiros, psicólogos, assistentes sociais, fisioterapeutas, nutricionistas e farmacêuticos, fazendo-se necessário uma ou mais consultas com subespecialidades adicionais.

Foi nesse âmbito que, em 1996, os Critérios de Milão (CM), descritos na Tabela 2 foram propostos, os quais se baseiam no tamanho do tumor para a seleção de pacientes com CHC para transplante de fígado. Esses critérios são usados no Brasil, segundo a portaria número 1.160 do Ministério da Saúde: tumor único de até 5cm ou até 3 nódulos de até 3 cm sem invasão vascular e sem doença extra-hepática (MAZZAFERRO *et al.*, 2009). Trata-se de Critérios que se baseiam apenas no tamanho do tumor, e não na biologia tumoral.

Tabela 2 - Critério de Milão

Critério de Milão
Nódulo único < 5 cm
Ou
Até 3 nódulos \leq 3 cm
Ausência de trombose tumoral de veia porta
E doença extra-hepática

Fonte: Gunsar (2017)

Para inclusão como situação especial, o paciente deve preencher os seguintes critérios para diagnóstico e estadiamento: relatório médico relacionando todos os tratamentos para o CHC realizados previamente a solicitação de inclusão como situação especial; cópia de laudos de exames laboratoriais; laudos dos exames de imagem evidenciando que a doença está dentro dos Critérios de Milão.

Estes critérios se baseiam também na suposição de que a sobrevida do fígado transplantado por CHC deve ser comparável à sobrevida em indicações não malignas, onde a sobrevida esperada é superior a 70% em 5 anos (DAMICO *et al.*, 2009).

No entanto, o uso do tamanho do tumor e o número têm sido insuficientes para indicar as características biológicas do carcinoma hepatocelular e prever o risco de recorrência do tumor.

Os Critérios de Milão são bastante rígidos, uma vez que suas regras podem excluir das listas de espera, pacientes que se beneficiariam do transplante (GUNSAR, 2017). Vários estudos revelam que pacientes com CHC fora dos Critérios de Milão, mas associados com características biológicas favoráveis, como ausência de invasão microvascular, nível baixo de alfafetoproteína (AFP) e bem diferenciados, podem ter boa sobrevida. (TOMOHIRO *et al.*, 2015).

Além de exames radiológicos no pré-operatório, a AFP tem sido usada como uma variável no estadiamento e para avaliar o prognóstico, quando usado em conjunto com a invasão vascular, diâmetro e número de nódulos. Com utilização de AFP, houve uma melhora na seleção de pacientes em comparação com os Critérios de Milão (MAZZAFERRO *et al.*, 2009).

Pacientes fora dos critérios de Milão com um AFP baixo, apresentam menor risco de recidiva, e estes poderiam também ser elegíveis para transplante (ANDREOU *et al.*, 2014).

No estudo Francês de DUVOUX *et al.*, no intuito de otimizar os critérios de seleção dos pacientes com CHC para transplante de fígado, visando maior sobrevida a longo prazo e menor taxa de recorrência, associaram o marcador AFP nos critérios de seleção dos pacientes. Nesse, foi criado um modelo que inclui o nível de AFP na listagem dos pacientes para transplante. Validou o modelo que associa AFP com o número e o diâmetro dos nódulos, mostrando que essa associação é mais adequada para prever recorrência do CHC pós-transplante comparado ao uso isolado do CM. De acordo com esse modelo, pacientes fora do CM, com um a três nódulos e um nódulo maior que 6 cm ou com 4 ou mais nódulos, sendo o diâmetro máximo de 3 cm, podem ser considerados elegíveis para transplante, desde que seu nível de AFP seja menor ou igual a 100 ng/ml. Por outro lado, pacientes dentro do CM, mas com AFP maior que 1000 ng/ml, têm alto risco de recorrência e uma sobrevida significativamente reduzida. Também sugere que devem ser considerados pacientes de alto risco para transplante apenas aqueles que fizeram *downstage* com sucesso; mostrando mais uma vez que a AFP é uma ferramenta simples e confiável que pode ajudar a melhorar a seleção de pacientes com baixo risco de recorrência, principalmente aqueles que excedem os Critérios de Milão (DUVOUX *et al.*, 2012).

Muitos critérios são expandidos, incorporando diferentes marcadores biológicos, como AFP, assim como exames radiológicos complementares, como tomografia computadorizada de emissão de Pósitron 18F-fluorodeoxiglucose poderia ser uma ferramenta de diagnóstico útil para decidir a terapia adequada particularmente para pacientes com carcinoma hepatocelular fora dos Critérios de Milão. Até então, as informações quanto às

biológicas do tumor só são vistas após exame histopatológico do tumor no explante (GUNSAR, 2017).

No Brasil, o critério de seleção para CHC é uma versão expandida dos Critérios de Milão (CM), conhecidos como Critérios de Milão Brasil (CMB) onde nódulos menores que 2 cm não são considerados. Em um estudo multicêntrico, analisando 1059 receptores de TH com CHC, foi avaliado a sobrevida global e a sobrevida livre de doença entre pacientes dentro do critério de Milão e Milao-Brasil. Observou-se que pacientes que preencheram o CM no diagnóstico e no explante apresentaram maior sobrevida global e livre de doença comparado com os pacientes fora do CM e dentro do CMB, assim como os fora de ambos (Chagas, et al., 2021).

Chagas et al, em outro estudo multicêntrico realizado no Brasil, mostra que mesmo após adoção de critérios restritivos, as taxas de recorrência após TH variam de 8 a 20% e ainda tem impacto na sobrevida geral, principalmente os pacientes que apresentam recidiva precoce com pior prognóstico (Chagas, et al., 2019)

O estudo de Toso *et al* sugere que o volume total do tumor (TTV) pode ser uma ferramenta útil para avaliar pacientes com CHC para consideração de transplante de fígado. Esta classificação tem como corte a soma até 115 cm³ do volume total dos tumores. A precisão da radiologia pré-transplante pode ser aumentada, com resultados pós-transplante não diferentes daqueles alcançados com as classificações de Milão e UCSF, apesar da inclusão de mais pacientes para o transplante. O estudo determinou que a invasão macrovascular do tumor está fortemente associada à recorrência do tumor pós-transplante. A classificação do TTV discutida deve, portanto, ser considerada apenas em pacientes sem grande envolvimento vascular por tumor na imagem pré-transplante. Além disso, tanto o linfonodo quanto outras metástases extra-hepáticas permanecem contra-indicações para o transplante (Toso, et al., 2008).

Um estudo de Mazzaferro *et al*, com base no tamanho dos carcinomas hepatocelulares que estavam fora dos critérios convencionais de transplante, teve como objetivo estabelecer um modelo que é capaz de prever as probabilidades de sobrevivência com base em parâmetros tumorais objetivos, ou seja, diâmetro, número de nódulos e invasão vascular. O chamado modelo 'Up to Seven' representa a primeira tentativa em grande escala de estratificar pacientes com CHC, um avanço importante em comparação com a abordagem dos critérios de Milão ou critérios alternativos, que são considerados pela comunidade de transplantes como indevidamente restritivos (Mazzaferro V., et al., 2009).

No estudo da Universidade da Califórnia de San Francisco, foi observado sobrevida

de 72% em 5 anos dos pacientes com pT1(tumor único sem invasão vascular) ou pT2 (tumor único sem invasão vascular ou tumores múltiplos, todos com diâmetro inferior a 5 cm). Taxa de sobrevida semelhante às relatadas por Mazzaferro et al. (83% em 4 anos), Llovet et al. (74% em 5 anos), e Bismuth et al.(83% em 3 anos) para estágio tumoral semelhante. Além disso, o estudo também sugere que a sobrevida excelente pode ser alcançada em pacientes com pT3 (tumores múltiplos maiores que 5 cm) que atendem aos critérios propostos - tumor solitário \leq 6,5 cm ou \leq 3 tumores com o maior \leq 4,5 cm, e o diâmetro total do tumor não excede 8 cm (Yao, et al., 2008).

Na seguinte tabela (Tabela 5) são demonstradas algumas das expansões dos critérios para transplante de pacientes com CHC (PAVEL; FUSTER, 2018).

Tabela 3 - Sumário dos Critérios de avaliação do CHC para transplante de fígado.

Critério	Detalhes do critério	Sobrevida pós-transplante
Critério de Milão	Nódulo único \leq 5cm, ou 3 nódulos \leq 3cm, sem invasão vascular ou doença extra-hepática \leq 3 nódulos entre 2 e 3 cm ou 1 nódulo entre 2 e 5 cm, mais qualquer número de nódulos entre \geq 1 cm e $<$ 2 cm	>70% em 5 anos 70% em 5 anos
Up do Seven (MAZZAFERRO et al., 2009)	A soma do maior diâmetro e número de nod. < 7 cm	71.2% em 5 anos
Volume total do tumor (TOSO et al., 2008)	Volume total do tumor \leq 115 cm ³ e AFP \leq 400 ng / mL	74.2% em 4 anos
Critério UCSF (YAO et al., 2007)	Tumor solitário \leq 6,5 cm ou \leq 3 tumores com o maior \leq 4,5 cm 1 tumor \leq 7 cm; 3 tumores \leq 5 cm; 5 tumores \leq 3 cm;	84.6% em 5 anos
BCLC (LLOVET et al., 2018)	Mantido dentro dos Critérios de Milão durante 6 meses após o downstaging	80.2 % em 5 anos

Fonte: PAVEL; FUSTER,2018

No contexto de rastreamento, diagnóstico precoce e tratamento curativo para pacientes com CHC, de maneira a prever o risco de recorrência e proporcionar uma maior sobrevida livre de doença, muitos estudos vêm sendo feitos, pesquisando e testando vários biomarcadores, a fim de alcançar uma melhor conduta. Visando aumentar a sobrevida e reduzir a recorrência do CHC após TH, um estudo francês validou um modelo para listar pacientes portadores de CHC para TH. Este modelo contempla o nível sérico de AFP associado ao diâmetro e número de nódulos. Este estudo mostrou que o nível de AFP melhora significativamente a previsão de recorrência do CHC comparando com os CM (DUVOUX et

al., 2012).

1.4 Marcadores para CHC

Entre os vários marcadores séricos estudados, o mais utilizado na prática clínica é a AFP, respaldado por múltiplos estudos científicos. No entanto, existem outros biomarcadores séricos relacionados com CHC, com sensibilidade e especificidade variada. São elas a **AFP L3**, o Protrombina des-gama-carboxi (DCP); o glypcan 3 (GPC-3), a Alfa-1 fucosidase (AFU) que são usados também no diagnóstico precoce, seguimento e monitoramento do CHC, com sensibilidade e especificidade variada, porém com aplicabilidade clínica ainda restrita (Marrero, et al., 2009).

