



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ**

**FACULDADE DE MEDICINA**

**DEPARTAMENTO DE CIRURGIA**

**PROGRAMA DE PÓS – GRADUAÇÃO EM CIRURGIA**

**PAULO EVERTON GARCIA COSTA**

**FATORES DE RISCO PARA RECORRÊNCIA DO CARCINOMA  
HEPATOCELULAR APÓS TRANSPLANTE HEPÁTICO**

**FORTALEZA**

**2014**



PAULO EVERTON GARCIA COSTA

FATORES DE RISCO PARA RECORRÊNCIA DO CARCINOMA  
HEPATOCELULAR APÓS TRANSPLANTE HEPÁTICO

Dissertação de Mestrado submetida à coordenação do programa de Pós – Graduação em Cirurgia, da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Cirurgia.

Orientador: Prof. Dr. José Huygens P. Garcia

FORTALEZA

2014

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação  
Universidade Federal do Ceará  
Biblioteca de Ciências da Saúde

---

C875f Costa, Paulo Everton Garcia

Fatores de risco para recorrência do carcinoma hepatocelular  
após transplante hepático / Paulo Everton Garcia Costa. – Fortaleza – 2014.  
117fs. : il.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina,  
Programa de Pós-Graduação em Cirurgia  
Orientação: Prof. Dr. José Huygens Parente Garcia.

1. Carcinoma Hepatocelular. 2. Recidiva. 3. Transplante de Fígado. I. Garcia, José Huygens (orient.) II. Título.

---

CDD: 617.556

PAULO EVERTON GARCIA COSTA

FATORES DE RISCO PARA RECORRÊNCIA DO CARCINOMA  
HEPATOCELULAR APÓS TRANSPLANTE HEPÁTICO

Fortaleza, 24 de fevereiro de 2014.

Dissertação de Mestrado submetida à coordenação do programa de Pós – Graduação em Cirurgia, da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Cirurgia.

Orientador: Prof. Dr. José Huygens P. Garcia

BANCA EXAMINADORA:

---

Prof. Dr. José Huygens Parente Garcia (Orientador)

Universidade Federal do Ceará

---

Prof. Dr. Flair José Carrilho (FMUSP)

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

---

Prof. Dr. José Milton de Castro Lima (UFC)

Universidade Federal do Ceará

Aos meus pais Djandir e Helda, exemplos de dedicação, amor e apoio em todas as etapas de minha vida. Aprendi com eles, desde cedo, que estudar e ser competente é a maneira mais fácil de construir o futuro.

À minha esposa Ana Cláudia e aos meus filhos Gabriel, Eduardo e Miguel, razão do meu viver, a quem agradeço pelo apoio e pela compreensão nos momentos ausentes.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço ao Prof. Doutor PAULO ROBERTO LEITÃO DE VASCONCELOS, coordenador do Programa de Pós – Graduação em Cirurgia, por incentivar a pesquisa científica e pelo empenho e dedicação na busca da evolução e crescimento dos projetos de pesquisa do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará.

Ao Prof. Doutor JOSÉ HUYGENS PARENTE GARCIA, cirurgião e professor universitário, incentivador da busca pelo aperfeiçoamento profissional, exemplo de amor e dedicação à profissão e ao ensino. Um grande inovador, ao criar o serviço de transplante hepático do Hospital Universitário Walter Cantídio, da Universidade Federal do Ceará. Mestre do saber, exemplo a ser seguido.

Agradeço aos médicos da equipe de transplante de Fígado do Hospital Universitário Walter Cantídio pelo apoio obtido e pela contribuição ao trabalho e à minha vida profissional, especialmente aos doutores: JOÃO BATISTA MARINHO, MARCOS AURÉLIO PESSOA BARROS, JOSÉ TELMO VALENÇA e GUSTAVO RÊGO COELHO.

Agradeço a todos os profissionais envolvidos com o transplante hepático do Hospital Universitário Walter Cantídio, particularmente àqueles que diretamente contribuíram para o meu trabalho e me ajudaram com empenho e dedicação, mas acima de tudo com sentimento de amizade verdadeira de quem deseja o melhor para o outro. Agradecimento especial à enfermeira CLÉBIA AZEVEDO e aos funcionários MARIA NÚBIA NASCIMENTO e JOÃO BATISTA SILVA MONTE ALVERNE.

Agradeço ao Prof. Doutor ANTÔNIO ALDO MELO FILHO, do departamento de cirurgia da Universidade Federal do Ceará, que sempre me incentivou e muito contribuiu para a melhoria deste trabalho. Agradeço aos acadêmicos de medicina ANTÔNIO BRUNO SAMPAIO FREITAS e DAVID PINTO que, sempre muito prestativos, me auxiliaram com a pesquisa bibliográfica e na coleta de dados, que enriqueceram esta dissertação.

Agradeço ao professor GUSTAVO SILVEIRA, do departamento de saúde comunitária da Universidade Federal do Ceará, mestre em saúde pública, que sempre com muita dedicação, simpatia e competência se dedicou à árdua tarefa de me auxiliar com a análise dos dados estatísticos.

“We have seen better results since we began using the Milan criteria. Recurrence is determined by poor differentiation, lymphovascular invasion and other factors seen on the explant.”

R. W. Busuttil

## RESUMO

### **Título: FATORES DE RISCO PARA RECORRÊNCIA DO CARCINOMA HEPATOCELULAR APÓS TRANSPLANTE HEPÁTICO**

**Autor: Paulo Everton Garcia Costa**

**Orientador: José Huygens Parente Garcia**

O carcinoma hepatocelular (CHC) é o mais frequente tumor primário maligno do fígado, com incidência mundial anual de mais de um milhão de casos, sendo responsável por pelo menos 500.000 mortes por ano. Em torno de 90 % a 95 % dos tumores estão associados à cirrose. O transplante hepático (TH) é uma modalidade de tratamento curativo para o CHC. Entretanto, a recorrência do CHC após o TH é o principal obstáculo ao sucesso deste tratamento. O objetivo deste estudo foi avaliar os fatores de risco para recorrência de carcinoma hepatocelular após a realização de TH. Foram realizados 664 transplantes de fígado entre maio de 2002 e abril de 2012, no Hospital Universitário Walter Cantídio, da Universidade Federal do Ceará (HUWC – UFC), dos quais 140 casos em pacientes com diagnóstico de CHC. Foi realizado um estudo analítico, descritivo, retrospectivo e longitudinal deste grupo de pacientes, analisando os fatores de risco para a recorrência de CHC após o TH. As variáveis analisadas foram: sexo, idade, tipo sanguíneo, etiologia da cirrose, nível de alfa-fetoproteína, métodos diagnósticos de imagem, critérios de Milão, tempo entre o diagnóstico do CHC e a realização do TH, tempo em lista de espera para o TH e características anatomopatológicas do tumor no explante. O CHC foi mais frequente em homens com idade média de 56 anos, infectados pelo vírus da hepatite C. A taxa de recorrência do carcinoma hepatocelular após o transplante de fígado foi de 8,57% e ocorreu mais frequentemente nos dois primeiros anos após o transplante, tendo como local mais comum o enxerto hepático. Concluiu-se que o tempo de permanência em lista de transplante acima de 7,8 meses, a presença de mais de 3,5 nódulos no explante, o tumor excedendo os critérios de Milão, o nível de Alfa-fetoproteína acima de 1000 ng/ml e a presença de invasão microvascular são fatores de risco independentes para recorrência de carcinoma hepatocelular após a realização do transplante hepático.

Palavras – chave: carcinoma hepatocelular, fatores de risco, recorrência, transplante hepático.

## **ABSTRACT**

### **Title: RISK FACTORS FOR HEPATOCELLULAR CARCINOMA RECURRENCE AFTER LIVER TRANSPLANTATION**

**Author: Paulo Everton Garcia Costa**

**Supervisor: José Huygens Parente Garcia**

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most frequent primary liver tumor, with annual worldwide incidence of over one million cases, accounting for at least 500,000 deaths per year. The majority of cases of HCC occur in the setting of liver cirrhosis. Liver transplantation (LT) is a curative treatment modality for HCC. However the recurrence of HCC after LT is the main obstacle to the success of this treatment. The aim of this study was to evaluate the risk factors for recurrence of hepatocellular carcinoma after conducting LT. In this retrospective, descriptive and analytical study, between May 2002 and April 2012, were conducted 664 liver transplantations (LT) at HUWC – UFC, among which 140 LT were performed in patients with HCC. The risk factors of HCC recurrence after liver transplantation were analysed. The variables analyzed were: sex, age, blood type, etiology of cirrhosis, alpha-fetoprotein level, diagnostic imaging, Milan criteria, time from diagnosis of HCC and the realization of LT, time on the waiting list for the LT and pathological tumor characteristics in explant. The tumor was more frequent in men with an average age of 56 years, infected with hepatitis C virus. The rate of HCC recurrence after LT was 8, 57 % and occurred more often in the first two years after transplantation, with the liver graft being the most common site. In conclusion, independent risk factors for carcinoma hepatocellular recurrence after liver transplantation were: time in the LT waiting list above 7,8 months, liver number nodules over 3.5 nodules, tumors exceeding the Milan criteria, level of alpha-fetoprotein above 1000 ng/ml and presence of micro-vascular invasion.

Key words: hepatocellular carcinoma, liver transplantation, recurrence, risk factors.

## LISTA DE FIGURAS E DE GRÁFICOS

	p.
FIGURA 1 – Variação regional das taxas de incidência de carcinoma hepatocelular	17
FIGURA 2 – Imagem de nódulos tumorais confluentes acometendo mais de um segmento hepático	20
FIGURA 3 – Imagem de nódulo mostrando limites nítidos com parênquima hepático	21
FIGURA 4 – Imagem de ultrassonografia demonstrando um nódulo hepático	24
FIGURA 5 – Imagem de tomografia de abdome apresentando um nódulo com realce de contraste na fase arterial e lavagem rápida na fase portal	25
FIGURA 6 – Imagem de ressonância de abdome apresentando um nódulo com realce de contraste na fase arterial e lavagem rápida na fase portal	26
FIGURA 7 – Sistema BCLC de estadiamento (adaptado de Forner, Semin Liver Dis; 2010)	29
FIGURA 8 – Imagem de cateter seletivo na artéria hepática na Quimioembolização	33
FIGURA 9 – Imagem de um fígado explantado com carcinoma hepatocelular	41
FIGURA 10 – Imagem da aorta dissecada e da veia mesentérica canulada	42
FIGURA 11 – Imagem da cirurgia de preparo do enxerto em mesa	44
FIGURA 12 – Imagem com detalhes do procedimento anestésico	45
FIGURA 13 – Imagem com detalhes da incisão e do afastador abdominal de tração	46
FIGURA 14 – Imagem da remoção do fígado cirrótico com preservação da veia cava	47
FIGURA 15 – Imagem da junção das veias hepáticas e pinça vascular	48
FIGURA 16 – Imagem da anastomose entre a cava do enxerto e veias hepáticas	48
FIGURA 17 – Imagem do aspecto final do fígado após a perfusão	49
FIGURA 18 – Imagem com detalhes das anastomoses vasculares e biliar	49
FIGURA 19 – Gráfico da classificação dos 140 pacientes transplantados por CHC quanto ao gênero, no período de maio de 2002 até abril de 2012	52
FIGURA 20 – Gráfico da distribuição dos pacientes transplantados segundo a procedência	52
FIGURA 21 – Gráfico da distribuição dos 140 pacientes transplantados segundo a etiologia da cirrose	53
FIGURA 22 – Gráfico da classificação dos tumores segundo a diferenciação celular	57
FIGURA 23 – Incidência de recorrência de carcinoma hepatocelular conforme o sítio	58
FIGURA 24 – Análise da curva de sobrevida em 365 dias, comparando os períodos pré e pós MELD no Brasil	64
FIGURA 25 – Gráfico da associação entre tamanho do nódulo e nível de AFP como fator prognóstico de recorrência de carcinoma hepatocelular após transplante	66
FIGURA 26 – Análise da curva de sobrevida em 365 dias, comparando os pacientes com e sem recorrência de CHC.	72

## LISTA DE TABELAS

	p.
TABELA 1 – Métodos diagnósticos utilizados na avaliação pré-operatória dos 140 pacientes transplantados por carcinoma hepatocelular	54
TABELA 2 – Características referentes a 140 pacientes submetidos a transplante hepático por carcinoma hepatocelular	55
TABELA 3 – Relação entre tamanho e o número de nódulos hepáticos em 140 explantes de fígado analisados	56
TABELA 4 – Características referentes aos tumores encontrados em 140 explantes com carcinoma hepatocelular	57
TABELA 5 – Características referentes aos pacientes submetidos a transplante hepático que apresentaram recorrência do tumor	59
TABELA 6 – Análise uni-variada e multivariada dos fatores de risco de recorrência de carcinoma hepatocelular após transplante hepático.	61
TABELA 7 – Análise da associação entre tumores dentro e fora dos critérios de Milão e a recorrência de carcinoma hepatocelular após 140 transplantes hepáticos	61
TABELA 8 – Análise da associação entre invasão microvascular e recorrência de carcinoma hepatocelular após transplante, em 140 explantes estudados	62
TABELA 9 - Análise da associação entre tempo em lista de espera para transplante e a recorrência de carcinoma hepatocelular após 140 transplantes hepáticos.	63
TABELA 10 – Análise da associação entre os períodos antes e depois da implantação do MELD no Brasil e recorrência de carcinoma hepatocelular após transplante	64
TABELA 11 – Análise da associação entre tamanho do nódulo e nível de AFP como fator prognóstico de recorrência de carcinoma hepatocelular após transplante	65
TABELA 12 – Análise da associação entre número de nódulos e nível de AFP como fator prognóstico de recorrência de carcinoma hepatocelular após transplante	67
TABELA 13 – Análise da associação entre invasão microvascular e nível de AFP como fator prognóstico de recorrência de carcinoma hepatocelular após transplante	68
TABELA 14 – Análise da associação entre grau de diferenciação celular e nível de AFP como fator prognóstico de recorrência de carcinoma hepatocelular	69
TABELA 15 – Análise comparativa da associação entre níveis de AFP, com ponto de corte de 200 ng/ml e 1000 ng/ml, como fator prognóstico de recorrência de tumor	70
TABELA 16 – Características dos casos de recorrência de carcinoma hepatocelular após transplante	71