Existem também os biomarcadores imunohistoquímico para CHC que também podem ser usados no diagnóstico de CHC. As lesões neoplásicas hepatocelulares bem diferenciadas e pouco diferenciadas representam um desafio diagnóstico. “Bem diferenciado” implica que a histomorfologia do tumor se assemelha muito ao tecido nativo do qual o tumor se origina. Portanto, um CHC bem diferenciado recapitula tecido hepático benigno, mimetizando as seguintes entidades benignas e pré-neoplásicas: adenoma hepatocelular, hiperplasia nodular focal (HNF), nódulo regenerativo e nódulo displásico em fígado cirrótico. A fim de demonstrar malignidade em um CHC bem diferenciado que morfologicamente se assemelha a lesões hepatocíticas benignas, imunohistoquímica (IHC) com o CD34 (mostrando capilarização sinusoidal difusa) e um painel de glutamina sintetase (GS), glipícano-3 (GPC-3) e *heat shock proteins* (HSP-70) pode ser útil. A coloração especial de reticulina continua sendo um teste muito útil, já que as entidades benignas e pré-neoplásicas mencionadas geralmente retêm rede reticulina, enquanto o CHC não. No entanto, essas manchas não são 100% específicas nem 100% sensíveis. Assim, a revisão cuidadosa da histomorfologia e a aplicação rigorosa dos critérios citomorfológicos de malignidade e a correlação clínica e de imagem são essenciais para estabelecer um diagnóstico firme de CHC bem diferenciado (El Jabbour, Lee, & Lagana, 2019)

Outros biomarcadores biológicos têm sido estudados no diagnóstico do CHC, como a:

Osteopontina (OPN) é uma matriz extracelular multifuncional proteína que participa de diversos processos biológicos. Em condições fisiológicas OPN é expresso em algumas células do fígado, tais como Kupffer e células estreladas, mas não em hepatócitos. Notavelmente, o esgotamento de OPN em linhas de células CHC resultou na expressão diminuída de genes associados a células-tronco, lado fração de células

da população, formação de hepatoesferóides e tumorigenicidade em camundongos imunodeficientes. Em concordância, depleção da hepatocarcinogênese atenuada OPN em camundongos. Estudos relataram a regulação positiva de OPN em vários tipos de doenças malignas, incluindo pulmão, mama, cólon e CHC. Um interessante estudo de Duarte-Salles et al. demonstrou a associação entre os níveis de OPN em circulação pré-diagnóstico e a incidência de CHC em uma grande coorte. (Stefano, Chacon, Turcios, Marti, & Gedaly, 2018).

A proteína de Golgi-73 (GP73) é um tipo II específico de Golgi proteína de membrana que normalmente é expressa em células epiteliais de vários tipos de tecido humano, mas não hepatócitos. No entanto, GP73 é detectado no soro de pacientes com doença hepática, particularmente CHC. Um estudo de caso-controle demonstrou que o soro GP73 em pacientes com HCC foi significativamente maior do que em adultos saudáveis e o vírus da hepatite B (VHB) portadores sem doença hepática. A sensibilidade e a especificidade da GP73 sérica para CHC foram de 74,6% e 97,4%, respectivamente, em comparação com 58,2% e 85,3%, respectivamente para AFP (Tsuchiya, et al., 2015).

No presente estudo, avaliaremos a importância da AFP na previsão da recorrência do CHC após TH, avaliando sua relação com outros fatores, baseado na casuística do Centro de Transplante de Fígado do Ceará. Encontrar um ponto de corte do nível de AFP que prevê o risco de recorrência é importante na seleção do paciente para transplante hepático.

Dentre esses marcadores, como citado previamente, a AFP continua sendo a mais usada tanto na triagem de pacientes com CHC, como um biomarcador para avaliar a recorrência do CHC após TH, e neste estudo falaremos mais detalhadamente do seu papel na recorrência do CHC pós TH.

ALFA-FETOPROTEÍNA: (AFP) é uma glicoproteína e pertence à família de genes das albuminas séricas. Foi encontrado um alto nível sérico de AFP em pacientes com câncer de fígado, desde então esta proteína tem sido utilizada como um biomarcador sérico para câncer de fígado (HE; LU; ZHANG, 2019).

1.5 Alfa- Fetoproteína

AFP foi identificada em 1956, a partir de uma fração proteica detectada no soro fetal humano e não detectada no soro adulto. Na fisiologia normal, AFP declina rapidamente após o nascimento e permanece em níveis baixos ao longo de toda a vida (Galle PR, 2019).

AFP pertence à família do gene da albumina que é composta por um pequeno número de genes relacionados. Isso inclui albumina (Alb), AFP, alfa-albumina (também chamada de afamin (Afm), gene relacionado a AFP (Arg) e a proteína de ligação à vitamina D

mais distante (Dbp; também chamada de Gc) (Spear, 2013).

O gene AFP é composto por 15 exões, os primeiros 14 dos quais codificam para a proteína AFP; esses exons medem 19,5 kb em humanos. O principal transcrito do RNA mensageiro (mRNA) da AFP tem 2,2 kb de comprimento, embora transcrições mais curtas tenham sido observadas em diferentes momentos durante o desenvolvimento do fígado e em linhas de células cancerosas; esses transcritos mais curtos podem codificar proteínas com novas funções (Spear, 2013). AFP funciona como uma proteína de transporte do soro. Ela liga várias moléculas, incluindo estrogênio, ácidos graxos, bilirrubina, esteróides, metais pesados (incluindo cobre e níquel) e vários compostos ambientais (Spear, 2013).

A produção e regulação da AFP são complexas e não foram totalmente caracterizadas. Ela regula o crescimento de células normais e neoplásicas por diferentes mecanismos. Mesmo que o aumento das evidências recomende que a AFP possa regular o crescimento de células tumorais, este mecanismo não é claro (Özdemir & Baskiran, 2020).

Um aumento anormal no nível de AFP plasmático em adultos é considerada uma marca importante na deteção de algumas doenças, incluindo CHC, tumores do saco vitelino e gástrico. É reativado em mais de 70% de pacientes com CHC e é considerado o biomarcador "padrão ouro" para o diagnóstico clínico de câncer de fígado nas últimas décadas. Está também associada a defeitos fetais e malformações. Níveis anormais de AFP em soro materno têm sido usados como um indicador de espinha bífida ou síndrome de Down na triagem fetal. (Chen, et al., 2020).

Inicialmente a AFP, juntamente com testes radiológicos de um tumor, era considerado uma arma importante no diagnóstico do CHC. Esta combinação tornou-se então incorporada em vários *flow charts* mundiais para diagnóstico de CHC (LAI et al., 2016). Concentrações superiores a 400 ng/ml podem ser utilizadas como confirmação de CHC. Hoje em dia alguns pequenos tumores (por exemplo, 3 cm ou menores) podem ser detectados devido a avanços na tecnologia de imagem, e sabe-se que um número significativo de pequenos tumores (CHC) não secretam AFP em nível para diagnóstico (TATEISHI et al., 2008). Assim como níveis aumentados de AFP podem ser encontrados no cenário de pacientes com cirrose e hepatite ativa, alanina aminotransferase sérica elevada, ou em outras neoplasias (PAN; CHEN; YU, 2020).

É importante ressaltar que o AFP é testado principalmente como meio de diagnóstico e não na vigilância. Isso é relevante, uma vez que seu desempenho como um teste diagnóstico não pode ser extrapolado para o ambiente de vigilância. (LAI et al., 2016).

Mesmo com os avanços tecnológicos, AFP, em termos diagnósticos, permanece

relevante. Em 2017, Sheng Bai *et al.* conduziram um estudo onde há correlação clínica entre o nível de AFP no diagnóstico e graus patológicos dos pacientes com CHC. Esta análise revelou que AFP era um preditor independente do grau patológico do tumor (SHENG BAI *et al.*, 2017). Além disso, tumores pouco diferenciados/anaplásicos foram significativamente mais prevalentes no grupo AFP positivo em comparação com aqueles no grupo AFP negativo.

No intuito de alcançar uma sobrevida a longo prazo e reduzir a recorrência pós transplante, e o uso mais eficaz dos órgãos de doadores tanto vivos como falecidos, um número crescente de fatores de prognóstico e recorrência tem sido estudado nos últimos anos. Esses estudos não se concentraram apenas no número e diâmetro máximo do tumor, mas também no nível sérico de AFP e outras características biológicas e morfológica, como invasão macro e microvascular, grau de diferenciação histológica, assim como outros marcadores bioquímicos (LI *et al.*, 2014).

O grau de diferenciação histopatológica do tumor, assim como a presença de invasão microvascular, que são achados obtidos normalmente após avaliação histopatológica do explante, são achados extremamente importantes na predição da recidiva e sobrevida. Infelizmente são achados de difícil diagnóstico pré-transplante, embora de um valor extremamente importante no *follow-up* dos pacientes pós-transplante (PECCHI *et al.*, 2015). Embora seja importante essas informações histopatológicas, essa avaliação não é feita de rotina no pré TH devido ao risco de complicações como sangramentos, disseminação tumoral.

As lesões pouco diferenciadas foram significativamente associadas a uma taxa de recorrência mais alta de CHC, assim como a presença de invasão microvascular também apresenta um maior risco de recorrência quando associada a níveis de $\text{AFP} > 400 \text{ ng/ml}$ (CARR *et al.*, 2020).

De acordo com a experiência realizada na cidade de Hangzhou na China, a invasão macrovascular, o tamanho do tumor, o nível de AFP pré-operatório e a graduação histopatológica são fatores prognósticos independentes associados à sobrevida do paciente (ZHENG *et al.*, 2019).

Após transplante hepático por CHC, a presença de invasão microvascular diminui significativamente os resultados de sobrevivência (ZHANG *et al.*, 2018).

2 HIPÓTESE

A Alfa-fetoproteína é um fator de risco independente de recorrência do CHC após transplante de fígado e apresenta relação direta com invasão microvascular, o grau de diferenciação tumoral e o tamanho do tumor.

3 OBJETIVO

3.1 Objetivo principal

Avaliação da taxa de recorrência do carcinoma hepatocelular após transplante hepático e a relação com o nível sérico de alfafetoproteína.

3.2 Objetivos secundários

- Avaliar a relação entre o nível de AFP e invasão microvascular do CHC no explante;
- Avaliar a relação entre o nível de AFP e o grau de diferenciação do CHC no explante;
- Avaliar a relação entre o nível AFP e o tamanho dos nódulos
- Avaliar o local da recorrência do CHC
- Avaliar a sobrevida geral pós-transplante e a sobrevida livre de doença.
- Sobrevida dos grupos com e sem *downstage*.

4 MÉTODO

Nesse estudo realizado no centro de transplante de fígado no Ceará, foram avaliadas as variáveis de 391 pacientes submetidos a transplante hepático (TH) por carcinoma hepatocelular (CHC) diagnosticados no pré transplante entre agosto de 2003 a dezembro de 2018. Neste período este serviço realizou no total 1636 TH.

Todos esses pacientes transplantados estavam dentro do *CM* no momento de inclusão na fila de transplante, entretanto após avaliação do explante foi constatado que 18 (5,1% da casuística) pacientes não preenchia os CM, provavelmente isso deve-se ao tempo de espera na fila e consequentemente o tumor pode crescer. Alguns foram submetidos a *downstage*, onde era realizado quimioembolização nos casos em que o CHC se encontrava fora do *CM* e em outros casos para impedir a progressão do tumor enquanto os pacientes aguardavam na fila.

Trata-se de um estudo de coorte histórico, onde dos 391 pacientes transplantados por CHC, em que 40 pacientes foram excluídos devido a dados incompletos, e óbitos até 90 dias após o transplante. Sendo selecionados apenas 351 pacientes para o estudo. Os dados dos pacientes nesse estudo foram coletados através de revisão dos respectivos prontuários.

Optou-se por excluir os pacientes que evoluíram para óbito até aos 90 dias pós transplante, porque trata-se de pacientes onde o óbito não está relacionado diretamente a recidiva do CHC, mas sim devido a complicações clínicas relacionadas ao status performance, comorbidades dos pacientes e ao procedimento de grande porte em que são submetidos, não

função do enxerto. Portanto, optou-se pela seleção dos pacientes que sobreviveram após 90 dias do TH no intuito de ter um grupo mais homogêneo para avaliar a recorrência e sobrevida.

Esse estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa da Universidade Federal do Ceará sob o número: 4.578.668

4.1 Critérios de inclusão

- a) Pacientes transplantados por CHC dentro dos Critérios de Milão;
- b) Pacientes que fizeram *downstage* do CHC;
- c) Pacientes que sobreviveram após 90 dias de transplante;
- d) Pacientes que tiveram seguimento após transplante.

4.2 Critérios de exclusão

- a) Pacientes que perderam seguimento;
- b) Dados incompletos.

4.3 Amostra final

Dos 391 pacientes, 35 pacientes foram excluídos, pois faleceram dentro de 90 dias após o transplante. Cinco pacientes que apresentavam dados incompletos foram também excluídos.

O estudo foi realizado com uma casuística de 351 pacientes, divididos em quatro grupos, de acordo com a estratificação da dosagem no nível sérico de AFP antes da listagem para transplante, no momento do diagnóstico do CHC:

- Grupo 1(G1): AFP < 100ng/mL
- Grupo 2 (G2): AFP entre 100 a 399 ng/mL
- Grupo 3 (G3): AFP entre 400 a 1000 ng/mL
- Grupo 4 (G4): AFP > 1000 ng/mL

Esta divisão, com exceção do grupo II, já foi validada em estudos nas duas últimas décadas. Duvoux et al., identificou 3 grupos de pacientes com taxas de recorrência de 5 anos estatisticamente diferentes: pacientes com AFP níveis inferiores a 100 ng /mL, níveis de 100 - 1000 ng / mL, e níveis superiores a 1000 ng / mL. Na análise de Bruix et al., para mostrar que sorafenib tem benefício em vários grupos pacientes com CHC foram utilizadas duas categorias, AFP abaixo de 200 ng/mL e acima de 200 ng/mL (Bruix, et al., 2017).

Neste estudo, optamos por estratificar mais os grupos e adicionamos o Grupo 2

(AFP: 100 – 399 ng/ml), para avaliar o efeito de níveis intermediários da AFP na recorrência do CHC.

Vale ressaltar que não havia um valor corte de AFP que determinasse a inclusão dos pacientes na fila para TH. Após estudos científicos publicados, mostrando que nível de AFP acima de 1000ng/ml no pré transplante era indicativo de pior prognóstico, foi decidido pela câmara técnica nacional de transplante do Brasil que a partir do ano de 2017, pacientes com CHC só eram listados para transplante se o nível de AFP fosse inferior a 1000 ng/mL. Portanto nessa casuística teremos pacientes que foram transplantados com nível de AFP acima de 1000 ng/mL.

Neste estudo, uma segunda estratificação foi feita na população estudada para avaliar a chance de recorrência do CHC baseada no nível de AFP e outros fatores preditores de recorrência: invasão microvascular, grau de diferenciação, tamanho dos nódulos, número de nódulos, downstage, idade, sexo, inclusão do MELD. Esses pacientes foram divididos em dois Grupos: Grupo I = AFP < 100 ng/mL e Grupo II = AFP >100 ng/mL.

4.4 Análise estatística

Nas variáveis numéricas, os dados foram apresentados em média e desvio-padrão, e em mediana e percentis. Nas variáveis categóricas os dados foram expostos em frequência e taxa de prevalência de modo a investigar associações entre fatores de risco e o CHC.

Na análise das características dos participantes foi utilizado o teste U de Mann-Whitney, teste t de Student, ANOVA e Kruskall-Wallis, verificada a não aderência dos dados à distribuição gaussiana. Na investigação de associação entre as variáveis categóricas utilizar-se-á o teste de qui-quadrado de Pearson e o teste exato de Fisher.

Utilizou-se a análise da Curva ROC (*Receiving Operating Characteristic*) para estabelecer alguns pontos de corte (*cut off*), para posteriormente serem usados na análise de regressão logística multivariada

Para analisar o efeito de *downstage*, os pacientes foram segmentados em dois grupos: o que fez *downstage* e o que não fez. Foi utilizado o teste exato de Fisher para determinar se houve associações significativas nos grupos.

Uma regressão logística avaliando as duas categorias de GI – AFP <100 ng/mL e GII AFP >100 ng/ng/mL) com variáveis preditores de recorrência: invasão microvascular, grau de diferenciação, inclusão de *MELD*, se foi feito *downstage*, sexo dos pacientes, número de nódulos e o diâmetro dos nódulos. Essa estratificação em apenas dois grupos foi feita pelo fato que estratificando em quatro grupos previamente, o G1 era o dominante, e os restantes grupos

o número de pacientes era muito pequeno, o que causaria uma desproporcionalidade nas análises repercutindo na significância estatística. Então optou-se por estratificar em dois grupos grupo I ($\text{AFP} < 100 \text{ ng/mL}$) e grupo II ($\text{AFP} > 100 \text{ ng/mL}$)

Curvas de Kaplan–Meier foram construídas para avaliar os pacientes quanto à sobrevida livre de recorrência do CHC e a sobrevida geral dos pacientes.

Adotou-se um nível de significância de 5%. As análises estatísticas foram realizadas utilizando o programa estatístico JAMOVI e Microsoft Excel 2016.

5 RESULTADOS

5.1 Análise da casuística

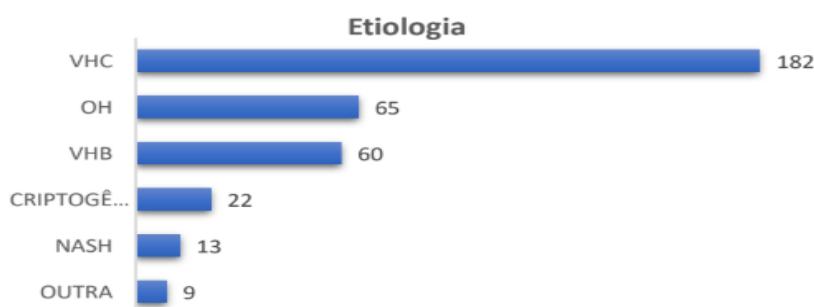
Em um período de 15 anos, foram realizados 391 TH por CHC e nesse estudo, estão incluídos 351 deles e os demais 40 pacientes foram excluídos por não preencherem os critérios de inclusão.

5.2 Características dos pacientes

A maioria dos pacientes neste estudo eram do sexo masculino, 77,2% (n=271). A idade média na época do TH foi de 59 anos. Todos os pacientes estavam dentro do *Critério de Milão*, porém após avaliação do explante, observou-se que 18 pacientes estavam fora desse critério. A maioria dos pacientes (52%) foram diagnosticados com hepatite C (VHC). O álcool foi a segunda etiologia para indicação do transplante no serviço (19%). O Vírus B (VHB) foi a terceira causa de transplante, de acordo com o gráfico da figura 3. Em somente 7% dos casos, os pacientes apresentavam coinfecção, isto é, associação da VHB com VHD, VHB e VHC, como demonstra a figura 3.

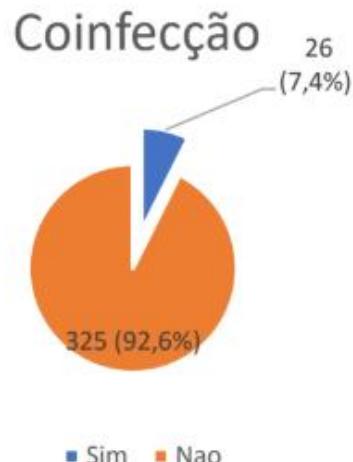
Esse achado está exposto no gráfico seguinte:

Figura 3 – Classificação das etiologias da cirrose hepática.



Fonte: Dados da pesquisa.

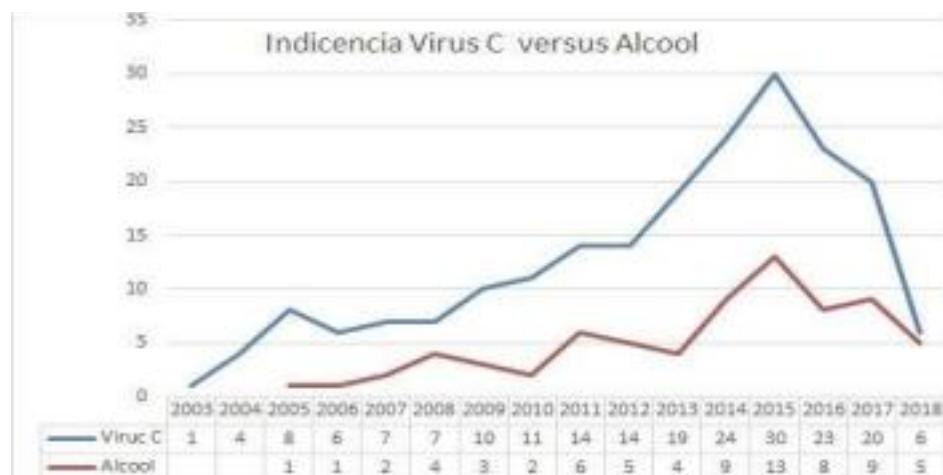
Figura 4 – Taxa de coinfecção entre as etiologias da cirrose.



Fonte: Dados da pesquisa.

O gráfico a seguir ilustra a evolução das duas principais causas de CHC em aproximadamente duas décadas. Observa-se um pico de incidência de transplantes por VHC em 2014 - 2015, mas esse se refere ao fato de ser o ano onde foram realizados maior número de TH.

Figura 5 - Incidência da hepatite por vírus C *versus* Álcool como principais fatores etiológicos da cirrose hepática.



Fonte: Dados da pesquisa.

Entre os anos de 2002 a 2006, os pacientes eram transplantados de acordo com a ordem cronológica de inscrição na fila de TH. Em julho de 2006, foi implantado o escore *MELD* no Brasil, e a partir de então os pacientes passaram a ser transplantados por gravidade da doença.

A média do *MELD* calculado entre os pacientes foi de 13, com uma mediana de 12, ressaltando que os pacientes eram listados em situação especial pelo CHC, onde o *MELD* era

ajustado inicialmente para 20.

Traçando os dados demográficos dos pacientes deste estudo, em uma análise descritiva, observa-se na tabela 4, as características dos pacientes, onde a média de idade foi de 59 anos. Foram transplantados mais homens do que mulheres, 77,2% vs 22,8% respectivamente. Apenas 29 pacientes (8,3%), foram submetidos a downstage e analisando o CHC no explante; o grau de diferenciação mais predominante foi o moderadamente diferenciado, correspondendo a 66,5% (n=232). Apenas 15% (n=54), apresentaram invasão microvascular. A recorrência geral foi de 9,7% (n= 34) e o órgão mais afetado foi o próprio enxerto e 5,1% dos casos apresentavam nódulos fora do *CM*.

Tabela 4 - Características demográficas do perfil da população em estudo.