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AFP	ALFA – FETOPROTEÍNA
CEA	ANTÍGENO CARCINO EMBRIONÁRIO
CHC	CARCINOMA HEPATOCELULAR
cm	CENTÍMETROS
EUA	ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA
HUWC	HOSPITAL UNIVERSITÁRIO WALTER CANTÍDIO
IPE	INJEÇÃO PERCUTÂNEA COM ETANOL
ng	NANOGRAMAS
ml	MILILITROS
MELD	<i>MODEL FOR END-STAGE LIVER DISEASE</i>
OMS	ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE
QE	QUIMIOEMBOLIZAÇÃO
RCA	REJEIÇÃO CELULAR AGUDA
RFA	RADIOFREQUÊNCIA
RNM	RESSONÂNCIA NUCLEAR MAGNÉTICA
TAP	TEMPO DE ATIVIDADE DE PROTROMBINA
TC	TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA
TH	TRANSPLANTE HEPÁTICO
UFC	UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
US	ULTRASSONOGRRAFIA
VHB	VÍRUS DA HEPATITE B
VHC	VÍRUS DA HEPATITE C

## SUMÁRIO

	p.
1. INTRODUÇÃO	14
1.1. CARCINOMA HEPATOCELULAR	16
1.1.1. EPIDEMIOLOGIA	16
1.1.2. PATOLOGIA	19
1.1.3. DIAGNÓSTICO	22
1.1.4. ESTADIAMENTO	28
1.1.5. TRATAMENTO	30
1.2. RELEVÂNCIA E JUSTIFICATIVA	35
2. OBJETIVOS	38
2.1. GERAL	38
2.2. ESPECÍFICOS	38
3. CASUÍSTICA E MÉTODO	39
3.1. AMOSTRA	39
3.2. COLETA DE DADOS	39
3.3. ANÁLISE DOS DADOS	39
3.4. TRANSPLANTE HEPÁTICO	42
3.4.1. TÉCNICA CIRÚRGICA DO DOADOR FALECIDO	42
3.4.2. TÉCNICA ANESTÉSICA DO RECEPTOR	45
3.4.3. TÉCNICA CIRÚRGICA DO RECEPTOR	46
3.4.3.1. HEPATECTOMIA PELA TÉCNICA DE PIGGBACK	46
3.4.3.2. IMPLANTE DO ENXERTO HEPÁTICO	48
3.5. PROTOCOLO DE IMUNOSSUPRESSÃO	50
4. RESULTADOS	51
5. DISCUSSÃO	73
6. CONCLUSÃO	85
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	86
8. ANEXOS	100
9. APÊNDICE	109

## 1 – INTRODUÇÃO

A realização dos transplantes de órgãos sólidos, com bons resultados, nos dias atuais é consequência de pesquisas na área médica, que, ao longo da história, levaram ao desenvolvimento das técnicas cirúrgicas e anestésicas, aos avanços dos equipamentos médicos e principalmente ao desenvolvimento da imunossupressão. As contribuições dos trabalhos experimentais de Alex Carrel, sobre as técnicas de anastomose vascular (prêmio Nobel de Medicina em 1912); o desenvolvimento da técnica cirúrgica do transplante de rim intra-abdominal, por René Küss em 1951, em Paris; a introdução da Ciclosporina na prática clínica por Jean Borel e Roy Calne, em 1978 e, por fim, o desenvolvimento, na década de 90, de novos imunossupressores como tacrolimus, sirolimus e mycophenolato; foram alguns fatos históricos importantes que resultaram no sucesso dos transplantes na prática clínica atual (CLATWORTHY *et al.*, 2012).

A história do transplante hepático (TH) começou em 1963, quando Thomas Starzl em Denver, Estados Unidos, realizou o primeiro transplante em humano (STARZL *et al.*, 1963). Desde então, os grupos de Starzl, inicialmente em Denver e depois em Pittsburgh, nos Estados Unidos, e os grupos de Roy Calne e William, na Inglaterra, foram os primeiros a iniciar, na década de 70, a aplicação clínica do transplante de fígado (CALNE & WILLIAM, 1968). No Brasil, o primeiro transplante de fígado, com sucesso, foi realizado em 1985, pela equipe do professor Silvano Raia, no Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo. No nordeste do Brasil, o estado de Pernambuco foi pioneiro na realização deste procedimento; já no estado do Ceará, o primeiro transplante hepático foi realizado em 18 de maio de 2002, pela equipe coordenada pelo Dr. José Huygens Parente Garcia, no Hospital Universitário Walter Cantídio, da Universidade Federal do Ceará (HUWC – UFC) (GARCIA *et al.*, 2005).

O TH é indicado para pacientes com doença hepática em estágio terminal, de acordo com a associação americana para estudo das doenças do fígado. Nestes pacientes, a expectativa de vida baseada na história natural da doença é menor que 90% em um ano (LUCEY *et al.*, 1997). Os critérios mínimos para indicação de TH são baseados na classificação de Child-Turcotte-Pugh (anexo A).

Dentre as várias indicações para a realização do TH, encontra-se o carcinoma hepatocelular (CHC). O CHC é o mais frequente tumor primário maligno do fígado, com incidência mundial anual de mais de um milhão de casos. Em torno de 90 a 95 % desses tumores estão associados à cirrose (FATTOVICH *et al.*, 2004; EL-SERAG, 2011).

O TH é considerado a opção terapêutica mais eficaz para pacientes com cirrose hepática e CHC em fase inicial, quando critérios de seleção restritivos são aplicados. Observou-se maior sobrevida geral e livre de doença no grupo de pacientes com tumores únicos, menores que 5,0 cm e naqueles casos com até três tumores, desde que nenhum deles fosse maior que 3,0 cm, na ausência de invasão vascular ou doença extra-hepática. Esses critérios ficaram conhecidos como os critérios de Milão. (MAZZAFERRO *et al.*, 1996).

A recorrência do CHC após a realização do TH ocorre em 3,5 % a 21% dos receptores e geralmente se manifesta dentro de dois anos após o TH, apresentando um impacto negativo em relação ao prognóstico (CASTROAGUDIN *et al.*, 2012). Portanto, o pré-requisito para o sucesso do TH para CHC depende do adequado estadiamento do tumor e rigorosos critérios de seleção em relação ao tamanho e ao número de nódulos tumorais. Há necessidade de obter o máximo benefício do número limitado de órgãos disponíveis, a fim de listar apenas os pacientes com CHC, em estágio inicial, proporcionando um melhor resultado do TH (MELLOUL *et al.*, 2012).

Os critérios atuais para selecionar os pacientes com CHC, que podem se beneficiar do TH, ainda são insuficientes para prever os casos de CHC com alto risco de recorrência e selecionar os casos de baixo risco (YU *et al.*, 2011). A recorrência do CHC, após o TH, é raramente curável e é essencial que os pacientes com alto risco de recorrência sejam identificados. O estudo anatomopatológico do fígado explantado pode ser utilizado para prever o risco de recorrência do CHC após o TH, permitindo uma melhoria nas estratégias de prevenção e no tratamento adjuvante (NISSEN *et al.*, 2011).

## 1.1. – CARCINOMA HEPATOCELULAR

### 1.1.1 - EPIDEMIOLOGIA

O carcinoma hepatocelular (CHC) é, no mundo, o quinto câncer mais comum no homem e o oitavo mais comum na mulher, sendo responsável por pelo menos 500.000 mortes por ano. O CHC apresenta uma distribuição geográfica variada e uma relação etiológica muito bem definida com a infecção crônica pelos vírus da hepatite B (VHB) e o vírus da hepatite C (VHC) (JELIC & SOTIROPOULUS, 2010).

Há uma distribuição geográfica comum entre o VHB e o CHC. A África subsaariana e o sudeste da Ásia respondem por 80% dos casos de CHC no mundo (120 casos/100.000 hab.) devido à grande prevalência da infecção crônica pelo VHB, nessas regiões. A incidência é intermediária na Europa e no Mediterrâneo (8.29 casos/100.000 hab.) e baixa nas Américas (JELIC & SOTIROPOULUS, 2010). Entretanto, durante as duas décadas passadas, a incidência de CHC nos Estados Unidos triplicou, enquanto a taxa de sobrevivência em cinco anos ficou abaixo de 12% (EL-SERAG, 2011). Nas Américas e na Austrália, tem-se observado um aumento da incidência de CHC, que parece estar relacionado à maior incidência de hepatite C (VHC) nessas áreas e, mais recentemente, à doença gordurosa não alcoólica do fígado (EL-SERAG, 2011).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) aponta o CHC como a segunda causa de óbito por câncer na espécie humana devido à sua alta incidência no Oriente, em áreas do continente africano e em áreas do Pacífico oeste (figura 1) (FERLAY *et al.*, 2012).

No Brasil, são poucos os dados sobre a incidência do CHC. A epidemiologia, a classificação e a seleção terapêutica para o CHC variam de acordo com as regiões brasileiras e a infecção pelo VHC é considerada a mais comum etiologia da cirrose hepática, tornando-se o maior fator de risco para o desenvolvimento de CHC no Brasil (CARRILHO *et al.*, 2010). A incidência de CHC é mais alta em estados como Espírito Santo e Bahia. Em São Paulo, o CHC é o quinto tumor mais frequente do aparelho digestivo (GOMES *et al.*, 2013).

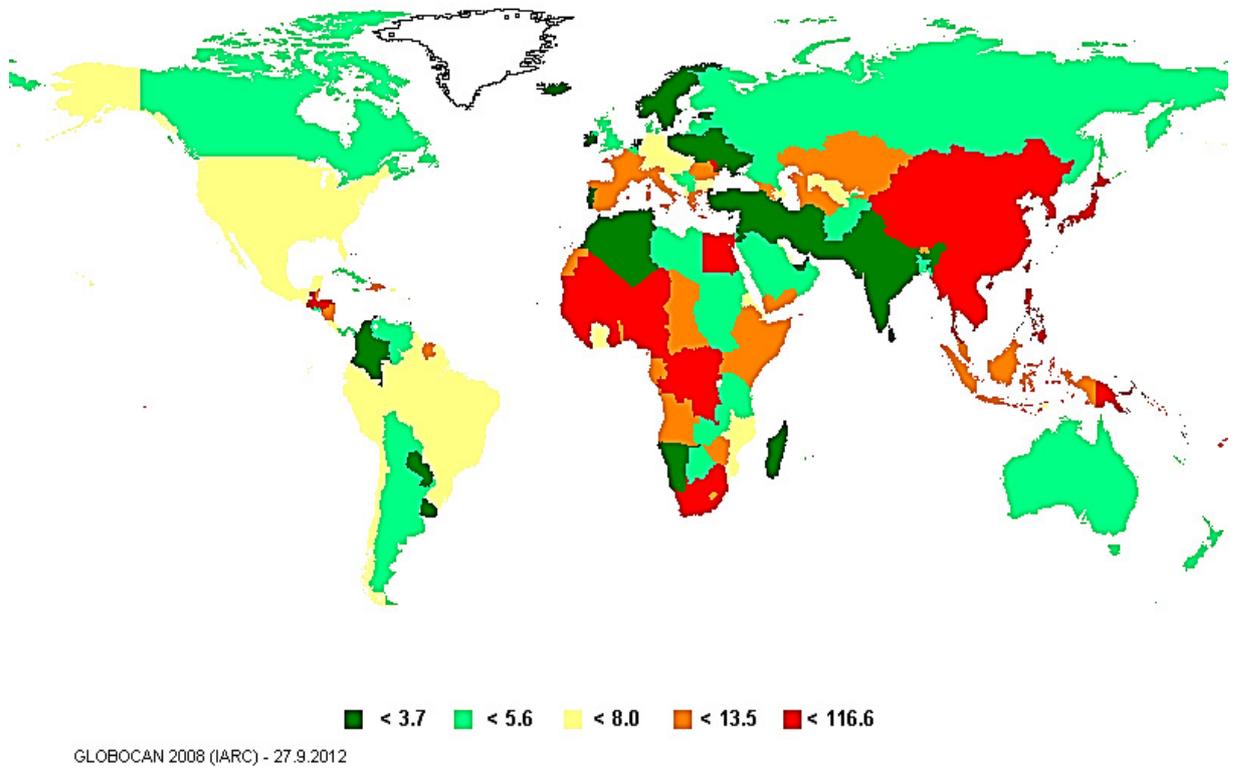


FIGURA 1. Variação regional das taxas de incidência de carcinoma hepatocelular. (Número de casos por 100.000 habitantes, referentes a ambos os sexos e a todas as idades. Fonte: OMS <http://globocan.iarc.fr> 2008).