VARIÁVEIS	ESTATÍSTICAS
IDADE NA ÉPOCA DO TF	58 ± 9 (59)
SEXO	
MASCULINO	271 (77,2%)
FEMININO	80 (22,8%)
DOWN-STAGING	
SIM	29 (8.3%)
NÃO	322 (91.7%)
MELD	13.09 ± 4.88 (12)
GRAU DE DIFERENCIAMENTO EXPLANTE	
MODERADAMENTE	232 (66,5%)
POUCO	100 (28,7%)
BEM	17 (4,9%)
NAO IDENTIFICADO	2
INVASÃO MICRO VASCULAR	
SIM	54 (15.5%)
NÃO	295 (84.5%)
NAO IDENTIFICADO	2
RECIDIVA DO CHC PÓS-TX	
SIM	34 (9.7%)
NÃO	315 (90.3%)
NAO IDENTIFICADO	2
DIÂMETRO DOS NÓDULOS	
< 3CM	218 (62%)
3 - 5 CM	110 (32%)
>5 CM	21 (6.8%)
NAO IDENTIFICADO	2
NÚMERO DE NÓDULOS ÚNICO	

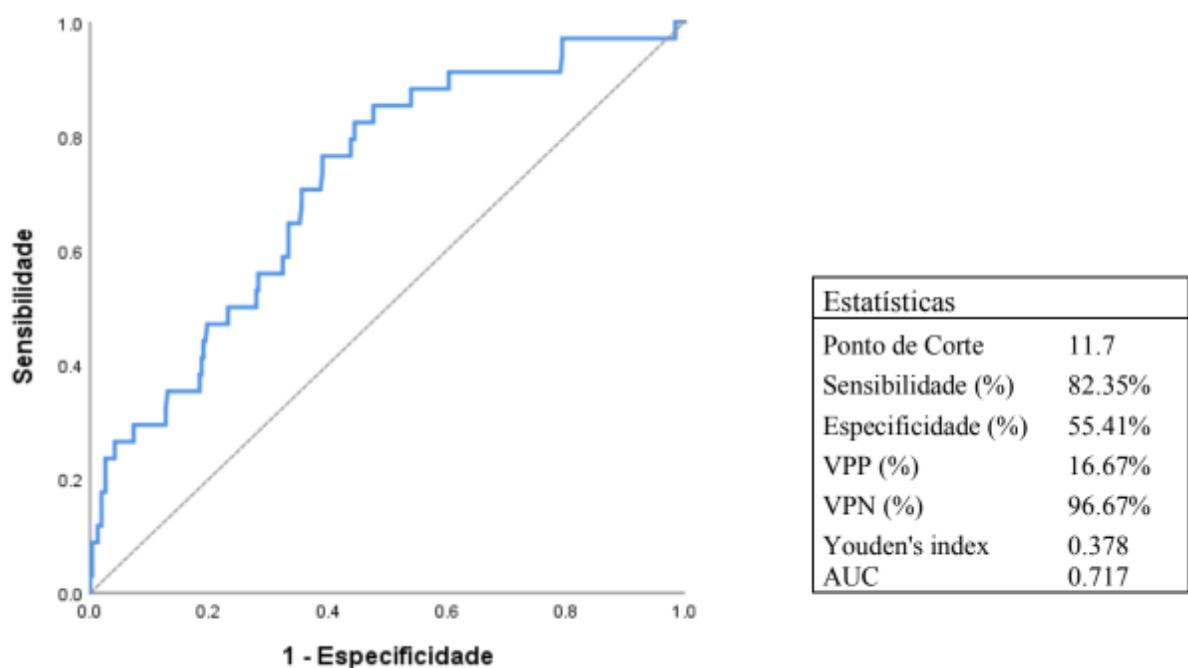
Fonte: Dados da pesquisa

5.3 Análise dos dados

Uma curva ROC (curva de regressão) foi traçada para avaliar o poder preditivo da AFP na recorrência do CHC. Foi encontrada uma área sobre a curva (AUC) de 0,717. Um ponto de corte 11,7 de AFP foi detectado como aquele de maior índice de Youden, 0,378, onde obteve um valor de sensibilidade de 82,35% e especificidade 55,41%. Segundo a interpretação estatística, pode-se dizer nesse estudo que o valor de AFP acima de 11,7 ng/ml é indicativo de doença.

Estes resultados indicam uma tendência significativa entre o AFP e a recorrência. Apesar do resultado significativo da amostra, os dados mostram que a AFP usada isoladamente tem um poder preditivo para recorrência pobre, ou seja, à medida que a curva se afasta da linha vertical do gráfico, a AFP vai perdendo seu poder como preditor de recorrência. Ela seria um ótimo preditor isoladamente se a área de AUC fosse $\geq 0,750$, porém se combinar com outras variáveis preditoras de recorrência seu valor preditivo se torna mais evidente.

Figura 6 – Correlação entre o valor preditivo da AFP e a recorrência do CHC



Fonte: Dados da pesquisa

A recorrência do CHC ocorreu mais comumente nos primeiros dois anos. Dos 351 pacientes transplantados, a taxa de recorrência geral no período de 15 anos de seguimento foi de % 9,7% (n= 34).

Estratificando em intervalos de tempo, observa-se que destes 9,7% de recorrência geral, os anos de maior incidência foram nos dois primeiros anos após TH (n= 15) e ao longo dos anos a incidência foi diminuindo gradativamente. Até os cinco primeiros anos ainda se observou uma taxa aumentada de recorrência. Observou-se no estudo também que todos os pacientes que apresentaram recorrência precoce (nos dois primeiros anos) foram os que evoluíram mais rapidamente para o óbito.

A tabela a seguir mostra a taxa de recorrência nos primeiros 2 anos, 5 anos, 10 e 15 anos após TH.

Tabela 5 - Recorrência do CHC pós TH em quinze anos de seguimento.

RECORRENÇIA DO CHC POS-TH

TEMPO DE SEGUIMENTO	Total	Sim	Não	P
< 2 ANOS	75	15 (4,3%)	60 (17,2%)	0.022
ENTRE 2 A 5 ANOS	132	11(3,2%)	121 (34,7%)	
ENTRE 5 À 10 ANOS	108	7 (6,5,2%)	101 (28,9%)	
ENTRE 10 À 15 ANOS	33	1 (2%)	32 (9,2%)	
>15 ANOS	1	0 (0%)	1 (0,3%)	
TOTAL DE PACIENTES	349 *	34 (9,7%)	315 (90,3 %)	

*Dois pacientes não foram incluídos nesta avaliação por falta de um dado, e como o restante dos dados inclusive a dosagem de AFP optou-se por não excluir esses pacientes das avaliações.

Fonte: Dados da pesquisa.

Na análise das categorias de AFP e as variáveis do estudo, a prevalência de recorrência foi maior naqueles com AFP acima de 1.000 ng/mL (50%) com $p < 0,001$. Da mesma forma, observou-se na invasão microvascular, $p = 0,005$, onde a prevalência foi mais elevada no grupo de AFP > 1000 ng/ml, 50%. Em relação ao tamanho dos nódulos, também se observou uma associação significativa com a AFP, $p = 0,048$, onde nódulos maiores foram mais prevalentes naqueles com valores AFP mais elevados. As demais variáveis não apresentaram associação com a AFP.

Tabela 6 - Análise das categorias de AFP e as variáveis relacionadas a recorrência do CHC

AFP					
Variáveis	G1 N=272	G2 N=38	G3 N=25	G4 N=16	P
Idade na época do TF	58 ± 9 59 (54 - 65)	59 ± 8 61 (52 - 66)	54 ± 11 56 (52 - 62)	55 ± 10 56 (50 - 65)	0,181b
Recorrência do CHC pós-TX	18 (6.7%)	6 (15.8%)	2 (8.0%)	8 (50.0%)	<0,001d
Grau de diferenciação explante					
Bem	17 (6.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Moderada	177 (65.6%)	27 (71.1%)	16 (64.0%)	12 (75.0%)	
Pouco	76 (28.1%)	11 (28.9%)	9 (36.0%)	4 (25%)	
Invasão MICROvascular					
Não	234 (86.7%)	32 (84.2%)	21 (84.0%)	8 (50.0%)	<0,001
Sim	36 (13.3%)	6 (15.8%)	4 (16.0%)	8 (50.0%)	
Downstaging	20 (7.4%)	4 (10.5%)	2 (8.0%)	3 (18.8%)	0,298d
Sexo					
F	57 (21.0%)	3 (7.9%)	7 (28.0%)	3 (18.8%)	
M	215 (79.0%)	35 (92.1%)	18 (72.0%)	13 (81.3%)	
Tamanho dos nódulos					
< 3cm	171 (63.3%)	26 (68.4%)	14 (56.0%)	7 (43.8%)	
3 - 5	88 (32.6%)	8 (21.1%)	8 (32.0%)	6 (37.5%)	
> 5 cm	11 (4.1%)	4 (10.5%)	3 (12.0%)	3 (18.8%)	
Número de nódulos	2,02 ± 1,65 (1)	2,29 ± 1,41 (2)	2,12 ± 1,42 (2)	(1,5)	0,85

Legenda: Dados expressos em média + desvio padrão, Mediana (percentil 25 – percentil 75) e n (%). B: ANOVA; D: teste exato de Fisher.

Fonte: Dados da pesquisa.

Segmentando a amostra entre os pacientes que fizeram *downstage*, e comparando a prevalência de recorrência dentre as categorias de AFP, observou-se que, dentre aqueles que não fizeram *downstage*, há uma associação significativa, $p<0,001$, onde a recorrência foi mais prevalente no G4 (61,5%). Essa mesma associação não foi verificada dentre os que fizeram.

Tabela 7 - Relação entre o downstage e o nível de AFP quanto a recorrência do CHC

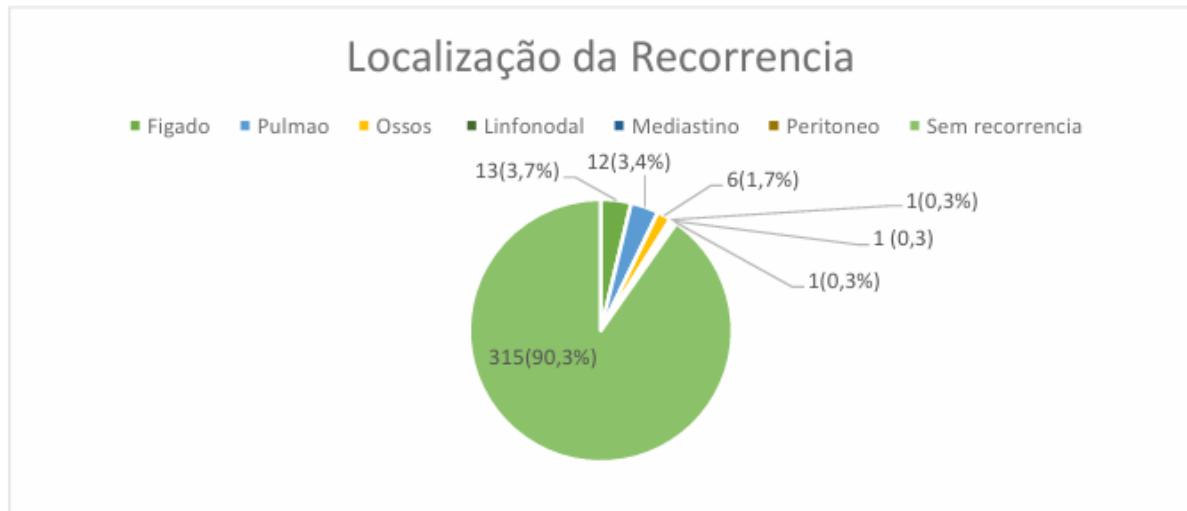
AFP						
Down-Stage	Recidiva do CHC pós-TX	GI	GII	GIII	GIV	P
Sim	Sim	2 (10.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0,688d
	Não	18 (90.0%)	3 (75.0%)	2 (100.0%)	3 (100.0%)	
Não	Sim	16 (6.4%)	5 (14.7%)	2 (8.7%)	8 (61.5%)	<0,001d
	Não	234 (93.6%)	(85.3%)	21 (91.3%)	5 (38.5%)	

Dados expressos em n (%). D: teste exato de Fisher

Fonte: Dados da pesquisa.

5.4 Localização de recorrência

Na maioria dos casos 90,3 % (n=315) não houve recorrência. A taxa de recorrência foi de 11% (n=34), e observa-se que 3,7% (n=13) das metástases foram observadas no próprio enxerto hepático. A segunda localização foi no pulmão, 3,4% (N=12), seguido pelas metástases ósseas com 1,7% (N=6). Dos pacientes que tiveram recorrência a etiologia mais comum foi a cirrose por VHC, 73% (n=25).



Fonte: Dados da pesquisa.

Foi feito um teste de Fischer onde os pacientes foram divididos em dois grupos de acordo com o nível de AFP. Um grupo abaixo de 100 ng/mL (Grupo I). Este grupo representa 77.4% (n=270) dos pacientes que foram incluídos no estudo. O segundo grupo (Grupo II) dos pacientes com AFP acima de 100 ng/mL que representam 22,6%, (n=79) dos pacientes.

No grupo I (AFP < 100ng/mL): 6,6% dos pacientes (N=18) tiveram recorrência do CHC pós TH, e 93.3% dos casos (N=252) neste grupo não tiveram. Em números absolutos este grupo teve mais pacientes que apresentaram recorrência (n=18).

No grupo II (AFP >100ng/mL): 22,6% (n=79) observou-se um aumento significativo dos pacientes que tiveram recorrência, isto é 20.2%, (n=16) enquanto que 79,8% (n= 63) não tiveram. Na tabela a seguir está ilustrada a comparação entre as duas categorias de AFP.

Tabela 8 - Recorrência do CHC de acordo com a estratificação da AFP em dois grupos

AFP	Total	Sim	p
	<0.001		
GI:<100ng/ml	270 (77.4%)	18 (6,6%)	
GII:>100ng/ml	79 (22.6%)	16 (20,2%)	

Fonte: Dados da pesquisa

Foi feito uma regressão logística com desfecho da recidiva e com variáveis preditores do GI que foram: invasão microvascular; grau de diferenciação; inclusão de *MELD*; se foi feito *downstage*; o sexo dos pacientes; número de nódulos e o diâmetro dos nódulos.

- Observou-se que, os pacientes com AFP acima de 100 ng/mL tinham uma chance de 2.8 vezes maior de ter recorrência do que os pacientes com AFP abaixo de 100 ng/mL.
- A invasão microvascular também foi significativa e os pacientes apresentaram um risco 8 vezes maior quando comparados com os sem invasão microvascular.
- Apesar de todos os pacientes deste estudo preencherem os critérios de Milão no pré - transplante, durante a análise observou-se que após avaliação do explante, 18 pacientes apresentavam lesões tumorais fora do CM. Analisando a relação do tamanho do tumor e o risco de recorrência evidenciou-se que tumores maiores que 5 cm tiveram 5 vezes mais chances de recorrência.

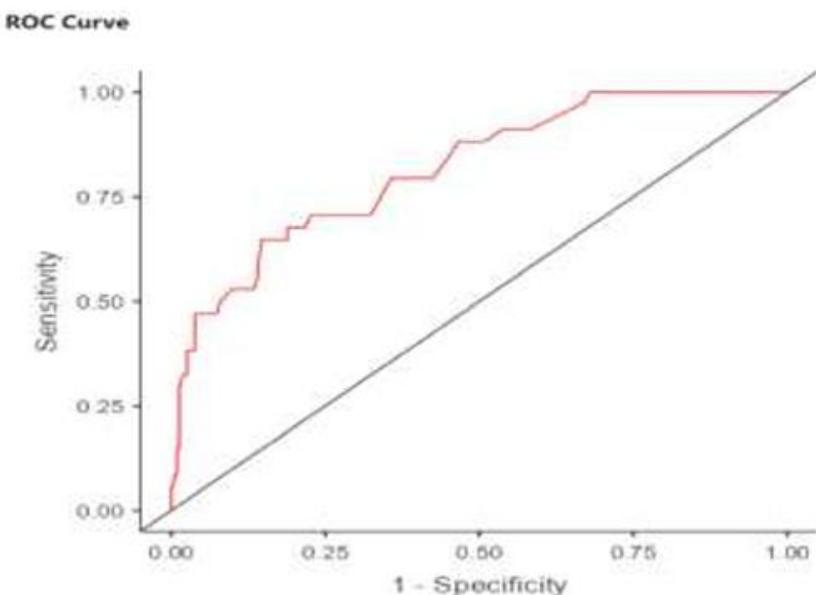
Tabela 9 - Relação entre AFP e os fatores de risco preditores para Recorrência de CHC

Predictor	Estimate	SE	Z	p	Odds ratio	95% Confidence Interval	
						Lower	Upper
Intercept	-2.51	0.69	-3.61	< .001	0.08	0.02	0.32
AFP100:							
> 100 – <100	1.05	0.42	2.49	0.013	2.86	1.25	6.52
Diam_5cm:							
< 5 cm – > = 5 cm	-0.59	0.44	-1.34	0.180	0.55	0.23	1.31
Grupo_tempo:							
Pós-Meld – Pré-Meld	-0.94	0.61	-1.55	0.122	0.39	0.12	1.29
Invasão:							
Sim – Não	2.09	0.42	4.94	< .001	8.07	3.52	18.47
Grau_de_diferenciação:							
Pouco – Moderadamente	0.32	0.43	0.74	0.461	1.37	0.59	3.20
Down_Staging:							
Sim – Não	0.38	0.69	0.54	0.586	1.46	0.38	5.61
Tamanho:							
3 – 5 – < 3cm	0.15	0.46	0.33	0.744	1.16	0.47	2.84
> 5 cm – < 3cm	1.66	0.68	2.46	0.014	5.27	1.40	19.82
Sexo:							
F – M	0.69	0.48	1.44	0.151	1.99	0.78	5.08

Fonte: Dados da pesquisa

A curva ROC derivado destas variáveis mostra uma AUC de 0.82, isto indica que estas variáveis têm um poder significativo para prever a recorrência do CHC.

Figura 7 – Roc preditiva isolada de AFP e recorrência



Fonte: Dados da pesquisa

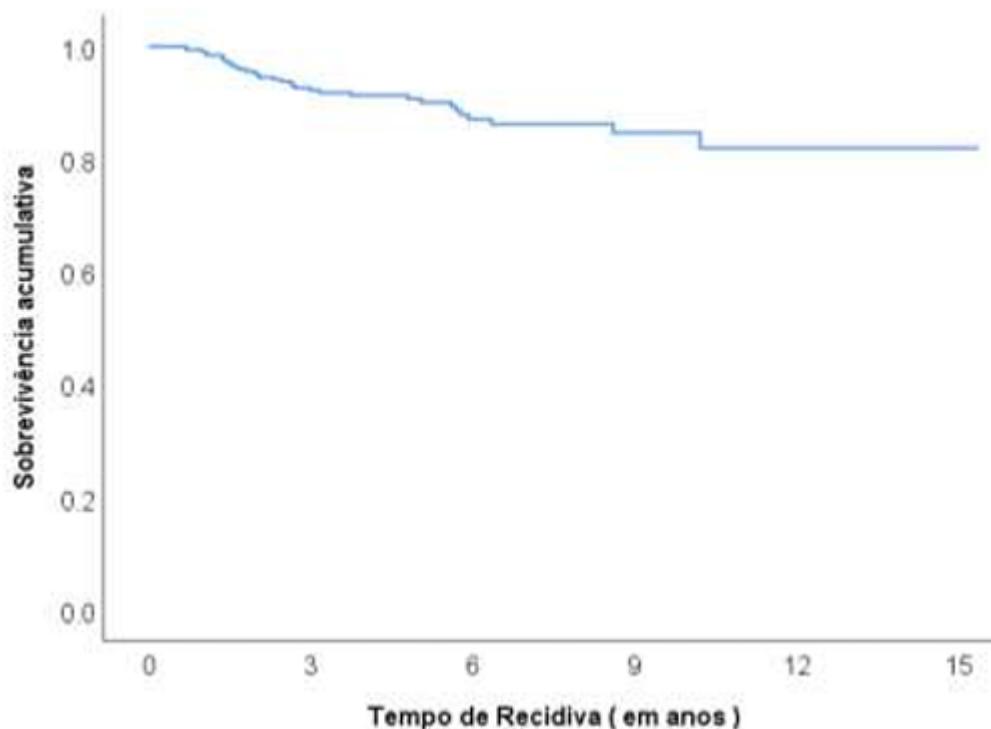
5.5 Sobrevida geral

A média de sobrevida geral foi de 176 meses, e após 200 meses de acompanhamento a sobrevida foi de 92%.

5.6 Sobrevida livre de recorrência

No primeiro ano, 100% dos pacientes tiveram uma sobrevida livre de recorrência; entre o segundo e o terceiro ano, a taxa de sobrevida diminui para 89 % livre de recorrência. Entre três e seis anos, a taxa de sobrevida livre de doença foi aproximadamente de 85%, e entre seis a quinze anos a taxa de sobrevida diminui para 75%. No gráfico que se segue está ilustrada a evolução dos pacientes quanto à sobrevida livre de recorrência ao longo dos quinze anos de seguimento.

Figura 8 – Sobrevida livre de recorrência ao longo de 15 anos.



Fonte: Dados da pesquisa.

6 DISCUSSÃO

Na casuística do serviço, observou-se que 52% dos pacientes eram portadores de cirrose por VHC, 19% por cirrose alcoólica, 16% eram portadores de cirrose por VHB e 7% por cirrose criptogênica. Esses dados corroboram com os dados da literatura, que mostra que no Brasil e no mundo a cirrose por vírus C é a principal causa de CHC e de transplante. A maioria dos pacientes eram do sexo masculino 79% e 21% do sexo feminino, com uma média de idade de 59 anos. Nessa casuística, observou-se que a incidência no sexo masculino foi maior que a incidência relatada na literatura (Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais, 2018).

Durante o estudo, observou-se que a incidência de transplante por VHC, foi aumentando ao longo dos anos, e em 2015 teve o maior pico. Em seguida, houve uma queda gradativa da incidência de VHC. Isso se deve ao fato de novas terapias direcionados à hepatite C, e segundo a previsão na literatura, futuramente não serão mais as causas virais os principais fatores etiológicos de cirrose hepática, mas sim causas relacionadas a doenças metabólicas e obesidade. Observa-se que principalmente em países desenvolvidos, há um crescente aumento

nos casos de esteatohepatite não alcoólica (NASH), como causa de cirrose hepática e doenças neoplásicas no modo geral (DIMITROULIS *et al.*, 2017).

Sobrevida e recorrência são pontos cruciais para avaliação dos pacientes com CHC após transplante hepático. Estudos anteriores mostram que o diâmetro, número de nódulos, juntamente com o nível de alfa-fetoproteína sérica pré-operatória e os achados histopatológicos predizem o tempo de sobrevida e recorrência do CHC (YAPARK *et al.*, 2012). Entre os biomarcadores estudados, a AFP tem mostrado uma forte relação na previsão da recorrência após transplante por CHC, e tem sido um desafio encontrar um valor de corte ideal.

No presente estudo, foi possível mostrar que dos 16 pacientes com AFP acima de 1000 ng/mL, oito (50%) tiveram recorrência após transplante. Entre os quatro grupos estratificados, este teve a maior taxa de recorrência, e consequentemente uma sobrevida reduzida. Um estudo dirigido por Hameed *et al.*, mostrou que o nível de $\text{AFP} > 1000 \text{ ng/mL}$ pré-transplante foi a variável mais forte em predizer a recorrência de CHC após TH e foi associada a um aumento de quase 5 vezes no risco de recorrência; a taxa de sobrevida sem recorrência em cinco anos foi de apenas 53%, enquanto que em pacientes com nível de $\text{AFP} < 1000 \text{ ng/mL}$ foi de 80%. Aplicando um valor corte de $\text{AFP} < 1000 \text{ ng/L}$, como critério de inclusão, é possível melhorar ainda mais os resultados do TH em pacientes com CHC dentro dos critérios de Milão, reduzindo a taxa de recorrência em 20% (HAMEED *et al.*, 2014).

No presente estudo, foi observado que a maioria dos pacientes tinham um nível de AFP pré-transplante menor que 100 ng/mL, isto é, o grupo dominante foi o GI, com menor taxa de recorrência, correspondendo a 6,7%. Em 2009 foi realizado o primeiro estudo com pacientes transplantados por CHC neste mesmo centro com uma casuística de 45 pacientes em que observou-se uma recorrência abaixo de 10% (Coelho, *et al.*, 2009). O segundo estudo realizado nesse mesmo centro com uma casuística de 140 pacientes em 2012 mostrou uma taxa de recorrência de 8,5% nos primeiros dois anos após TH (Costa, *et al.*, 2014).