O CHC é quatro a oito vezes mais frequente no sexo masculino, devido à maior prevalência de infecção crônica pelo VHB, pelo VHC e pela cirrose por álcool nesta população. A média de idade é menor em regiões de maior incidência, sobretudo na África, estando em torno de 30 anos. Em áreas de incidência intermediária ou baixa, a média de idade fica acima entre 50 e 60 anos (JELIC & SOTIROPOULUS, 2010).

A partir de 1989, com a introdução do teste para diagnóstico de hepatite C, o VHC passou a ser um dos principais fatores de risco de CHC no mundo. De 5% a 30% dos indivíduos com infecção pelo VHC desenvolvem doença hepática crônica, sendo que, desses, 30% evoluem para cirrose e de 1% a 2% desenvolvem CHC por ano (JELIC & SOTIROPOULUS, 2010). Idade acima de 55 anos na época da infecção, modo de transmissão, longevidade da população e uso de álcool são fatores que influem na evolução da infecção crônica pelo VHC para CHC (FATTOVICH *et al.*, 2004). A superinfecção com VHC + VHB pode ser fator de risco para o desenvolvimento mais rápido de CHC (TSAI *et al.*, 1997). A incidência de CHC é maior quando VHC e álcool estão associados (IKEDA *et al.*, 1993; EL-SERAG, 2011).

A cirrose por si própria é uma condição pré-neoplásica, independente da etiologia, porém fatores etiológicos da cirrose influenciam na evolução muito mais rápida para o CHC, como na hemocromatose (EL-SERAG, 2011). O uso abusivo e prolongado de álcool é bem estabelecido como fator independente de risco para CHC (EL-SERAG, 2011). Na França, por exemplo, o alcoolismo é o principal fator causal para a cirrose, que leva ao CHC (DA COSTA *et al.*, 2010).

Estudos realizados no Ocidente concluíram que 30% a 40% dos pacientes com CHC não apresentavam uso de álcool ou infecção crônica pelo VHB ou VHC, sugerindo a presença de outras causas. A Esteato – hepatite não alcoólica, que está presente em mais de 90% das pessoas obesas e acima de 70% das pessoas com diabetes tipo II, foi proposta como um possível fator de risco para CHC (EL-SERAG, 2011).

### 1.1.2 – PATOLOGIA

A teoria da oncogênese mais aceita no CHC descreve um processo em que fatores externos induzem alterações genéticas no hepatócito maduro. Nos fígados acometidos por hepatopatia crônica e cirrose, ocorre inflamação crônica persistente, morte dos hepatócitos e proliferação de hepatócitos residuais para recompor o parênquima perdido, gerando um ambiente altamente mutagênico. Este processo culmina com formação de tecido cicatricial que engloba nódulos de tecido hepatocitário regenerativo. Dentro destes nódulos regenerativos, células atípicas acumulam alterações genéticas que podem progredir para formação de nódulos displásicos que, quando apresentam displasia de alto grau, desenvolvem CHC em 30% dos casos em um período de 1 a 5 anos (BORZIO *et al.*, 1998).

A transformação maligna dos hepatócitos em CHC é um processo gradual. A carcinogênese do CHC é caracterizada pelo acúmulo de diversas alterações genômicas como aneuploidia, número anormal de cromossomas, perdas alélicas, perturbação das vias celulares e moleculares e alterações na expressão de diversos genes. Estas alterações acumulam-se lentamente ao longo dos estágios de progressão tumoral e refletem a natureza do agente etiológico, como a mutação na expressão da p 53 relacionado à infecção pelo VHB ou a apoptose e modulação da proliferação celular relacionada à infecção pelo VHC (FARASI & DEPINHO, 2006) (GOMES *et al.*, 2013). A expressão fenotípica dessas alterações pode ser manifestada por lesões precursoras que acompanham o CHC, denominadas nódulos displásicos. Esses nódulos são distintos dos nódulos regenerativos benignos associados à cirrose em virtude de seus elevados índices proliferativos e de clonalidade (THEISE, 1995).

Um grande número de fatores moleculares no CHC tem sido associado ao comportamento biológico do tumor como a integração do DNA do VHB ao genoma do hepatócito, a expressão da proteína viral X do VHB (HBx) sobre as vias da E – caderina e B – catenina, os fatores angiogênicos do endotélio vascular, as proteinases decorrentes do VHC que degradam a matriz extracelular dos hepatócitos, o papel do monóxido de azoto (NO<sup>•</sup>) sobre o DNA das células e as mutações com inativação do gene TP53. Estes fatores moleculares possuem papel importante no prognóstico e no tratamento adequado dos pacientes com CHC (GOMES *et al.*, 2013).

O CHC pode apresentar cinco tipos histológicos diferentes: esclerosante, fibrolamelar (maior chance de ressecção e melhor prognóstico), colangiocelular, hepatocolangiocarcinoma e hepatoblastoma (mais comum em crianças) (GOMES *et al.*,2013).

Em relação às características patológicas do CHC, é comum o achado de massas isoladas ou confluentes, muitas vezes acometendo mais de um segmento hepático (figura 2). Em 75% dos casos, o CHC é multifocal por ocasião do diagnóstico (JELIC & SOTIROPOULUS, 2010). O CHC pode apresentar-se com áreas de necrose ou de hemorragia. Pode haver invasão vascular da artéria hepática, da veia porta e das veias hepáticas, podendo se estender ou não a veia cava inferior.



FIGURA 2. Imagem de nódulos tumorais confluentes acometendo mais de um segmento hepático

A superfície de corte do CHC normalmente tem aspecto nodular e cor parda escura ou acastanhada (tipo cirrótico) ou apresenta superfície homogênea e branca, com periferia do tumor mostrando limites nítidos com o parênquima hepático podendo ser observada pseudocápsula (tipo pseudoadenomatoso) (figura 3). Outras vezes o tumor cresce sem limites nítidos com o parênquima hepático (tipo infiltrativo) (NAKASHIMA & KOJIRO, 1986).



FIGURA 3. Imagem de nódulo mostrando limites nítidos com o parênquima hepático.

Quanto ao grau de diferenciação celular, O CHC pode ser bem diferenciado, moderadamente diferenciado, pouco diferenciado ou indiferenciado (graus I, II, III e IV) da classificação de Edmondson e Steiner (EDMONDSON & STEINER, 1954). Nos graus I, II e III as células lembram hepatócitos e, frequentemente, apresentam arranjo trabecular, não existem sinusoides ou estroma reticular e há revestimento endotelial na superfície. O tipo trabecular é o mais comum (70% casos). A variedade fibrolamelar, mais rara, se apresenta como lesão sólida, fibrosante, com estroma muito desenvolvido e com células eosinofílicas. O CHC fibrolamelar não está associado à cirrose de qualquer etiologia e tem prognóstico mais favorável (JELIC & SOTIROPOULUS, 2010).

### 1.1.3 - DIAGNÓSTICO

O diagnóstico do CHC é usualmente feito pela história clínica, exame físico, exames de imagem e por níveis séricos elevados de Alfa – fetoproteína (AFP), uma proteína fetal (alfa-1-globulina) presente em altos níveis no soro fetal e em níveis muito baixos após o nascimento (10 ng/ml).

As manifestações clínicas em geral são frustras ou pouco aparentes. Alguns sinais e sintomas podem indicar o aparecimento do CHC em pacientes cirróticos, como piora súbita sem causa aparente, ascite hemorrágica, febre, dor abdominal e emagrecimento. Ocasionalmente o CHC pode se manifestar como febre de origem obscura (KEW, 1997).

A dosagem de AFP, quando muito elevada (acima de 400 ng/ml), tem alto valor preditivo de CHC (EL-SERAG, 2011). Entretanto, alguns CHC e o carcinoma fibrolamelar podem cursar com AFP normal (DA COSTA *et al.*, 2010). A AFP está elevada somente em 50% a 75% dos casos de CHC (JELIC & SOTIROPOULUS, 2010). Uma casuística, com 45 pacientes submetidos à TH por CHC, concluiu que AFP foi normal em 62,5% dos casos, sendo considerado pelo autor um método com sensibilidade inadequada para uso geral (COELHO *et al.*, 2009). AFP elevada pode ocorrer também em tumores de células germinativas de testículo e tumores embrionários (DA COSTA *et al.*, 2010). Nas hepatopatias virais com atividade necro – inflamatória pode ocorrer aumento de AFP, porém os níveis são pouco elevados, entre 20 e 100 ng/ml. (GONÇALVES *et al.*, 2001)

Outros marcadores sorológicos de CHC são a alfa-L-fucosidade, o anticorpo anti-p-53 e o PIVKA (proteína induzida pela ausência de vitamina K), que estão mais relacionados à recorrência do CHC após tratamentos curativos (FUJIYAMA *et al.*, 2002).

Os locais mais frequentes de acometimento extra-hepático do CHC são: pulmões, ossos, linfonodos hilares, peritônio e sistema nervoso central. Raramente esses tumores se apresentam com massa palpável. A ruptura com sangramento para o peritônio é rara, porém importante causa de óbito. As manifestações de metástases são raras, sendo a pulmonar mais comum e a óssea mais sintomática, principalmente quando acomete a coluna vertebral (GOMES *et al.*, 2013).

O diagnóstico precoce do CHC, especialmente em tumores menores que 2,0 cm, é importante para o prognóstico da doença e para o estabelecimento da potencialidade terapêutica. Neste tamanho, os nódulos são menos propensos à invasão do tecido hepático, à invasão vascular e às metástases (LLOVET & BEAUGRAND, 2003).

O crescimento do CHC nem sempre é rápido, podendo levar de 1 a 19 meses para dobrar de tamanho, com mediana de seis meses (GONÇALVES *et al.*, 2001). No paciente cirrótico, o diagnóstico diferencial de nódulos pequenos, menores que 2,0 cm, entre nódulos de regeneração, nódulos displásicos e CHC bem diferenciado é um grande desafio para o patologista. Os nódulos displásicos de alto grau parecem ter possível papel pré-neoplásico e estudos moleculares demonstraram o papel do Glypican 3 e LYVE 1 (*lymphatic vessel endothelial hyaluronan receptor 1*), na confirmação do diagnóstico de CHC (LLOVET *et al.*, 2006).

Diretrizes da Associação Americana para Estudos das Doenças do Fígado recomendam vigilância com métodos de detecção precoce do CHC, especialmente nos grupos de maior risco, como cirróticos por VHB, VHC e hemocromatose (BRUIX & SHERMAN, 2005). A vigilância deve ser realizada utilizando US com intervalos a cada seis meses, associada ou não a dosagem de AFP, para detectar CHC precoce, acessível para tratamento cirúrgico com intenção curativa (EL-SERAG, 2011).

Os nódulos menores que 1,0 cm de diâmetro, devem ser rastreados com US Abdominais a cada 3-4 meses e TC ou RNM devem ser realizados em nódulos com mais de 2,0 cm (BRUIX & SHERMAN, 2005). TC e RNM de abdome não são recomendados para vigilância do CHC, devido ao alto custo e possibilidade de complicações como radiação, reações alérgicas aos contrastes e toxicidade renal (EL-SERAG, 2011). O diagnóstico de nódulos entre 1,0 e 2,0 cm requer padrão vascular típico coincidente em TC e RNM. Caso contrário, recomenda-se a biópsia da lesão (BRUIX & SHERMAN, 2005).

Em relação aos métodos de imagem utilizados na investigação do CHC, a Ultrassonografia (US) é o exame inicial mais utilizado. Apresenta uma sensibilidade de 65% e uma especificidade de 90% para detecção precoce do CHC (EL-SERAG, 2011). Dentre suas vantagens pode-se afirmar: não é invasivo, é pouco oneroso, facilmente disponível e diagnóstica a cirrose associada aos sinais de hipertensão portal. Como desvantagens: é examinador dependente, apresenta pouca visualização em lesão de zona diafragmática e apresenta dificuldade para o diagnóstico diferencial dos tipos de nódulos.

O padrão ultrassonográfico do CHC varia de hipocogênico para tumores pequenos; até isoecogênico, hiperecogênico, ou padrão misto, para os tumores maiores (figura 4). É importante a utilização da ultrassonografia com *doppler* para caracterizar o aspecto dos vasos e avaliar a presença de trombo na veia porta, que, quando presente, reforça o diagnóstico de CHC (DA COSTA *et al.*, 2010).



FIGURA 4 – Imagem de ultrassonografia demonstrando um nódulo hepático.

A Tomografia computadorizada *multi-slice* (TC) é um excelente método de imagem para o diagnóstico de CHC, sendo útil para estadiar e revelar suas características como o tamanho, o número e a localização dos nódulos; se há invasão vascular ou envolvimento extra-hepático (OTO, TAMM & SZKLARUK, 2005). Na suspeita de CHC, a TC deve incluir quatro fases: sem contraste, arterial, venosa e tardia.

O padrão de imagem tomográfica mais comum é uma lesão bem definida, hipoatenuante, que após a injeção de contraste se torna hipercaptante, com realce na fase arterial, seguida por clareamento e ficando isoatenuante na fase portal, devido à remoção rápida do contraste e novamente hipoatenuante na fase tardia (figura 5). Um percentual de CHC menores de 1,5 cm permanece isodenso e pode dificultar o diagnóstico (OTO, TAMM & SZKLARUK, 2005). A Necrose central pode ser vista, ocasionalmente, em tumores maiores (GONÇALVES et al., 2001).