O nível de AFP elevado no pré-transplante como um preditor de prognóstico tem sido cada vez mais reconhecido em estudos recentes. O estudo retrospectivo realizado por Schraiber *et al.*, no complexo Hospitalar Santa casa de Porto Alegre, Brasil, concluiu que o prognóstico de pacientes com recorrência continua pobre, e que o nível de AFP não teve relação direta com a recorrência. Os pacientes que o tiveram, a sobrevida foi menor e a taxa de recorrência, no entanto foi significativamente maior com o aumento de AFP (SCHRAIBER *et al.*, 2016).

Outro estudo multicêntrico latino-americano, identificou que AFP maior que 1000 ng/mL é fator prognóstico para recorrência, e consequentemente acarreta um pior prognóstico.

Assim como quanto mais precoce a recidiva menor a sobrevida, enfatizando, portanto, a importância da dosagem de AFP no pré-transplante (CHAGAS et al., 2019). No presente estudo, observou-se que a recorrência teve maior incidência nos 2 primeiros anos, corroborando mais uma vez com a literatura, que mostra que o maior pico de recorrência incide nos dois primeiros anos e se relaciona com níveis elevados da AFP.

Em artigo de revisão, HAMEED *et al.* concluem que um nível de AFP > 1000 ng / mL pode estar associado a um risco significativamente maior de recorrência de CHC e pior sobrevida pós-transplante dentro dos critérios de Milão. O estudo indica que um subconjunto da sua amostra com CHC excedendo os critérios de Milão teve taxas de sobrevida em 5 anos próximas a 70%, desde que seus níveis de AFP fossem <100 ng / mL (HAMEED *et al.*, 2014)

Neste estudo, ao estratificar o nível de AFP em apenas dois grupos, uma com AFP menor que 100 ng/mL e outro com AFP maior que 100 ng/mL observou-se que pacientes do primeiro grupo apresentavam melhores resultados quanto ao risco de recorrência e que invasão microvascular e diâmetro dos nódulos foram fatores preditivos para recorrência quando associados a níveis de AFP maior que 100 ng/mL.

Vibert *et al.* mostraram que a progressão do nível de AFP superior a 15 ng /mL por mês foi o principal fator preditivo de recorrência do tumor e baixa sobrevida após TH por CHC. Este parâmetro foi mais exato do que qualquer aumento do valor estático de AFP em pacientes com CHC em lista de espera de TH. Além disso, uma progressão de AFP acima do nível de corte de 15 ng /mL por mês foi mais relevante do que preencher os critérios de Milão para prever a recorrência do tumor. Convém também ressaltar que 34 % dos pacientes neste estudo foram transplantados fora do critério de Milão e não influenciaram a sobrevida geral (VIBERTA *et al.*, 2010).

No presente estudo, a presença de invasão microvascular foi de 15,3% (n=54) e foi diretamente relacionada à recorrência do CHC e sua incidência foi maior no grupo de AFP maior que 1000 ng/mL.

Em 2002, Lauwers *et al.* relataram uma incidência de invasão microvascular de 51% em pacientes com CHC que foram tratados cirurgicamente.

Uma outra revisão sistemática evidenciou que a incidência de invasão microvascular era entre 15% e 57% em peças cirúrgicas, tanto das ressecções como do transplante (RODRÍGUEZ-PERÁLVAREZ *et al.*, 2013).

Baseado em dados multicêntricos de 1.073 pacientes, Pawlik *et al.* relataram que as taxas de invasão microvascular foram 25%, 40%, 55% e 63% em pacientes com CHC <3,3–5, 5–6,5 e > 6,5 cm, respectivamente. Isso sugere um risco significativo da presença de IMV

mesmo em pacientes com CHC pequeno (PAWLICK; DELMAN; VAUTHEY, 2005).

Onaca *et al.* mostraram uma incidência de invasão microvascular de 22,1% após avaliar 902 pacientes de 57 centros submetidos a transplante de fígado por CHC dentro dos Critérios de Milão (ONACA *et al.*, 2009).

Mazzaferro *et al.*, ao analisar 1.556 pacientes transplantados por CHC dentro dos Critérios de Milão, num período de 5 anos, mostraram que as taxas de recorrência eram de 3,3% e 12,8% para pacientes sem e com IMV, respectivamente. Esta diferença significativa também foi identificada em pacientes fora dos critérios de Milão (9,1% vs 39,9%) (MAZZAFERRO *et al.*, 2009).

O número e o diâmetro dos nódulos CHC são importantes preditores de invasão microvascular (MCHUGH *et al.*, 2010). No presente estudo o diâmetro dos nódulos tiveram relação direta com a recorrência. Em um estudo que avaliou 245 pacientes submetidos a transplante de fígado, as incidências de IMV foram de 25% para tumor <2 cm, 31% para 2–4 cm e 50% para >4 cm.⁴⁵

No estudo de Kim *et al.* foi evidenciado que a incidência de IMV é três vezes maior em pacientes com duas lesões tumorais do que em pacientes com um único tumor (KYUNG KIM *et al.*, 2008). Além disso, metástase nodal local, diferenciação celular, e outras características do tumor foram relatadas como preditores significativos de invasão microvascular (SIEGEL; WANG; JACOBSON, 2010).

Após transplante hepático por CHC, a presença de invasão microvascular diminui significativamente os resultados de sobrevivência (ZHANG *et al.*, 2018).

Avaliando a sobrevida geral, foi observado que a média de sobrevida livre de recorrência foi de 176 meses, e após 200 meses a sobrevida livre de recidiva é de 92%. A sobrevida dos pacientes pós-transplante por CHC também é prevista melhor pelo nível de AFP do que os Critérios de Milão (DUMITRA *et al.*, 2013) e (BERRY; LOANNOU, 2013).

O estudo de Berry e Loanou mostra que o nível de AFP, foi uma característica fortemente associada à sobrevida pós-transplante. Os pacientes com CHC e nível de AFP de 15 ng/mL não tinham, no momento do transplante, mortalidade pós-transplante aumentada. Pacientes com nível de AFP de 16 a 65 ng / mL, pacientes com nível de AFP de 66 a 320 ng / mL e pacientes com nível de AFP > 320 ng / mL tiveram mortalidade pós-transplante progressivamente pior em comparação com receptores sem CHC.

Os pacientes fora dos critérios de Milão (que geralmente são excluídos do transplante) tiveram excelente sobrevida pós-transplante se seu nível sérico de AFP fosse de 0 a 15 ng / mL (BERRY; LOANNOU, 2013).

Numa série de pacientes com CHC submetidos a TH no Brasil, a recorrência de CHC após TH foi de 8% com sobrevida de apenas 13% em 5 anos. Pacientes com recorrência precoce apresentaram pior prognóstico, porém quando tratado precocemente a sobrevida aumenta, enfatizando, portanto, a importância do diagnóstico e tratamento precoce na recorrência. (CHAGAS et al., 2019)

Baseado na literatura, e nos resultados observados neste estudo poderia considerar para TH pacientes com CHC com tumores fora do CM, mas sem invasão vascular ou doença extra hepática e com um nível de AFP <100ng/ml, embora antes sugere-se estudar melhor esses grupos de pacientes e elaborar protocolos para estadiamento e definição da terapêutica adequada.

Em uma grande coorte Brasileiro observou-se que pacientes submetidos a TH por CHC, a sobrevida global e a taxa de recorrência foram satisfatórias. No entanto, os pacientes transplantados dentro dos critérios expandidos brasileiros apresentaram menor sobrevida geral e sobrevida livre de doença comparados aos pacientes dentro do CM, e isto pode gerar discussões futuras sobre os critérios usados atualmente para listagem de pacientes com CHC para transplante. (CHAGAS et al., 2021).

Por se tratar de um coorte histórico, onde a casuística do serviço foi avaliada retrospectivamente, este estudo evidencia a importância do nível de AFP no pré transplante, como fator preditivo para recorrência quando associada a outras variáveis histopatológicas e morfológicas do CHC e que valores de AFP menor que 100ng/ml nos dá indícios de resultados satisfatórios quanto a previsão de recorrência de CHC após TH.

Uma das limitações do estudo foi a dificuldade em coletar todos os dados dos pacientes, o que contribuiu pela exclusão de pacientes.

7 CONCLUSÃO

1. Existe uma correlação direta entre o nível de AFP > 100 ng/ml com o tamanho do tumor e a invasão microvascular no que tange a sobrevida e recorrência do CHC.
2. Não foi encontrada relação direta entre nível de AFP e o grau de diferenciação.
3. O *downstage* não tem impacto na recorrência do CHC e sobrevida, e também não foi encontrada uma relação com o nível de AFP.
4. O Nível de AFP > 1000ng/ml não tem interferência no grau de diferenciação do tumor e sua recorrência.

REFERÊNCIAS

- ÖZDEMİR, F., & BASKIRAN, A. (2020). The Importance of AFP in Liver Transplantation for HCC. *Journal of Gastrointestinal Cancer*.
- ABRAO FERREIRA, P. R., BRANDAO-MELLO, C. E., Estes, C. L., Moraes Coelho, H. S., Razavi, H., Cheinquer, H., & Herz Wolff, F. G. (2015). Disease burden of chronic hepatitis C in Brazil. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 363-368.
- ABTO. (2019). Organ Transplantation in Brazil . *Brazilian Transplantation Registry*, p. 6.
- Alvarado-Mota Monica Viviana, F. M.-G. (2011). Hepatitis B (HBV), hepatitis C (HCV) and hepatitis delta (HDV) viruses in the Colombian population--how is the epidemiological situation? *PloS One*.
- ANDREOU, A., GUL, S., PASCHER, A., SCHONING, W., AL-ABADI, H., & BAHRA, M. (2014). Patient and tumour biology predict survival beyond the Milan criteria in liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *HPB OXFORD*, 168-175.
- ANDURAS, W., HADDAD, L., ROCHA-SANTOS, V., & D'ALBUQUERQUE, L. A. (2013). Análise dos sistemas de alocação de órgãos para transplantes do aparelho digestivo no Brasil. *Medicina Ribeirão Preto*, 237-242.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS, A. (2020). *Dimensionamento dos transplantes no brasil e em cada estado (2013-2020)*. Sao Paulo: Registro Brasileiro de Transplantes.
- ASSOCIAÇÃO EUROPEIA PARA O ESTUDO DO FÍGADO. (2012). Normas de Orientação Clínica da EASL e da EORTC: abordagem do carcinoma hepatocelular. *Journal of Hepatology*, 908-943. Berry, K., & Ioannou, G. N. (2013). Serum alpha-fetoprotein level independently predicts posttransplant survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Liver Transplant*, 634- 645.
- BERRY, K., & LOANNOU, G. N. (2013). Serum Alpha-Fetoprotein Level Independently Predicts Posttransplant Survival in Patients With Hepatocellular Carcinoma. *LIVER TRANSPLANTATION*, 19: 634-645.
- BOIN, I. D., LEONARDI, M. I., UDO, E. Y., SEVÁ-PEREIRA, T., STUCCHI, R. S., & LEONARDI, L. S. (2008). Aplicação do escore Meld em pacientes submetidos a transplante de fígado: análise retrospectiva da sobrevida e dos fatores preditivos a curto e longo prazo. *Arq Gastroenterol* , 275-283.
- BRUIX, J., CHENG, A.-L., MEINHARDT, G., NAKAJIMA, K., DE SANCTIS, Y., & LLOVET, J. (2017). Prognostic factors and predictors of sorafenib benefit in patients Prognostic factors and predictors of sorafenib benefit in patients. *Journal of hepatology*, 67: 999-1008.
- CARR, B. I., INCE, V., GOZUKARA BAG, H., ERSAN, V., USTA, S., & YILMAZ, S. (2020). Microscopic vascular invasion by hepatocellular carcinoma in liver transplant patients . *Clin Pract*, 1497-1505.