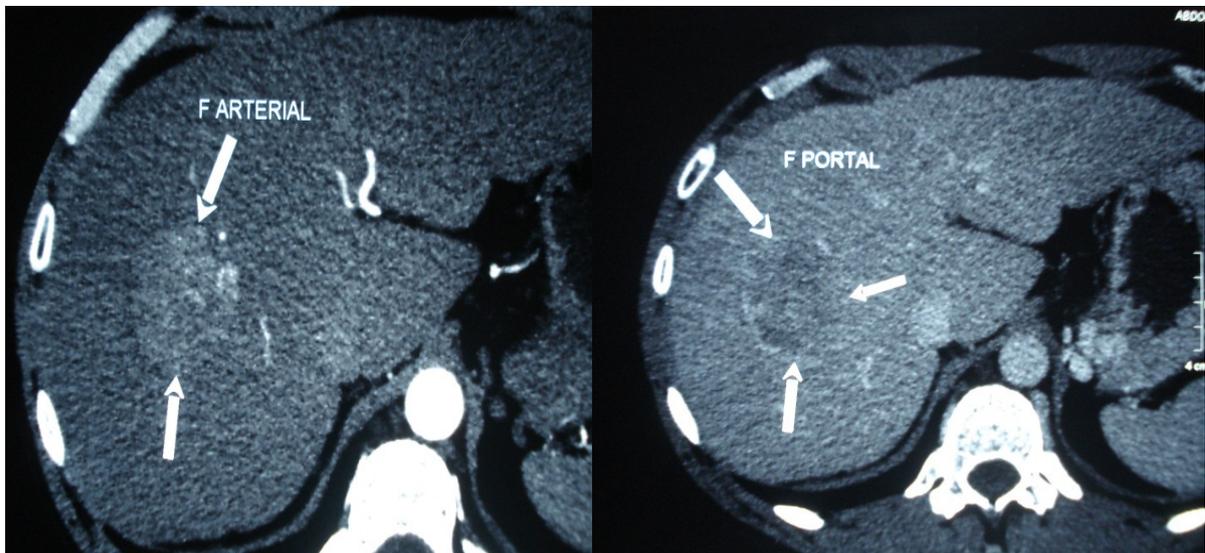


FIGURA 5 – Imagem de tomografia de Abdome apresentando um nódulo com realce de contraste na fase arterial e lavagem rápida na fase portal

A Ressonância Nuclear Magnética (RNM) tem índice de detecção semelhante à Tomografia, porém inúmeros estudos ao longo da última década demonstraram nítida superioridade (maior sensibilidade) da RNM sobre a TC para detecção de CHC, particularmente em nódulos menores que 2,0 cm (RIMOLA *et al.*, 2012). A RNM utiliza sequências ponderadas em T1 e T2, além das sequências que utilizam o Gadolínio como contraste. Os casos de CHC hipovascularizados respondem por 17% dos nódulos de 1,0 a 2,0 cm na cirrose (RIMOLA *et al.*, 2012).

Alguns aspectos radiológicos à RNM são característicos de CHC, como o sinal do anel, a imagem de nódulo em nódulo e a presença de septos. A RNM é um excelente método para avaliar invasão vascular de veia porta e veias hepáticas (GONÇALVES *et al.*, 2001). Os estudos com explantes de fígado indicam que as imagens não detectam 50% dos casos de CHC < 2,0 cm (RIMOLA *et al.*, 2012). Na RNM, o tumor se apresenta com imagem com hipossinal em T1 e hipersinal em T2, acentuada captação do contraste em fase arterial e lavagem rápida em fase portal (figura 6). Entretanto, muitos tumores bem diferenciados podem apresentar-se com hipossinal ou isossinal em T1 (SEMELKA, MARTIN & BALCI, 2006).

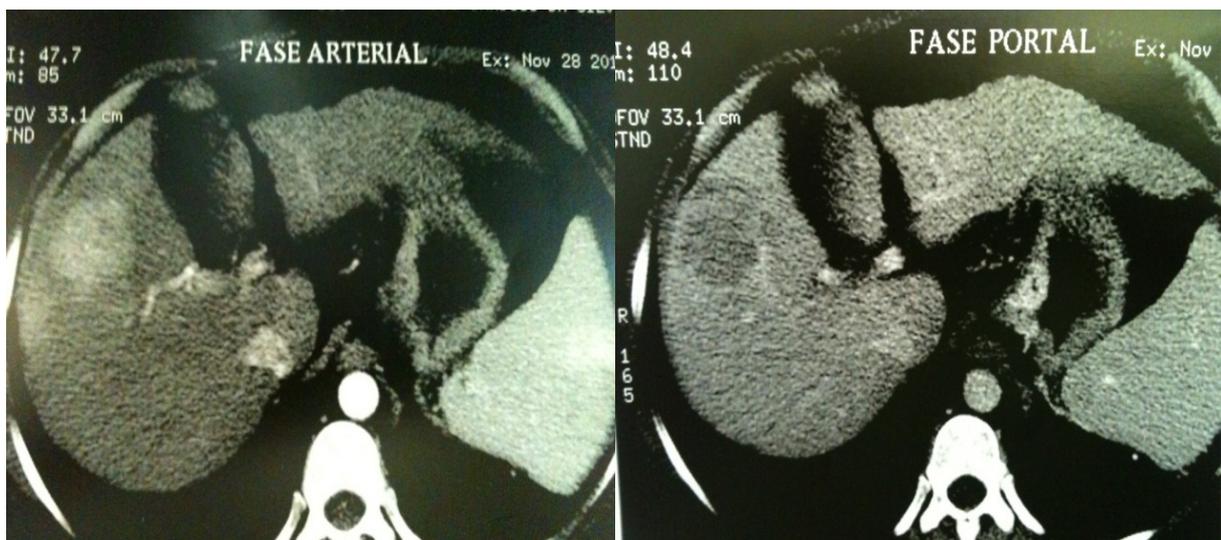


FIGURA 6 – Imagem de ressonância de Abdome apresentando um nódulo com realce de contraste na fase arterial e lavagem rápida na fase portal

A Arteriografia tem sido um método menos utilizado, atualmente, devido ao grande desenvolvimento tecnológico, nas últimas décadas, de exames não invasivos como a TC e RNM, mas permanece considerado um exame bastante útil, quando da sua utilização em procedimentos terapêuticos, particularmente na Quimioembolização (QE) (GONÇALVES *et al.*, 2001).

A biópsia hepática aspirativa, com agulha fina, guiada por método de imagem, tem um papel importante no diagnóstico definitivo do tumor, porém os riscos do procedimento e a possibilidade de disseminação tumoral levam a maioria dos autores a não recomendar tal método como um procedimento de escolha e sim de exceção. Na maioria das situações, é totalmente desnecessária a execução de biópsia hepática em pacientes cirróticos, com nódulos hepáticos maiores que 2,0 cm e com um achado típico de CHC em um exame de imagem dinâmico (TC ou RNM) (TORZILI *et al.*, 1999). A biópsia guiada por imagem deve ser considerada para massa hepática focal, com imagem atípica ou discrepantes achados com TC e RNM, ou para lesões detectadas na ausência de cirrose (EL-SERAG, 2011). O risco de disseminação do tumor ao longo do trajeto da agulha após a biópsia em pacientes com suspeita de CHC é baixo (2,7%) (SILVA *et al.*, 2008).

A laparoscopia com biópsia tumoral, no diagnóstico do CHC, tem sido menos usada devido à facilidade das punções guiadas por imagem e por ser um método invasivo com necessidade de anestesia geral, o que muitas vezes pode não ser tolerado em pacientes com cirrose descompensada, porém é um exame que pode ser útil na identificação do comprometimento peritoneal e para avaliação de pequenas lesões na superfície hepática (GONÇALVES *et al.*, 2001).

O diagnóstico diferencial do CHC pode ser feito com alguns tumores benignos como o adenoma hepático, a hiperplasia nodular focal e o hemangioma, porém o curso clínico é distinto e a dosagem das enzimas canaliculares e AFP é normal nesses tumores. O colangiocarcinoma periférico pode simular o CHC, com quadro clínico e exames de imagem semelhantes, porém não está associado à cirrose, tem marcadores virais negativos e não secreta AFP. O diagnóstico diferencial com tumores metastáticos pode ser difícil se um sítio primário não é conhecido. Níveis normais de AFP e outros marcadores tumorais positivos, como o CEA, ausência de cirrose e nódulos múltiplos são indicativos de metástases. Os exames de imagem são importantes no diagnóstico diferencial, mas nem sempre definem o diagnóstico. Quando há dúvida, é necessário biópsia (EL-SERAG, 2011).

#### 1.1.4 – ESTADIAMENTO

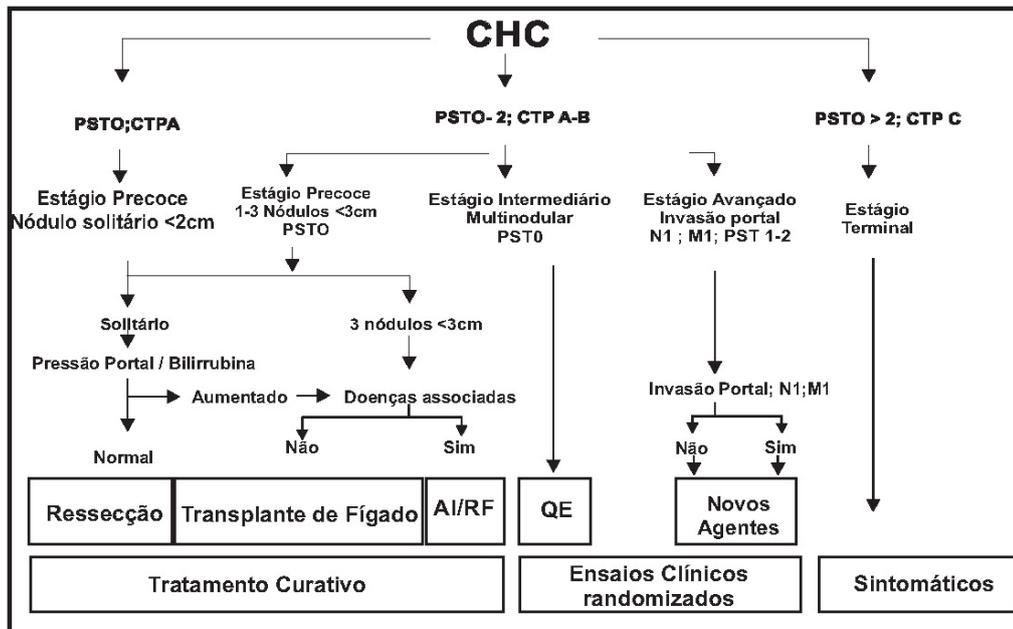
A importância do estadiamento do CHC se reflete na seleção da terapêutica mais adequada e na avaliação prognóstica dos pacientes. O prognóstico depende não só das características do tumor, mas também da condição clínica do paciente e da gravidade da sua hepatopatia crônica.

Numerosos sistemas para estadiar e classificar o CHC foram desenvolvidos e validados, porém não existe um sistema universalmente aceito, embora a pontuação BCLC (*Barcelona Clinic Liver Center Group*) seja a mais utilizada no ocidente, principalmente para orientar a terapia para o CHC (anexo B). A classificação BCLC avalia tamanho tumoral, classificação de Child-Turcotte-Pugh e escala de grau de performance da OMS (anexo C). É uma classificação mais abrangente, que contempla os vários aspectos relacionados ao tumor e à condição do paciente (FORNER *et al.*, 2010).

O conhecimento da função hepática é necessário para se tratar adequadamente o indivíduo cirrótico com CHC e a classificação de Child-Turcotte-Pugh é a escala mais utilizada com esta finalidade (Child & Turcotte, 1964). Na classificação de Child, são considerados cinco parâmetros: bilirrubina, albumina, tempo de protrombina, ascite e grau de encefalopatia. Atribui-se de um a três pontos para cada variável, classificando os pacientes em graus (A, B ou C), com diferentes prognósticos (Anexo A).

A classificação TNM leva em consideração o tamanho do tumor, o acometimento ganglionar e a metástase a distância; engloba apenas os achados histopatológicos e a função hepática não é considerada (anexo D). A classificação CLIP (Programa Italiano de Câncer do Fígado) considera como parâmetros: Child, morfologia tumoral, níveis de AFP e invasão macrovascular (anexo E). A classificação de Okuda considera como parâmetros o tamanho tumoral, a presença de icterícia, a presença de ascite e o nível de albumina (anexo F), sendo considerada uma classificação mais favorável para estágios avançados do CHC e desfavorável para os estágios iniciais e intermediários (JELIC & SOTIROPOULUS, 2010).

A maioria dos sistemas de estadiamento desenvolvidos, para o CHC, identifica apenas os pacientes em estágio terminal e não associam o estadiamento com o tratamento. Entretanto, o sistema de estadiamento de câncer hepático do grupo de Barcelona (*Barcelona Clinic Liver Cancer Staging System – BCLC*) é considerado a classificação padrão para ensaio de estudos clínicos e manejo do CHC e é recomendado pela Associação Americana para o estudo das Doenças do Fígado (*American Association for the Study of the Liver Disease – AASLD*) (FORNER et al., 2010) (figura 7).



CTP = Child-Turcotte-Pugh; PST = Status Performance; QE = Quimioembolização;

AI = Alcoolização; RF = Radiofrequência.

FIGURA 7 – Sistema BCLC de estadiamento (adaptado de FORNER A. et al. Semin Liver Dis; 2010)

### 1.1.5 – TRATAMENTO

O tratamento do CHC pode ser curativo ou paliativo. O tratamento curativo disponível pode ser cirúrgico, através da ressecção hepática e transplante hepático, ou por tratamentos ablativos percutâneos. A ressecção hepática é o tratamento de escolha para os pacientes com CHC localizado e potencialmente ressecável, em fígado não cirrótico ou em pacientes cirróticos selecionados, com função hepática preservada (Child A) (JELIC & SOTIROPOULUS, 2010).

Os resultados da ressecção cirúrgica são muito influenciados pelo grau de insuficiência hepática e pela presença de hipertensão portal, que inviabilizam as ressecções extensas e aumentam a mortalidade pós-operatória, por insuficiência do fígado remanescente. Para pacientes com cirrose, ressecção produz bons resultados quando o tumor é menor que 3,0 cm de diâmetro, o gradiente de pressão venosa portal é menor que 10 mm/Hg e o nível de bilirrubina total é normal (menor que 1,0 mg/dl) (LLOVET, SCHWARTZ & MAZZAFERRO, 2005). Portanto, a maioria absoluta dos pacientes com CHC não são candidatos à ressecção hepática.

Outro grande problema da ressecção é a recorrência tumoral, que pode chegar a 50% em um ano, causada por crescimento tumoral multicêntrico (BATH *et al.*, 1997). O risco de recorrência do CHC, em cinco anos, após ressecção é em torno de 70%, porque a doença hepática crônica continua a colocar o paciente em risco de desenvolver um novo CHC (EL-SERAG, 2011).

O TH tem a grande vantagem de retirar o tumor detectável, o tumor incidental e o fígado cirrótico, ou seja, oferece uma terapia curativa para o tumor e restaura a função normal do fígado (VARELA *et al.*, 2006). O TH está associado a baixo risco de recorrência tumoral (EL-SERAG, 2011). O transplante é a melhor opção de tratamento quando a função hepática não está preservada, ou quando o tumor não pode ser removido por ressecção. No tumor pequeno, com função hepática ruim, o transplante é indicado devido mais à cirrose do que propriamente à existência do tumor (IWATSUKI *et al.*, 1991).

Uma publicação sobre o tratamento com TH para CHC pequenos, em pacientes cirróticos, demonstrou maior sobrevida geral e livre de doença no grupo de pacientes com tumores únicos, menores que 5,0 cm; e naqueles casos com até três tumores, desde que nenhum deles fosse maior que 3,0 cm, na ausência de invasão vascular ou doença extra-hepática. Estes critérios ficaram conhecidos como critérios de Milão. (MAZZAFERRO *et al.*, 1996).

A sobrevida relatada pelo grupo de Barcelona, em tumores solitários e menores que 5,0 cm, é de 84% em 1 ano e 74% em 5 anos (LLOVET *et al.*, 1998). Esses critérios têm sido considerados muito restritivos por alguns autores e, em alguns centros de transplante, têm-se utilizado critérios estendidos, como os critérios de São Francisco, para o tratamento do CHC (uma lesão até 6,5 cm, ou até três lesões menores que 4,5 cm, com tamanho cumulativo das lesões menor que 8,0 cm) (YAO *et al.*, 2001).

Bismuth relata sobrevida livre de recorrência muito maior no grupo transplantado (83%) que no ressecado (18%). Este grupo limita a ressecção, aos tumores pequenos, em pacientes com alguma contra indicação para o transplante hepático (BISMUTH, MAJNO & ADAM, 1999). Nos casos em que ressecção e o TH não são possíveis, a ablação local é a melhor opção (EL-SERAG, 2011)

As formas de tratamento não cirúrgico, muitas vezes paliativo, do CHC são: injeção percutânea de etanol (IPE), ablação térmica com radiofrequência (RFA), ablação térmica com micro-ondas, ablação térmica com laser, crio-ablação, quimioembolização (QE), quimioterapia sistêmica, radioterapia, terapia hormonal e imunoterapia. A terapia genética e a eletroporação ainda se encontram em investigação (ASHAM, KASEB & GHOBRIAL, 2013).

A crio-terapia ablativa é mais eficaz para tumores menores que 5,0 cm, sendo realizada através do congelamento do tecido intersticial, com fluido à temperatura abaixo de zero grau, promovendo a desidratação celular e a destruição de estruturas celulares. Essa forma de tratamento caiu em desuso na década passada (ASHAM, KASEB & GHOBRIAL, 2013).

A IPE é uma opção para o tratamento do CHC pequeno, que, por algum motivo, não possa ser submetido ao tratamento cirúrgico. O procedimento é guiado por método de imagem, geralmente a ultrassonografia, e pode ser feito a nível ambulatorial. A mortalidade é menor que 1%, a taxa de complicações graves está ao redor de 2,2% e a sobrevida em três anos é de 84%. A maioria dos autores restringe a indicação de alcoolização a tumores com diâmetro menor que 3,0 cm. A recorrência local das lesões pode ser tratada repetidamente. Sua eficácia é comparável à da ressecção para pequenos tumores, com a vantagem de poder ser realizada em pacientes com doença hepática avançada. A IPE é contraindicada em pacientes com ascite, plaquetas abaixo de 40.000 mm<sup>3</sup> e tempo de atividade de protrombina (TAP) menor que 40% (LIVRAGHI, 1997).

A ablação por radiofrequência (RFA) é uma excelente alternativa de tratamento para pacientes com CHC que não são elegíveis para ressecção cirúrgica ou TH. É um método que converte a energia eletromagnética em calor, resultando em necrose do tumor e apresentando bons resultados. Pode ser utilizada por via percutânea, guiada por US ou TC ou através de laparoscopia e cirurgia aberta (JELIC & SOTIROPOULUS, 2010). Trabalhos recentes e randomizados têm apresentado a RFA como um tratamento mais efetivo em pacientes com CHC pequenos (< 3,0 cm de diâmetro), com baixa taxa de recorrência local e altas taxas de sobrevida livre de doença. Como desvantagem, a RFA apresenta alto custo, exige hospitalização e resulta em mais complicações do que a alcoolização. É um método contraindicado na presença de ascite, lesões próximas a grandes vasos, vias biliares e vísceras, pelo risco de lesão térmica. (CHO *et al.*, 2009).

A terapia ablativa com micro-ondas gera energia térmica em uma alta frequência, o que faz com que haja danos celulares por coagulação da proteína, em razão das temperaturas elevadas. O calor dielétrico micro-ondas é transferido através de um eletrodo de agulha inserido no tumor. Está restrito a tumores com menos de 3,0 cm para atingir ablação completa. As complicações são as mesmas da RFA. A taxa de recorrência local de CHC, um após a ablação por micro-ondas é de 12,5% (ASHAM, KASEB & GHOBRIAL, 2013).

A QE é um procedimento que associa a embolização do suprimento arterial do tumor pelo uso de lipiodol ou de microesferas, com a injeção de agentes quimioterápicos (doxorubicina, cisplatina ou mitomicina) pela artéria hepática (figura 8). É recomendada como primeira linha na terapêutica paliativa, em pacientes não cirúrgicos com cirrose compensada, CHC grande ou multifocal, que não apresente invasão vascular ou doença extra-hepática (estágio intermediário da classificação BCLC) e que não sejam elegíveis para a ablação percutânea. Nos pacientes, a QE aumenta a taxa de sobrevida de 20% a 25% quando comparada à terapia conservadora (EL-SERAG, 2011).

Em um estudo realizado no Japão, com 8510 pacientes submetidos à QE, os resultados foram superiores aos cuidados paliativos em CHC avançado, com índice de sobrevida global de 82% em 1 ano, 47% em 3 anos e 26% em 5 anos (TAKAYASU *et al.*, 2006). A síndrome pós-quimioembolização intra-arterial é caracterizada por febre, dor abdominal, náuseas e vômitos. Ocorre em 50% dos pacientes tratados com QE e tem resolução espontânea na maioria dos casos (EL-SERAG, 2011).

A QE é um procedimento contraindicado em cirróticos descompensados, na presença de metástases extra-hepáticas e em trombose de veia porta (JELIC & SOTIROPOULUS, 2010; BRUIX & SHERMAN, 2005). A QE Pode ser utilizada como procedimento neoadjuvante, indicado com o objetivo de diminuir o tamanho do tumor (*Downstaging*) (JELIC & SOTIROPOULUS, 2010; EL-SERAG, 2011). É preciso considerar a QE sempre que o tempo de espera em lista de transplante for maior que seis meses (EL-SERAG, 2011).

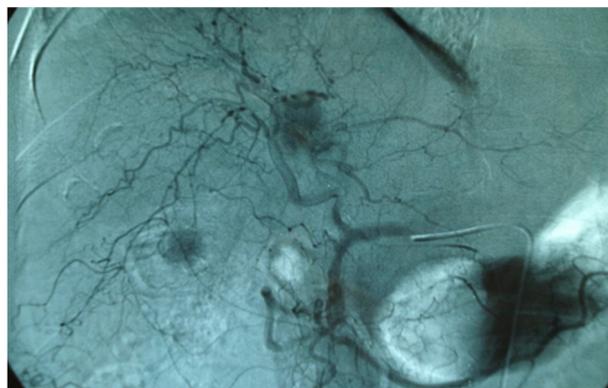


FIGURA 8 – Imagem de cateter seletivo na artéria hepática durante uma Quimioembolização.

A quimioterapia sistêmica intra-arterial é uma medida paliativa cada vez menos usada no CHC, devido à pouca resposta aos agentes quimioterápicos utilizados. Os resultados positivos de um estudo fase III, chamado SHARP (*Sorafenib Hepatocarcinoma Assessment Randomized Protocol*), determinaram a utilização deste medicamento para os pacientes Child A, com CHC avançados, estágio C conforme a classificação BCLC (JELIC & SOTIROPOULUS, 2010). Sorafenib é um inibidor da atividade da tirosinaquinase, de uso oral, que age inibindo a angiogênese e a proliferação celular e tem sido utilizado, como opção primária de tratamento, neste grupo de pacientes, com melhora da qualidade de vida, porém com pouco ganho de sobrevida. O Sorafenib aumentou em 44% a sobrevida global, com sobrevida mediana de 10,7 meses contra 7,9 meses do placebo (LLOVET *et al.*, 2008).

Os principais eventos adversos observados com o Sorafenib, no estudo SHARP, foram: Diarreia (39%), Fadiga (22%), síndrome mão – pé (21%), rash e descamação (16%), anorexia (14%), alopecia (14%), náuseas (11%) e hipertensão (5%) (LLOVET *et al.*, 2008). Os resultados do estudo SHARP foram confirmados por um estudo fase III (*Asia-Pacific trial*), realizado em países orientais, e Sorafenib tornou-se uma droga de primeira linha para CHC avançado (CHENG *et al.*, 2012).

A radioterapia não proporciona benefícios, exceto em alguns poucos casos de CHC maiores, onde algum alívio sintomático pode ser alcançado (BRUIX & SHERMAN, 2005). Rádio embolização com micro esferas de Ítrio-90 tem sido utilizado recentemente como um tratamento paliativo para pacientes cirróticos Child A, com estágio intermediário de CHC e tumores inoperáveis (JELIC & SOTIROPOULUS, 2010; SALEM *et al.*, 2010). Baseia-se em uma técnica similar à QE, com a diferença de que utiliza a via arterial para administrar microesferas de Ítrio-90, que emitem radiação beta em altas doses (SALEM *et al.*, 2010).

A radioterapia conformacional tridimensional com TC e/ou RNM permite que doses elevadas de radiação sejam administradas ao tumor, com preservação do parênquima hepático circundante. É indicada para o tratamento de pacientes debilitados, com cirrose avançada, tumores de difícil acesso para as modalidades ablativas percutâneas (por exemplo, perto do diafragma) e para o tratamento de pacientes com tumores e trombose da veia porta (ASHAM, KASEB & GHOBRIAL, 2013).

## 1.2 – RELEVÂNCIA E JUSTIFICATIVA

A resolução número 1346, de 1991, do conselho Federal de Medicina (CFM), que regulamentou o diagnóstico de morte encefálica e a introdução a partir de 1997, do sistema de lista única para transplante, coordenado pelo ministério da saúde e pelas secretarias de saúde dos Estados, contribuíram muito para a evolução do TH no Brasil. Os pacientes eram alocados em fila de TH, por ordem cronológica de listagem, obedecendo a seus respectivos grupos sanguíneos, porém muitos iam a óbito em lista de espera em consequência de uma demanda crescente, não acompanhada pela oferta de enxertos hepáticos.

Segundo dados da Organização mundial de saúde (OMS), faz-se necessária a realização de 15 a 20 transplantes de fígado por milhão de habitantes por ano para atender à necessidade crescente de órgãos. Portanto, a grande dificuldade ao TH era a escassez de órgãos disponíveis. A escassez de doadores cadavéricos limitava a aplicação do TH para o tratamento do CHC e critérios de restrição eram usados para limitar o TH nestes pacientes. Como consequência, o longo tempo na lista de espera resultava em piora do prognóstico dos pacientes com CHC e a progressão da doença causava a remoção de pacientes da lista para o TH.