CARRILHO FJ, K. L., & GROUP, B. H. (2010). Clinical and epidemiological aspects of hepatocellular carcinoma in Brazil. *Clinics (Sao Paulo)*, 1285-90.

CHAGAS, A. L., FELGA, G. E., DINIZ, M. A., SILVA, R. F., MATTOS, A. A., SILVA, R. C., . . . D'ALBUQUERQUE, L. A. (2019). Hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation in a Brazilian multicenter study: clinical profile and prognostic factors of survival. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 1-9.

CHAGAS, A. L., MATTOS, A. A., DINIZ, M. A., FELGA, G. E., BOIN, I. F., SILVA, R. C., . . . D'ALBUQUERQUE, L. (2021). Impact of Brazilian expanded criteria for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: a multicenter study. *Annals of Hepatology*.

CHEDID, M. F. (2017). Carcinoma Hepatocelular: Diagnostico e Manejo Cirurgico. *ABCD Arq Bras Cir Dig*, 271-278.

CHEN, T., DAI, X., DAI, J., DING, C., ZHANG, Z., LIN, Z., . . . LU, X. (2020). AFP promotes HCC progression by suppressing the HuR-mediated Fas/FADD apoptotic pathway. *Cell Death & Disease*, 1-15.

CLARK, P. (2 de Novembro de 2016). Serum Markers for Hepatocellular. *CLINICAL LIVER DISEASE, VOL 8*, pp. 19-33.

CLAVIEN, P.-A., LESURTEL, M., BOSSUYT, P. M., GORES, G. P., LANGER, B., & PERRIER, A. (2012). Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report. *Lancet Oncol*, 01-21.

COLNOT, S., & LECHEL, A. (2020). Maternal obesity: A severe risk factor in hepatocarcinogenesis? *Journal of hepatology*, 502-504.

COSTA, P. E., VASCONCELOS, J. B., COELHO, G. R., BARROS, M. A., NETO, B. A., PINTO, D. S., . . . GARCIA, J. H. (2014). Ten-Year Experience With Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma in a Federal Unisiversity Hospital in the Northeast of Brazil. *Transplantation Proceedings*, 1794-1798.

DAMICO, F., SCHWARTZ, M., VITALE, A., TABRIZIAN, P., ROAYALE, S., THUNG, S., . . . CILLO, U. (2009). Predicting recurrence after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma exceeding the up-to-seven criteria. *liver transplantation*, 1278-1287.

DE MORAES, A. C., DE OLIVEIRA, P. C., & DA FONSECA-NETO, O. C. (2017). The Impact of the MELD score on liver transplant allocation and results: an integrative review. *ABCD Arq Bras Cir Dig*, 65-68.

DEPARTAMENTO DE VIGILÂNCIA, PREVENÇÃO E CONTROLE DAS INFECÇÕES SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS, DO HIV/AIDS E DAS HEPATITES VIRAIS. (2018). *Boletim Epidemiologico: Hepatites virais*. Brasilia: Secretaria de vigilancia em Saude. *Diario oficial da união*, n 101. (31 de 05 de 2006).

- DIMITROULIS, DAMASKOS, VALSAMI, DAVAKIS, GARMPIS, SPARTALIS, . . . KOURAKLIS. (2017). From diagnosis to treatment of hepatocellular carcinoma: An epidemic problem for both developed and developing world. *World J Gastroenterol*, 5282-5294.
- DUMITRA, T. C., DUMITRA, S., METRAKOS, P. P., BARKUN, J. S., CHAUDHURY, P., DESCHÈNES, M., . . . TCHERVENKOV, J. (2013). Pretransplantation α -fetoprotein slope and milan criteria: strong predictors of hepatocellular carcinoma recurrence after transplantation. *Transplantation*, 228-233.
- DUVOUX, C., ROUDOT-THORAVAL, F., DECAENS, T., PESSIONE, F., BADRAN, H., PIARDI, T., . . . GUGENHEIM, J. (2012). Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: A Model Including Alpha-Fetoprotein Improves the Performance of Milan Criteria. *Gastroenterology*, 986-994.
- EI JABBOUR, T., LEE, H., & LAGANA, S. (2019). Update on hepatocellular carcinoma: Pathologiste's review. *World J Gastroenterol*, 25(14): 1653-1665.
- EI-SERAG, H. B., MD, & MPH. (2012). Epidemiology of Viral Hepatitis and Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*, 1264-1273.
- EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER. (2017). EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *EASL Journal of Hepatology*, 379-398.
- EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER. (2018). EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *Journal of hepatology*, pp. 182-236. Fatourou, E. M., Suddle, A. R., & Heneghan, M. A. (18 de Outubro de 2018). Alpha-fetoprotein as a predictor of hepatocellular. *Hepatoma Research*.
- FINN, R., QIN, S., IKDEDA, M., GALLE, P., DUCREUX, M., KIM, T., . . . AL, E. (2020). Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *The new england journal of medicine*, 1895-1905.
- GALLE PR, F. F. (2019). Biology and significance of alpha-fetoprotein in Biology and significance of alpha-fetoprotein in. *Liver Int.*, 39:2214–2229.
- GOMES, A., GONCALVES PRIOLLIB, D., TRALHAO, J. G., & BOTELHO, M. F. (2013). Hepatocellular carcinoma: Epidemiology, pathology, diagnosis and therapy. *Revista da Associacao medica Brasileira*, 514-524.
- GOMES, M. A., PRIOLLI, D. G., TRALHAO, J. G., & BOTELHO, M. F. (2013). Carcinoma hepatocelular: Epidemiologia, biologia, diagnostico e terapias. *Revista da ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA*, 514-524.
- GUNSAR, F. (2017). Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma Beyond the Milan Criteria. *Experimental and clinical Transplantation*, 59-64.
- GUNSAR, F. (2017). Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma Beyond the

Milan Criteria . *experimental and clinical transplantation*, 59-64.

HAMEED, B., MEHTA, N., SAPISOCHIN, G., ROBERTS, J., & YAO, F. (2014). Alpha-Fetoprotein Level > 1000 ng/mL as an Exclusion Criterion for Liver Transplantation in Patients With Hepatocellular Carcinoma Meeting the Milan Criteria. *HHS Public Access*.

HASSAN, M. H., ABDEL-WAHAB, R., KASEB, A., SHALABY, A., PHAN, A. T., EL-SERAG, H., . . . AL, E. (2015). Obesity Early in Adulthood Increases Risk but Does Not Affect Outcomes of Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*, 119-129.

HE, Y., LU, H., & ZHANG, L. (2019). Serum AFP levels in patients suffering from 47 different types of cancers and noncancer diseases. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, 199-212.

HEIMBACH, J. M., KUILK, F., & AL, E. (2017). AASLD Guidelines for treatment of Hepatocellular Carcinoma. *Transplantation*, 350-380.

HSU, H.-C., CHENG, W., & LAI, P.-L. (1997). Cloning and Expression of a Developmentally Regulated Transcript MXR7 in Hepatocellular Carcinoma: Biological Significance and Temporospatial Distribution. *American Association for cancer Research*

KAMATH, P. S., WIESNER, R. H., MALINCHOC, M., KREMERS, W., THERNEAU, T. M., KOSBERG, C. L., . . . KIM, W. R. (2001). A model to predict survival in patients with end- stage live disiase. *Hepatology*, 464-470.

KARAGOZIN, R., DERDAK, Z., & BAFFY, G. (2014). Obesity-associated mechanisms of hepatocarcinogenesis. *Metabolism* , 607-617.

KNETEMAN N, L. T. (2011). Tools for monitoring patients with hepatocellular carcinoma on the waiting list and after liver transplantation. *Liver Transpl*, 117-27.

KYUNG KIM, B., HAN, K. H., PARK, Y. N., SUK, P. M., KIM, K. S., CHOI, S. J., . . . AHN, S. H. (2008). Prediction of microvascular invasion before curative resection of hepatocellular carcinoma. *Journal of Surgical oncology*, 246-52.

LAI, Q., IESARI, S., MELANDRO, F., MENNINI, G., ROSSI, M., & LERUT, J. (2016). The growing impact of alpha-fetoprotein in the field of liver transplantation for hepatocellular cancer: time for a revolution. *Translational Gastroenterology and Hepatology*, 2-7.

LI, W. X., LI, Z., GAO, P. J., GAO, J., & ZHU, J. Y. (2014). Histological differentiation predicts post-liver transplantation survival time. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 201-208.

LI, X., WANG, X., & GAO, P. (2017). Diabetes Mellitus and Risk of Hepatocellular Carcinoma. *BioMed Research International*, 1-10.

LLOVET, J. M., RICCI, S., MAZZAFERRO, V., HILGARD, P., GANE, E., BLANC, J. F., . . . GROUP, S. I. (2008). Sorafenib ins advanced hepatocellular carcinoma . *N engl J Med*, 378-390.

LLOVET, J., PAVEL, M., RIMOLA, J., DIAZ, M., COLMENERO, J., SAAVEDRA-PEREZ, D., . . . AL, E. (2018). Pilot study of living donor liver transplantation for patients with hepatocellular carcinoma exceeding Milan Criteria (Barcelona Clinic Liver Cancer extended criteria) . *Liver Transpl*, 369-379.

M.F, C., C.R.P, K., M.A, P., GRWZZANA FILHO, T., I, L., KRUEL, C., . . . CHEDID, A. (2017). HEPATOCELLULAR CARCINOMA: DIAGNOSIS AND OPERATIVE MANAGEMENT. *ABCD Arq Bras Cir Dig*, 272-278.

MAO, K., & WANG, J. (2019). Present treatment situation of hepatocellular carcinoma with extrahepatic metastasis. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*, 466-470.

MARENKO, A., ROSSO, C., & BUGIANESI, E. (2016). Liver Cancer: Connections with Obesity, Fatty Liver, and Cirrhosis. *67:103*.

MARRERO, J. A., FENG, Z., WANG, Y., NGUYEN, M. H., BEFELER, A. S., ROBERTS, L. R., . . . SCHWARTZ, M. (2009). α -Fetoprotein, Des- γ Carboxyprothrombin, and Lectin-Bound α -Fetoprotein in Early Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*, 110-118.

MARRERO, J. A., KULIK, L. M., SIRLIN, C. B., ZHU, A. X., FINN, R. S., ROBERTS, L. R., . . . HEIMBACH, J. K. (2018). Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the study of liver Diseases. *Practice Guidance Hepatology*.

MATSUSHITA, H., & TAKAKI, A. (2018). Alcohol and hepatocellular carcinoma. *BMJ Open Gastroenterol*.

MAZZAFERRO, V., LLOVET, J. M., MICELI, R., BHOORI, S., SCHIAVO, M., MARIANI, L., & MAJNO, P. (2009). Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *The Lancet Oncology*, 10: 35-43.

MAZZAFERRO, V., LLOVET, J. M., MICELI, R., BHOORI, S., SCHIAVO, M., MARIANI, L., . . . NEUHAUS, P. (2009). Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *LANCET ONCOLOGY*, 35-43.

MAZZAFERRO, V., LOVET, J., MICELI, R., BHOORI S, SCHIAVO, M., MARIANI, L., . . . AL, E. (2009). Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet oncol.*, 35 – 43.

MCHUGH, P., GILBERT, J., VERA, S., KOCH, A., RANJAN, D., & GEDALY, R. (2010). Alphafetoprotein and tumor size are associated with macrovascular invasion in explant livers of patients undergoing transplantation with hepatocellular carcinoma. *HPB - Oxford* , 12:56-61.