Em fevereiro de 2002, foi implantado, nos Estados Unidos da América (EUA), um sistema para priorização dos pacientes em lista de espera denominado MELD (*Model of End Stage Liver Disease*). É um escore que prediz a gravidade e a mortalidade relacionadas à cirrose e determina quem deve ser transplantado em primeiro lugar. Este modelo é baseado em um sistema de escore utilizando os valores de bilirrubina total, nível de creatinina plasmática e o INR (*International Normalized Ratio*), que permite classificar os pacientes em cinco grupos de risco. O escore MELD é calculado segundo a fórmula:  $\{0,957 \times \log e [\text{creatinina (mg/dL)}] + 0,378 \times \log e [\text{bilirrubina (mg/dL)}] + 1,120 \times \log e (\text{INR}) + 0,643\}$ .

Os pacientes com CHC, elegíveis para o TH, receberiam pontos adicionais ao MELD. A expectativa era de que o modelo MELD diminuiria o tempo de espera por um órgão cadavérico, em pacientes com CHC, o que gerou na época um debate sobre a real necessidade de uso de enxertos de doadores vivos (ISLAND *et al.*, 2005).

Em julho de 2006, através da portaria 1.160, o Governo brasileiro adotou este sistema de alocação MELD, deixando para trás o método de alocação cronológica para a realização de TH, muito criticado por não considerar os pacientes mais graves como prioridade em lista. No modelo cronológico existente, antes de 2006, havia uma grande mortalidade de cirróticos em lista de espera e os pacientes com CHC muitas vezes realizavam numerosas terapias adjuvantes para limitar a progressão tumoral, enquanto esperavam por um TH.

De acordo com a publicação do Diário oficial da União, nº 103, de 31/05/2006, foram incluídos em situação especial na lista de transplante hepático os pacientes com CHC maior ou igual a 2,0 cm de diâmetro, dentro dos critérios de Milão, com diagnóstico baseado nos critérios de Barcelona e sem indicação de ressecção. Devido a esse fato, o CHC foi classificado como uma situação especial para TH, sendo o MELD, acrescido de pontuação extra (20 pontos) a partir da data de inclusão na lista. Esta pontuação muda para 24 pontos se o paciente não for transplantado em três meses e para 29 pontos se não houver transplante em seis meses.

O estado do Ceará com uma população em torno de oito milhões de habitantes necessita de pelo menos 160 transplantes por ano para atender à demanda de pacientes na fila de espera pelo enxerto hepático. Considerando ainda que o nosso centro de transplante recebe pacientes de outros Estados da federação, particularmente das regiões Norte e alguns estados da região Nordeste, onde não existem centros de transplante hepático, esta demanda tende a ser bem maior. Muitos destes pacientes são portadores de CHC ou apresentam risco aumentado de desenvolver esta neoplasia, em função da associação com as hepatopatias virais, a hemocromatose e o álcool.

Há pouca informação sobre fatores de risco implicados na recorrência do CHC em pacientes transplantados, portanto é relevante que o impacto do TH no tratamento dos pacientes com diagnóstico de CHC, a importância do sistema MELD sobre a fila de espera por um enxerto hepático e os fatores de risco envolvidos na recorrência do tumor sejam analisados com bastante atenção, a fim de que a sobrevivência desses pacientes possa ser seguramente estabelecida.

Uma conferência de consenso internacional sobre TH para CHC foi realizada em Zurique, na Suíça, em dezembro de 2010. Nessa conferência, houve discussões que originaram recomendações sobre diagnóstico, terapias, *downstaging* e monitorização de pacientes em lista de espera. Uma parte da conferência dedicou atenção especial ao risco de recorrência de CHC após TH (CLAVIEN *et al.*, 2012).

A recorrência do CHC após o TH é causa de grande preocupação na comunidade transplantadora, sendo considerado um grande obstáculo ao sucesso do transplante. Esta recorrência está relacionada com elevada taxa de mortalidade e as medidas de vigilância e as condutas terapêuticas, após o TH, são alvos de discussão e controvérsias, principalmente no que diz respeito à utilização de terapia adjuvante. O conhecimento dos fatores de risco que resultam na recorrência do tumor após o TH, através do estudo das características dos pacientes, grau de fibrose hepática e histologia tumoral, é essencial para garantir a boa aplicabilidade do TH, com sucesso e sobrevida aceitáveis.

Diante de uma situação de escassez de órgãos, juntamente com a maior gravidade dos doentes que estão em lista, é exigida cada vez mais a habilidade das equipes transplantadoras, para realizar o tratamento mais eficaz em seus pacientes. Em relação aos pacientes com CHC, identificar os fatores capazes de predizer os resultados após a realização do TH é um grande desafio para as equipes. A determinação dos reais fatores que levam à recorrência do CHC, após o TH, é sempre alvo de estudos e motivou a análise desta série de casos, ocorridos no HUWC – UFC.

## 2 – OBJETIVOS

### 2.1. GERAL

Avaliar os fatores de risco para recorrência de carcinoma hepatocelular em uma amostra de 140 transplantes hepáticos.

### 2.2. ESPECÍFICOS

2.2.1. Avaliar se gênero e idade dos pacientes influenciaram na recorrência de CHC após TH.

2.2.2. Avaliar a percentagem de CHC como achado incidental no explante

2.2.3. Avaliar o impacto da implantação do MELD, no Brasil, sobre a sobrevida livre de doença e a recorrência do CHC após TH.

### 3 – CASUÍSTICA E MÉTODOS

Foi realizado um estudo epidemiológico observacional e longitudinal, no Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará, utilizando prontuários oriundos do serviço de arquivo médico do hospital (SAME) desta instituição, relativos a 664 pacientes submetidos a transplante de fígado, entre maio de 2002 e abril de 2012. Este projeto de pesquisa foi aprovado pelo comitê de ética e pesquisa do Hospital Universitário Walter Cantídio, da Universidade Federal do Ceará, sob o protocolo nº 093.09.10. (anexo)

#### 3.1. – AMOSTRA

Os critérios de inclusão para este estudo foram pacientes submetidos a transplante hepático no HUWC – UFC, que tiveram confirmação histopatológica de CHC no fígado explantado. Os critérios de exclusão foram os pacientes com diagnóstico inicial por imagem pré-operatória de CHC, não confirmados na análise do fígado explantado.

#### 3.2. – COLETA DE DADOS

A coleta de dados foi realizada através de formulário de registro de dados, individualizados para cada paciente, preenchido pelo pesquisador vinculado a este projeto (anexo). Foram obtidas informações sobre as seguintes variáveis: sexo, idade na época do procedimento, tipo sanguíneo, etiologia da cirrose, níveis de AFP, métodos diagnósticos de imagem, tempo entre o diagnóstico do CHC e realização do TH, tempo em lista de espera para o TH, óbitos em lista de TH, pacientes que perderam critérios para transplante, pacientes que apresentaram recorrência após TH e características anatomopatológicas do tumor.

#### 3.3. – ANÁLISE DOS DADOS

Em relação à análise dos dados, as informações coletadas foram reunidas em um banco de dados de planilha EXCEL (Microsoft – Windows 2010) e analisados de forma descritiva. Variáveis categóricas foram expressas sob a forma de percentuais. Por sua vez, variáveis quantitativas paramétricas foram expressas em média e desvio padrão. A variável do tempo de diagnóstico levou em consideração o período compreendido entre a data do exame de imagem que diagnosticou o CHC e a realização do TH.

A variável do tempo em lista levou em consideração o período compreendido, em dias, entre a data da inclusão do paciente em lista até a realização do TH. Foi identificado o número de pacientes cujo estudo anatomopatológico do fígado explantado evidenciou a presença de CHC.

As peças cirúrgicas dos pacientes submetidos ao TH por CHC foram revisadas por um único patologista que conhecia a etiologia da cirrose e os resultados dos exames de AFP, bem como o diagnóstico de imagem. Após a retirada, o fígado cirrótico era imediatamente acondicionado em solução de formol a 10% e enviado para o serviço de patologia da Universidade Federal do Ceará (UFC). O exame macroscópico seguiu as normas estabelecidas por Demetris. (DEMETRIS, JAFFE & STARZL, 1987)

Foram avaliados peso e medidas dos órgãos e aspecto da superfície externa e de corte. Os cortes do fígado foram feitos em forma de finas fatias, em intervalos de 1,0 cm. Acrescentaram-se fragmentos provenientes das veias hepáticas, da tríade da porta hepatis e ramos intra-hepáticos de vasos e ductos biliares à direita e à esquerda. A vesícula biliar foi analisada de forma habitual, caso estivesse acompanhando o produto de hepatectomia.

As lâminas confeccionadas resultantes da coleta do material foram coradas em hematoxilina e eosina. O patologista escolheu um ou mais blocos de parafina para proceder à confecção de lâminas coradas em Perls (azul da Prússia), PAS com diástase e Tricrômico de Masson e/ou Reticulina. Na dependência dos achados histopatológicos, realizou-se ainda a coloração pela Orceína.

Dentro das lesões, foram representadas as áreas próximas a vasos visíveis à macroscopia, à cápsula do tumor e às áreas de coloração ou de textura diferentes. Foram realizadas análises histopatológicas dos explantes quanto ao número de nódulos, grau de diferenciação celular e grau de invasão vascular e linfática (figura 9).



FIGURA 9 - Imagem de um fígado explantado com um carcinoma hepatocelular

Quanto ao período de referência dos dados colhidos neste estudo, podemos afirmar do ponto de vista didático que se trata de um estudo retrospectivo dos pacientes transplantados por CHC. Foram objetos deste estudo: o estado clínico dos pacientes transplantados por CHC, os sinais de recorrência da neoplasia e a taxa de sobrevida comparando os períodos antes e depois da implantação do MELD no Brasil. Em todos os pacientes o diagnóstico pré-operatório de CHC foi feito por exame radiológico trifásico e o estadiamento foi realizado pelos métodos: TC de Tórax e cintilografia óssea de corpo inteiro, de acordo com portaria do Ministério da Saúde, número 2600 de 21 de outubro de 2009.

Os dados foram analisados utilizando-se o programa *Statistical Package for Social Sciences Software* (SPSS, Inc., Chicago, 16.0, USA) e o programa STATA versão 11.1(*STATA Corporation College Station, USA*). O método estatístico utilizado para analisar a normalidade das variáveis contínuas foi o teste de Shapiro – Wilk, que demonstrou não haver distribuição normal. Para análise das variáveis categóricas foi utilizado o Qui-quadrado de Pearson, e o teste exato de Fischer. Foi utilizado o teste Mann-Whitney para amostras quantitativas e independentes. Procedeu-se a avaliação do grau de concordância, corrigido entre os parâmetros, pelo cálculo do índice Kappa (K) e do intervalo de confiança a 95% (IC 95 %). Foram utilizados o modelo de risco proporcional de Cox e o método de Kaplan – Meier, para análise de sobrevida e recorrência. Um valor de  $p < 0,05$  foi definido como diferença estatisticamente significativa.

### 3.4. – TRANSPLANTE HEPÁTICO

O transplante hepático, uma cirurgia de alta complexidade, foi realizado de maneira universalmente aceita, dividido em quatro etapas: Cirurgia do doador, cirurgia do preparo do enxerto em mesa, hepatectomia do receptor e implante do enxerto hepático (CALNE & WILLIAM, 1968). A hepatectomia do receptor foi realizada através da técnica de preservação da veia cava inferior, denominada de *piggyback*, seguindo as recomendações técnicas preconizadas (FONKALSRUD *et al.*, 1967) (TZAKIS, TODO & STARZL, 1989).

#### 3.4.1 – TÉCNICA CIRÚRGICA DO DOADOR FALECIDO

Inicialmente realizou-se uma incisão mediana que se estendeu da fúrcula esternal até a sínfise púbica. Os ligamentos triangulares do fígado, o falciforme e o redondo, foram seccionados. As estruturas vasculares do pedículo hepático, bem como a via biliar principal foram identificadas, tendo especial atenção com as variações anatômicas, particularmente da artéria hepática e via biliar.

O cólon direito e o duodeno foram mobilizados medialmente, promovendo a exposição da raiz da artéria mesentérica superior e da superfície anterior da veia cava infra-hepática e da aorta. A aorta distal foi dissecada imediatamente acima da bifurcação das ilíacas e a artéria mesentérica inferior foi ligada e seccionada. Em seguida a aorta foi circundada com dois fios de algodão zero. A veia cava infra-renal foi dissecada e reparada com fio de algodão zero. A veia mesentérica inferior foi dissecada e também reparada e nela inserida uma cânula nº 10 de Levine, para perfusão (figura 10).

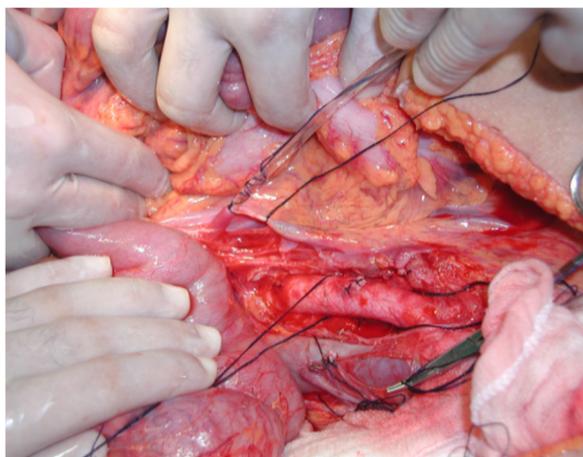


FIGURA 10 – Imagem da aorta dissecada e da veia mesentérica inferior canulada

O pilar diafragmático direito foi seccionado e o esôfago tracionado lateralmente, para melhor exposição da aorta supra-celiaca. Esta, em seguida, foi reparada imediatamente abaixo do diafragma, com fio de algodão zero. Procedeu-se a ligadura da artéria mesentérica superior, sempre observando se a artéria hepática direita originava-se dela medialmente. Nesse momento o doador de órgãos foi submetido à infusão de heparina sistêmica na dose de 300 UI/Kg.

A aorta distal foi ligada logo acima da bifurcação das ilíacas e, nela, foi inserida uma cânula de intubação traqueal N° 7,5 tendo-se o cuidado para não ultrapassar a origem das artérias renais. Em seguida, realizou-se a ligadura distal da veia mesentérica inferior e a inserção de uma sonda de Levine N° 12, que foi posicionada na veia porta acima da cabeça do pâncreas e abaixo da bifurcação portal. Após a ligadura da aorta supra-celiaca, a perfusão dos órgãos foi iniciada pela aorta distal e pela veia mesentérica inferior, com soluções de preservação, de acordo com o protocolo vigente. Neste momento a junção da veia cava com o átrio direito foi seccionada para drenagem livre do sangue e soluções e a veia cava infra-renal foi ligada e seccionada acima desta ligadura, para evitar que o retorno venoso aquecesse os órgãos, como também para possibilitar a drenagem de sangue e soluções de preservação.

Colocou-se grande quantidade de solução de ringer em forma de gelo picado na cavidade abdominal, envolvendo todo o fígado, com a finalidade de resfriar o órgão. A vesícula biliar foi seccionada na região do infundíbulo e irrigada com solução de ringer lactato gelado até não haver mais bile. Após o término da perfusão, confirmou-se a viabilidade do enxerto hepático através do aspecto macroscópico da perfusão homogênea e completa.

Procedeu-se, por conseguinte, a secção do colédoco, ligadura da artéria gastroduodenal, a secção do pequeno omento em torno do estômago e ligadura da artéria esplênica e gástrica esquerda, o mais distante possível da artéria hepática. Fez-se a dissecação e secção da veia porta, junto às veias mesentérica e esplênica. A aorta foi seccionada logo acima das artérias renais, preservando o tronco da artéria mesentérica superior. A veia cava infra-hepática e a aorta supra-celiaca foram seccionadas. Na etapa final, o diafragma foi seccionado a partir do hiato esofágico e retirado junto com o enxerto hepático.

O enxerto hepático foi acondicionado em uma bacia de inox estéril mantida sobre dois sacos plásticos contendo gelo triturado. Fez-se então uma nova perfusão com 1 litro de solução de preservação do protocolo vigente, pelo troco celíaco, veia porta e via biliar. Iniciou-se então o preparo do enxerto.

A cirurgia do preparo do enxerto, em mesa cirúrgica (*back table*), foi realizada removendo-se o tecido diafragmático da veia cava supra-hepática, removendo-se o tecido conectivo da veia porta e removendo e dissecando os tecidos conectivos excedentes do troco celíaco, até o nível da artéria hepática comum, entre a artéria esplênica e gastroduodenal (figura 11). Foi realizada a ligadura de todos os ramos venosos e arteriais abertos, para evitar vazamentos no momento do implante do enxerto. Ao término desta cirurgia, o enxerto hepático foi acondicionado, dentro de dois sacos plásticos esterilizados contendo gelo triturado e em seguida foi colocado em uma caixa com isolamento térmico.

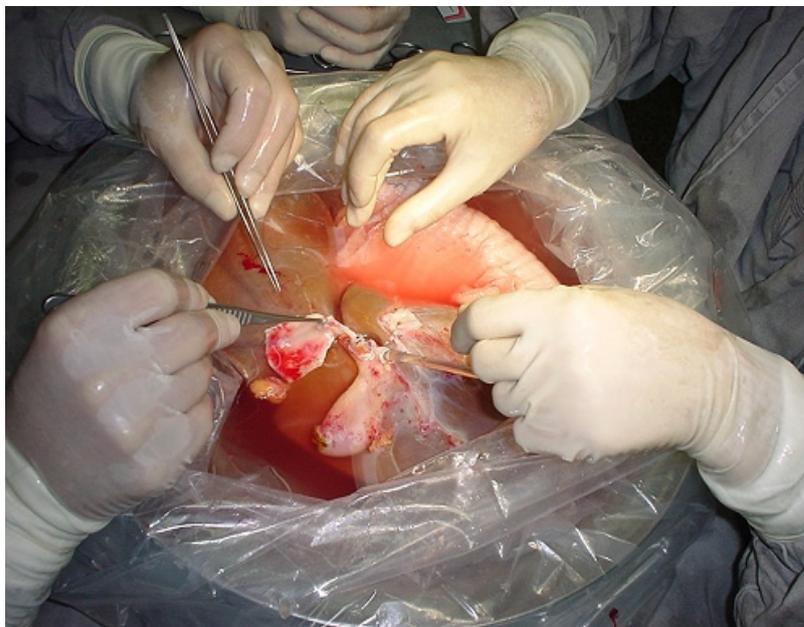


FIGURA 11 – Imagem da cirurgia de preparo do enxerto em mesa

### 3.4.2 – TÉCNICA ANESTÉSICA DO RECEPTOR

O procedimento anestésico iniciou-se com o acesso venoso periférico de grosso calibre no membro superior esquerdo. Em seguida os pacientes foram submetidos à anestesia geral, sendo a indução realizada com as drogas anestésicas: etomidato, fentanil e atracúrio. Após a realização da intubação endotraqueal do receptor, a manutenção anestésica foi feita com o gás isoflurano, sendo utilizado o aparelho de anestesia modelo Fabius com monitor colorido, multi-paramétrico com tela de cristal líquido, Philips, US.

Procedeu-se com a aposição, por punção, de um cateter na artéria radial, para o controle da pressão arterial média. Através de punção de veia jugular interna direita foi implantado um cateter de Swan-Ganz de termodiluição 7,5 F, 110 cm de comprimento (Edwards Life Sciences – USA), com o objetivo de aferir a pressão capilar pulmonar (figura 12).



FIGURA 12 – Imagem com detalhes do Procedimento anestésico

A reposição de volume foi realizada em função das perdas per-operatórias e utilizou-se a máquina de processamento de sangue (*Cell Saver*), para recuperar o sangue autólogo do paciente. Fez-se transfusão sanguínea conforme o nível do hematócrito e realizou-se o controle da coagulação através da análise, no transoperatório, do número de plaquetas, tempo de protrombina, tempo parcial de tromboplastina ativado e dosagem de fibrinogênio. Quando foi necessário, realizou-se a correção com plasma fresco, plaquetas e crio precipitado.

### 3.4.3 – TÉCNICA CIRÚRGICA DO RECEPTOR

#### 3.4.3.1 – HEPATECTOMIA PELA TÉCNICA DE PIGGYBACK

O procedimento foi iniciado através de uma incisão subcostal bilateral e após a abertura da cavidade abdominal, fez-se a secção do ligamento falciforme e um afastador com garras foi posicionado para a retração dos rebordos costais e exposição do fígado cirrótico (figura 13).

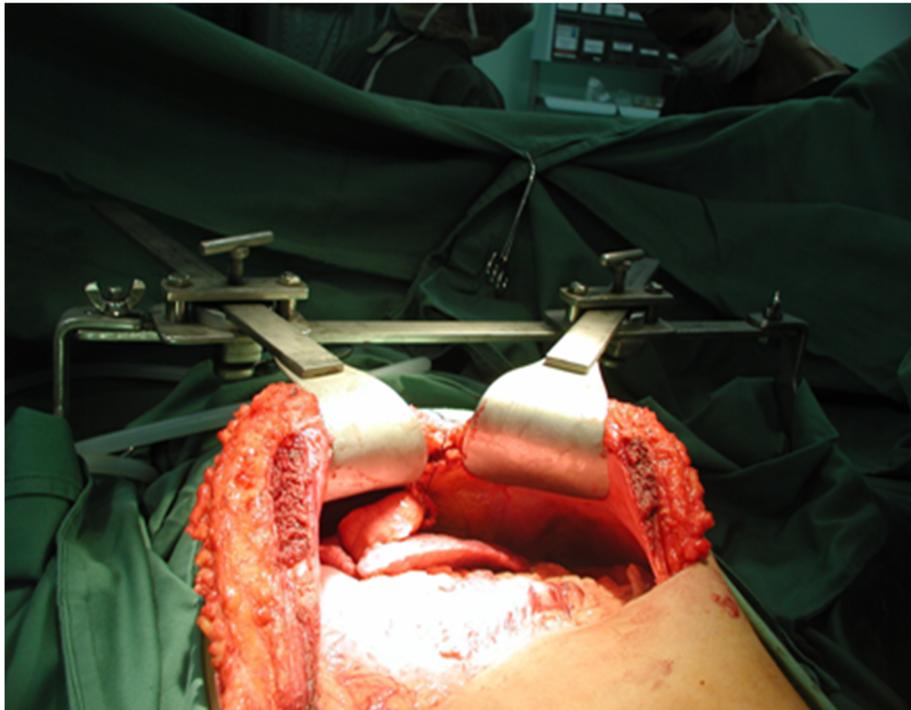


FIGURA 13 – Imagem com detalhes da incisão e do afastador abdominal de tração.

O ligamento triangular esquerdo foi seccionado com eletro cautério e o pequeno omento foi dividido. O pedículo hepático foi isolado e as suas estruturas foram dissecadas com ligaduras e secção de via biliar e artéria hepática direita e esquerda. A veia porta foi exposta na borda superior do pâncreas, dissecada até o hilo hepático, com a finalidade de expor um vaso longo para a reconstrução. Manteve-se o fluxo hepático pelo maior tempo possível para evitar a congestão da circulação esplâncnica e edema das alças intestinais.

O ligamento triangular direito foi seccionado e o fígado cirrótico foi separado do diafragma, sendo então tracionado para a esquerda e separado da veia cava retro hepática, com a ligadura proximal e distal dos múltiplos pequenos ramos venosos que drenam do lobo caudado, bem como do ligamento dorsal da veia cava e da veia hepática direita inferior, quando presente (figura 14).

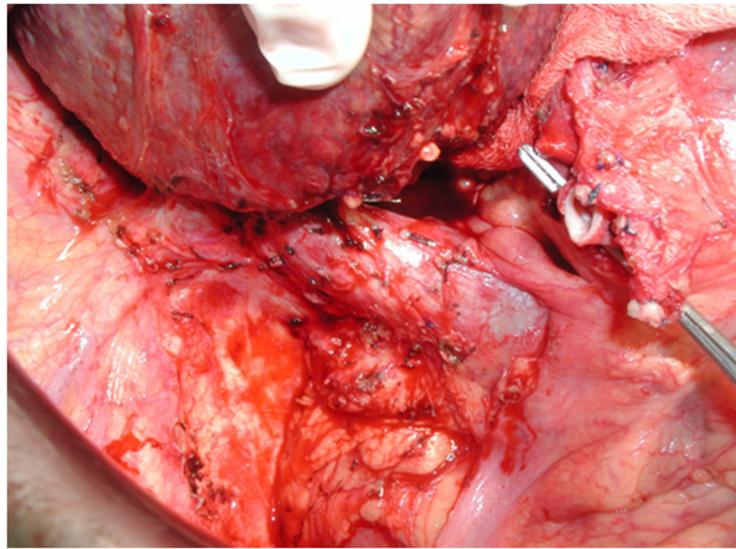


FIGURA 14 – Imagem da remoção do fígado cirrótico com preservação da veia cava retro hepática através da ligadura dos ramos venosos que drenam o lobo caudado do fígado. Detalhe das estruturas do pedículo hepático com pinça na veia porta.

A veia hepática direita foi exposta e isolada com fita cardíaca. Nesse momento fez-se a oclusão da veia porta e a interrupção do fluxo portal através da oclusão deste vaso com a pinça vascular, iniciando-se a fase denominada anepática.

O lobo lateral esquerdo foi retraído para a direita e foi exposto o lobo caudado, sendo o peritônio seccionado, entre o caudado e a cava. A veia hepática direita foi seccionada após a aposição de pinça vascular curva junto à veia cava. Outra pinça vascular longa e curva foi posicionada no tronco da veia hepática média e esquerda, que foi seccionada após a bifurcação, o mais próximo do parênquima hepático. Nesse momento, procedeu-se a retirada do fígado cirrótico e foi realizada uma minuciosa revisão da hemostasia do leito hepático e do retroperitônio.

### 3.4.3.2 – IMPLANTE DO ENXERTO HEPÁTICO

Uma pinça vascular longa e curva, com um dispositivo de trava de segurança, foi posicionada transversal à cava, ocluindo as três veias hepáticas e parcialmente a veia cava. Fez-se a abertura da junção das veias hepáticas média e esquerda e da veia cava que se encontrava presa à pinça, na direção da veia hepática direita, procedendo-se uma venotomia ampla com a junção destas veias (figura 15).