MEYERS, R. L., & ZIMMERMANN, A. (2012). Malignant Liver Tumors. *Pediatric*

Surgery (Seventh Edition).

- NAKAMURA, S., NOUSO, K., SAKAGUCHI, K., ITO, Y. M., OHASHI, Y., KOBAYASHI, Y., . . . SHIRATORI, Y. (2006). Sensitivity and Specificity of Des-Gamma-Carboxy Prothrombin for Diagnosis of Patients with Hepatocellular Carcinomas Varies According to Tumor Size. *American Journal of Gastroenterology*.
- ONACA, N., DAVIS, G., JENNINGS, L., GOLDSTEIN, R., & KLINTMALM, G. (2009). Improves results of transplantations for hepatocellular carcinoma: a report from the international registry of hepatic tumors in liver transplantation. *Liver transplantation*, 15: 574-580.
- O'REILLY, J. R., & REYNOLDS, R. M. (2013). The risk of maternal obesity to the long-term health of the offspring. *Clinical Endocrinology*, 9-16.
- PACHECO, L. (2016). *Revista de colegio Brasileiro de Cirurgioes*, pp. 223-24. Pan, y., Chen, H., & Yu, J. (2 de December de 2020). Biomarkers in Hepatocellular Carcinoma: Current Status and Future Perspectives. *Biomedicines*.
- PAN, Y., CHEN, H., & YU, J. (2020). Biomarkers in Hepatocellular Carcinoma: Current Status and Future Perspectives. *Biomedicine*, 576.
- PAVEL, M.-C., & FUSTER, J. (2018). Expansion of the hepatocellular carcinoma Milan criteria in liver transplantation: Future directions. *World journal of Gastroenterology*, 24-32.
- PAWLIK, T., DELMAN, K., & VAUTHEY, J. (2005). Tumor size predicts vascular invasion and histologic grade: implications for selection of surgical treatment for hepatocellular carcinoma. *Liver Transplant*, 11: 1086-92.
- PECCHI, A., BESUTTI, M. D., GIOVANE, C. D., NOSSEIR, S., TARANTINO, G., BENEDETTO, F., & TORRICELLI, P. (2015). Post-transplantation hepatocellular carcinoma recurrence: Patterns relation between vascularity and differentiation degree. *World Journal of Hepatology*, 276-284.
- POWELL, L. M., SECKINGTON, R., & DEUGNIER, Y. (2016). Haemochromatosis. *The Lancet*, 706- 716.
- REDDY, S. S., & CIVAN, J. M. (2016). From Child-Pugh to Model for End-Stage Liver Disease: Deciding Who Needs a Liver Transplant. *Med Clin North Am.*, 449-64.
- RODRÍGUEZ-PERÁLVAREZ, M., LUONG, T. V., ANDREANA, L., MEYER, T., DHILLON, A. P., & BURROUGHS, A. K. (2013). A systematic review of microvascular invasion in. *Annals of Surgical Oncology*, 20: 325-339.
- RUDE, M. K., & CHEY, W. D. (2009). Sorafenib for Hepatocellular Carcinoma: Global Validation. *Gastroenterology*, 1171-1173.
- SANGIOVANNI, A., & COLOMBO, M. (2015). Treatment of hepatocellular carcinoma: beyond international guidelines. *Liver International*, 124-129.

- SARWAR, N., GAO, P., KONDAPALLY SESHASAI, S. R., GOBIN, R., KAPTOGE, S., ANGELANTONIO, E., . . . AL, E. (2010). Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vasculair diasease: a collaborative meta analysis of 102 prospective studies . *The Lancet*, 2215-2222.
- SAUDERS, D., SEIDEL, D., ALLISON, M., & LYRATZOPOULOS. (2010). Systematic review: the association between obesity and hepatocellular carcinoma – epidemiological evidence. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 1051-1063.
- SCHRAIBER, S., MATTOS, A. D., ZANOTELLI, A., CANTISANI, C., BRANDAO, B. D., MARRONI, . . . MARCON, S. (2016). Alpha-fetoprotein Level Predicts Recurrence After Transplantation in Hepatocellular Carcinoma. *Medicine*, 1-7.
- SEBODE, M., HARTL, J., VERGANI, D., & LOHSE, A. W. (2017). Autoimmune hepatitis: From current knowledge and clinical practice to future research agenda. *Wiley Liver International*, 15-22.
- SHENG BAI, D., ZHANG, C., CHEN, P., JIE JIN, S., & QING JIANG, G. (2017). The prognostic correlation of AFP level at diagnosis with pathological grade, progression, and survival of patients with hepatocellular carcinoma. *Scientific reportts*.
- SIEGEL, A., WANG, S., & JACOBSON, J. (2010). Obisity and microvascular invasion in hepatocelluar carcinoma. *Cancer investig.*, 1063-9.
- SIERRA, M. S., SOERJOMATARAM, I., ANTONI, S. L., PINEROS, M., DE VRIES, E., & FORMAN, D. (2016). Cancer patterns and trends in Central and South America. *The International Journal of Cancer Epidemiology, Detection, and Prevention*, 23-42.
- SOUZA, L. D., JOSE, M. J., ALENCAR, B. M., CARDOSO, F. G., REGO, C. G., & PARENTE, G. J. (2017). Liver transplantation in hepatitis delta: South America experience . *Aarq. Gastroenterol*.
- SPEAR, B. T. (2013). Alpha-Fetoprotein. . *Brenner's Encyclopedia of Genetics*, 89–91.
- Stefano, F. D., Chacon, E., Turcios, L., Marti, F., & Gedaly, R. (2018). Novel biomarkers in hepatocellular carcinoma. *Digestive and Liver Disease*.
- TANIAI, M. (2020). Alcohol and hepatocarcinogenesis. *Clinical a Molecular hepatology*, 736- 741.
- TANSEL, A., KATZ, L. H., EL- SERAG, H. B., THRIFT, A. P., PAREPALLY, M., SHAKHATREH, M. H., & KANWAL, F. (2017). Incidence and Determinants of Hepatocellular Carcinoma in Autoimmune Hepatitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 1208-1217.
- TATEISHI, R., YOSHIDA, H., MATSUYAMA, Y., MINE, N., KONDO, Y., & OMATA, M. (2008). Diagnostic accuracy of tumor markers for hepatocellular. carcinoma: a systematic review, 17-30.
- THE UNION FOR INTERNATIONAL CANCER CONTROL (UICC). (17 de December

de 2020). Fonte: GLOBOCAN: <https://www.uicc.org/news/globocan-2020-new-global-cancer-data> Tirmenstein, M., & Mangipudy, R. (2014). Aflatoxin. *Encyclopedia of Toxicology (Third Edition)*, 104-106.

TOMOHIRO, I., KEN, S., SHINICHI, A., HUANLIN, W., NOBHIRO, F., MIZUKI, N., . . . AL, E. (2015). New Pathologic Stratification of Microvascular Invasion in Hepatocellular Carcinoma Predicting Prognosis After Living-donor Liver Transplantation . *Transplantation* , 1236-1242.

TOSO, C., ASTTHANA, S., BIGAM, D. I., SHAPIRO, J., & KNETEMAN, N. (2009). Reassessing Selection Criteria Prior to Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma Utilizing the Scientific Registry of Transplant Recipients Database. *HEPATOLOGY* , Vol. 49, No. 3, 832-838.

TOSO, C., TROTTER, J., WEI, A., BIGAM, D. L., SHAH, S., LANCASTER, J., . . . KNETEMAN, N. (2008). Total Tumor Volume Predicts Risk of Recurrence Following Liver Transplantation in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *LIVER TRANSPLANTATION*, 1107-1115.

TRIVEDI, P. J., & CULLEN, S. (2010). Autoimmune Hepatitis, Cirrhosis, and Hepatocellular Carcinoma. *Springer Science+ Business Media*, 276-278.

TSOCHATZIS, E. A., BOSCH, J., & BURROUGHS, A. K. (28 de Janeiro de 2014). Liver Cirrhosis. *The Lancet*.

TSUCHIYA, N., SAWADA, Y., ENDO, I., SAITO, K., UEMURA, Y., & NAKATSURA, T. (2015). Biomarkers for the early diagnosis of hepatocellular carcinoma. *world J Gastroenterol* , 21(37): 10573- 10583.

VIBERTA, E., AZOULAYD, HOTI, E., IACOPINELLI, S., SAMUEL, D., SALLOUM, C., . . . ADAM, A. (2010). Progression of Alphafetoprotein Before Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma in Cirrhotic Patients: A Critical Factor. *American Society of Transplant Surgeons*, 129-137.

WORLD HEALTH ORGANISATION. (8 de june de 2020). *WHO*. Fonte: WHO.int: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>

WORLD HEALTH ORGANIZATION. (2018). *Global status report on alcohol and health 2018*. Switzerland: World Health Organization.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. (27 de July de 2020). *World health organization*. Fonte: www.who.int: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c> Yao, F., Ferrell, L., Bass, N., Watson, J., Bacchetti, P., A, V., & al., e. (2008). Liver transplantation for hepatocellular carcinomas:expansion of the tumor size limits does not adversely im-pact survival. *Hepatology*, 14:1107-1115.

YAO, F., XIAO, L., BASS, N., KERLAN, R., ASCHER, N., & ROBERTS, J. (2007). . Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: validation of the UCSF-expanded criteria based on preoperative imaging. . *Am J Transplant.*, 2587–2596.

YAPARK, O., AKYILDIZ, M., DAYANGAC, M., DEMIRBAS, B. T., GULER, G. N., DOGUSOY, G. B., . . . TOKAT, Y. (2012). AFP level and histologic differentiation predict the survival of patients with liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 256-261.

ZHANG, Z., LI, J., SHEN, F., & LAU, W. Y. (2018). Significance of presence of microvascular invasion in specimens obtained after surgical treatment of hepatocellular carcinoma. *Journal of gastronterology and hepatology*, 347-354.

ZHENG, S. S., XU, X., WU, J., CHEN, J., WANG, W. L., ZHANG, M., . . . WU, L. (2019). Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Hangzhou experiences. *Transplantation*, 1726-1732.

ANEXO 1

UFC - UNIVERSIDADE
FEDERAL DO CEARÁ /



PARECER CONSUSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: NÍVEL DE ALFAFETOPROTEÍNA E SUA RELAÇÃO COM RECIDIVA DE HEPATOCARCINOMA APÓS TRANSPLANTE HEPÁTICO

Pesquisador: MADALENA COUTINHO

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 36871020.8.0000.5054

Instituição Proponente: Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.578.668

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo retrospectivo baseado na casuística de um serviço de referência do nordeste do ceará dos pacientes transplantados com hepatocarcinoma entre agosto de 2003 a agosto de 2018. Na pesquisa será avaliada a relação da dosagem de alfafetoproteína com hepatocarcinoma dentro do critério de Milão, sua relação com a recidiva do hepatocarcinoma pós transplante e qual seria o valor coorte desse marcador na indicação do transplante hepático. O referencial teórico será feito na base estudos e revisão de literatura, e os dados dos pacientes serão feitos através de uma análise dos dados do serviço e complementados com revisão de prontuários.

No estudo será pesquisado uma relação causal entre:

- A sobrevida versus óbito
- Sobrevida versus recidiva
- Recidiva versus nível de alfafetoproteína pré e pos transplante,
- Relação entre nível de alfafetoproteína e características do explante (número de nódulos, tamanho dos nódulos, invasão vascular e grau de diferenciação).

Os pacientes transplantados serão divididos em 3 grupos de acordo com a dosagem de alfafetoproteína no pré e pós transplante.

- Grupo 01: pacientes com dosagem de alfafetoproteína <100 ng/ml;

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1000

Bairro: Rodolfo Teófilo

CEP: 60.430-275

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3366-8344

E-mail: comepe@ufc.br