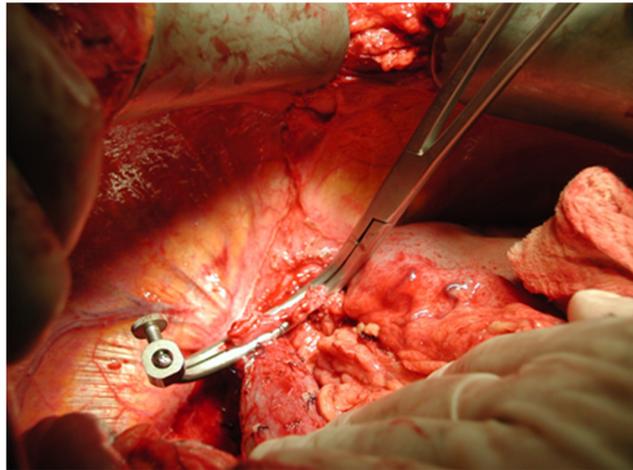


FIGURA 15 – Imagem da junção das veias hepáticas e pinça vascular

O enxerto hepático foi retirado da caixa com isolamento térmico e colocado sobre o paciente, posicionado sobre o campo operatório, sendo realizada uma anastomose contínua, com fio de prolene 3-0, entre a veia cava supra-hepática do enxerto e a junção das veias do receptor (figura 16).

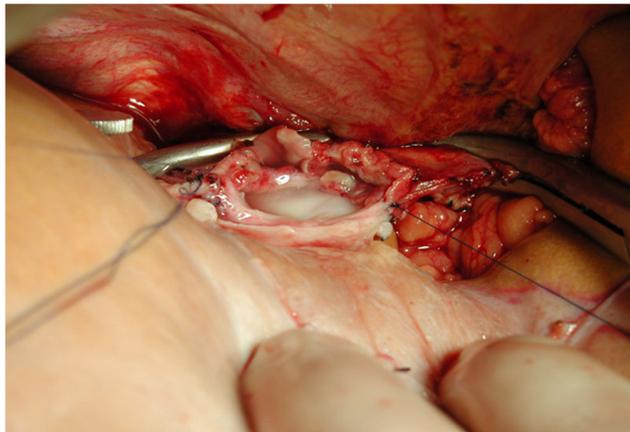


FIGURA 16 – Imagem da anastomose entre a veia cava do enxerto e junção das veias hepáticas do receptor

Em seguida, realizou-se a anastomose das veias porta do enxerto e receptor com fio de prolene 6-0; e logo depois a veia cava infra-hepática do enxerto foi ligada, procedendo-se a reperfusão do fígado pela veia porta, terminando a fase anepática (figura 17).

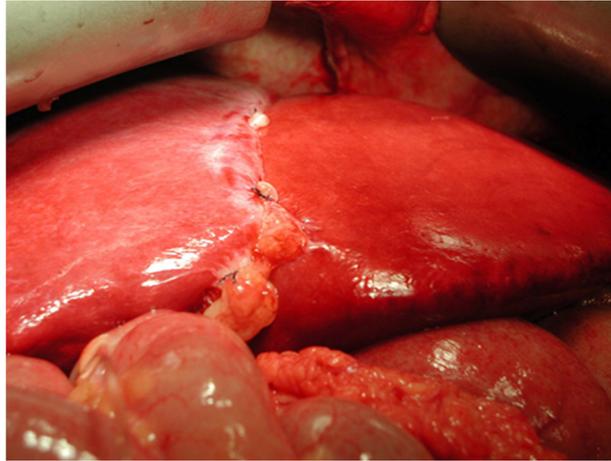


FIGURA 17 – Imagem do aspecto final do fígado após a perfusão

Foi realizada a reconstrução arterial com fio de prolene 7-0, com pontos separados, utilizando-se lupas cirúrgicas, realizando-se anastomose entre a artéria celíaca do doador e a junção da artéria hepática e gastroduodenal do receptor. Após o término da anastomose arterial, foi realizada a colecistectomia e a reconstrução biliar com anastomose término – terminal dos ductos biliares do enxerto e do receptor, utilizando sutura contínua com fio absorvível mono filamentar PDS 6.0 (figura 18).

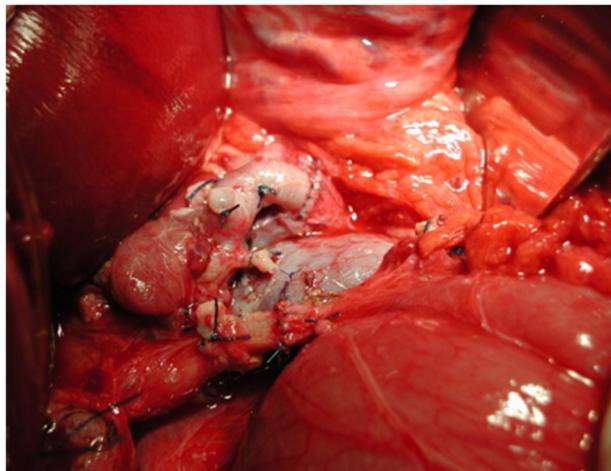


FIGURA 18 – Imagem com detalhes das anastomoses vasculares e biliar

### 3.5. – PROTOCOLO DE IMUNOSSUPRESSÃO

O protocolo de imunossupressão utilizado foi a administração de 100 mg de hidrocortisona de 12/12 horas, por via endovenosa, após revascularização do fígado pela veia porta, seguido no pós-operatório, pela utilização de tacrolimus na dose de 0,1 mg / Kg, dividida em duas doses, por via oral, para manutenção dos pacientes. Os níveis desejados de tacrolimus situavam-se entre 8 e 12 mg / ml, no primeiro mês. Prednisona foi administrada, por via oral, na dose inicial de 20 mg/dia, sendo reduzida até a suspensão, no 6º mês de pós-operatório.

Para aqueles pacientes com disfunção renal pré-operatória, a imunossupressão foi realizada com corticoide, no mesmo esquema acima descrito, mais micofenolato mofetil 500 mg, por via oral, de 12/12 horas ou micofenolato sódico 360 mg, por via oral de 12/12 horas. O tacrolimus foi utilizado, nestes casos, na dose de 0,05 mg /Kg/ dia, por via oral, em duas doses. Foi realizado o ajuste das doses de acordo com a tolerância renal, durante o primeiro mês pós-transplante.

As doses foram ajustadas de acordo com a evolução das aminotransferases, da função renal, de outros efeitos colaterais e do tempo de transplante. Nos pacientes transplantados por hepatite auto-imune, colangite esclerosante primária ou cirrose biliar primária, manteve-se a prednisona indefinidamente, em doses de 5 mg/dia.

Pacientes transplantados após 24 meses que apresentaram insuficiência renal progressiva, apesar da redução dos inibidores da calcineurina, foram avaliados para uso em monoterapia do micofenolato, necessitando de acompanhamento semanal por no mínimo 8 semanas, pelo maior risco de rejeição.

#### 4 – RESULTADOS

Dos 664 casos de pacientes transplantados pela equipe do centro de transplante de fígado do Hospital Universitário Walter Cantídio, da Universidade Federal do Ceará, no período de maio de 2002 até abril de 2012, 140 casos obtiveram confirmação histopatológica de CHC no explante. Neste estudo, 19 pacientes foram submetidos ao TH antes da implantação do MELD no Brasil, e 121 pacientes foram transplantados na era MELD.

Importante ressaltar que, nesse período de 10 anos de estudo, 42 pacientes que procuraram o serviço de transplante do HUWC – UFC foram contraindicados ao transplante hepático, seja porque se apresentavam com nódulos hepáticos fora dos critérios de Milão (29 casos) ou porque apresentavam doença a distância, como metástase pulmonar (1 caso), metástase óssea (1 caso) ou invasão vascular (8 casos). Três pacientes foram submetidos à cirurgia de urgência por ruptura do tumor, com hemorragia intra-abdominal, vindo todos a falecer no pós-operatório.

Nesse período do estudo, seis pacientes foram retirados da lista do TH (*dropout*) em consequência do avanço da doença por nódulos fora de critério de Milão (4 casos), metástase óssea no crânio (1 caso) ou invasão vascular da veia porta (1 caso). Cinco casos foram retirados de lista antes da implantação do MELD no Brasil. A ressecção hepática foi proposta como tratamento para o CHC em treze pacientes, sendo que em nove casos houve recorrência do CHC, através de novos nódulos hepáticos em outras localizações do fígado, sendo necessário o TH de resgate (*salvage transplant*). Foram identificados 28 óbitos em pacientes com CHC em lista de espera para transplante hepático. Foram 10 óbitos antes da implantação do MELD no Brasil e 18 óbitos na era MELD.

Nos 140 pacientes submetidos ao TH por CHC, 82,1% foram homens e 17,9%, mulheres (figura 19). A média de idade foi de 56,5 anos, com mediana de 59 anos  $\pm$  9,38 anos. Sessenta por cento dos pacientes se encontravam na faixa etária de 40 a 60 anos de idade. Em relação ao grupo sanguíneo, a grande maioria dos pacientes era do grupo A (42,9%) e do grupo O (45,7%).

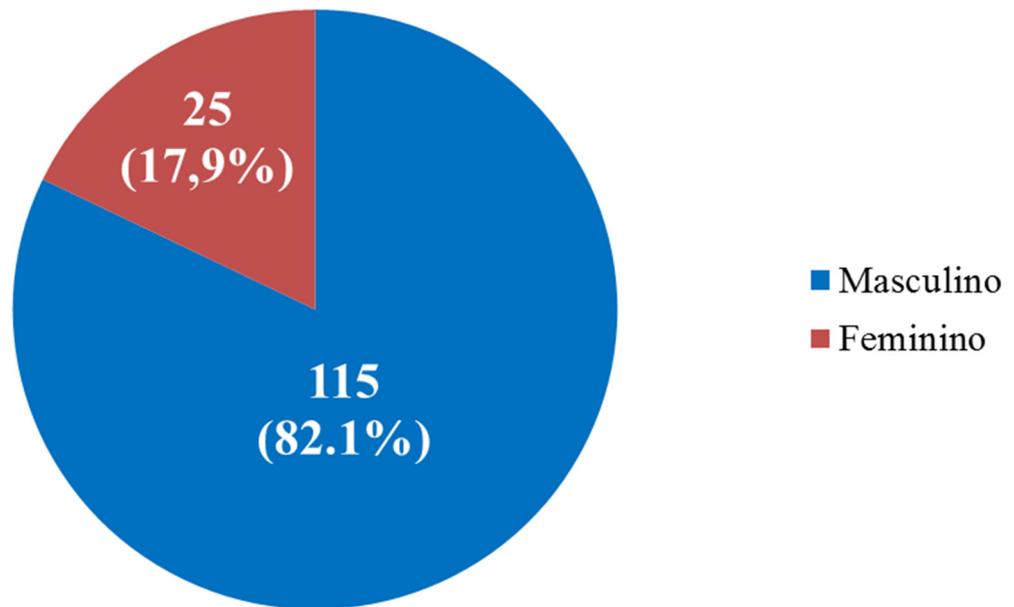


FIGURA 19 – Gráfico de classificação dos 140 pacientes transplantados por CHC quanto ao gênero, no período de maio de 2002 até abril de 2012.

Quanto à procedência dos 140 pacientes submetidos à TH por CHC, 61 eram do estado do Ceará (43,57%), 17 do Amazonas (12,14%), 16 do Maranhão (11,43%) e 15 do Rio Grande do Norte (10,71%), entre outros Estados (figura 20).

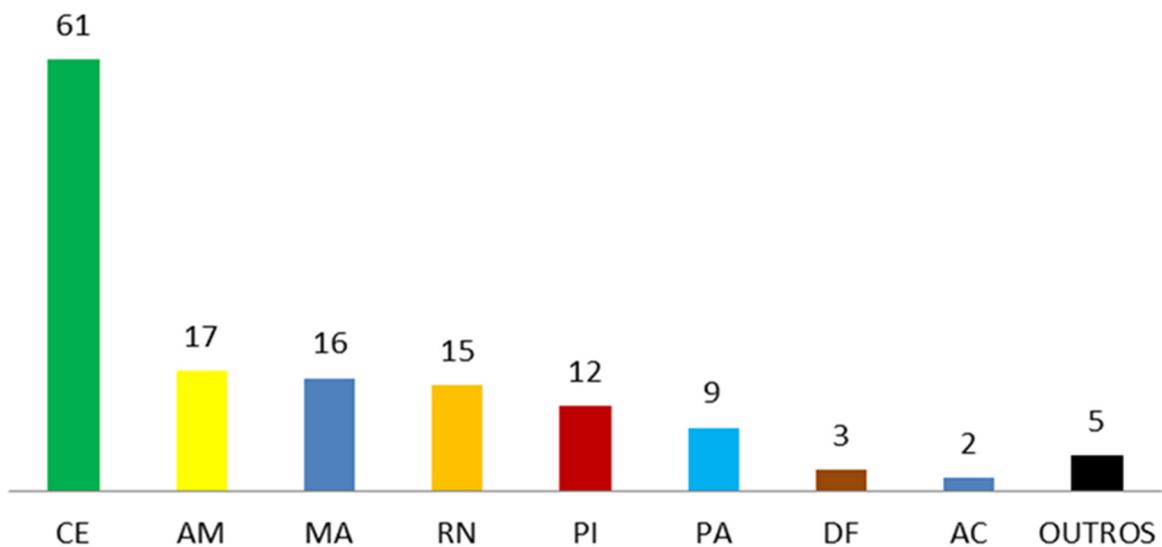


FIGURA 20 – Gráfico da distribuição dos 140 pacientes transplantados segundo a procedência.

Em relação à etiologia da Cirrose, 53,57% dos pacientes submetidos ao TH por CHC eram acometidos pela infecção por VHC, seja isoladamente ou associada a outras causas, como o álcool (figura 21). O vírus B estava associado à cirrose e ao CHC em 27 casos (19,2%), sendo que em nove casos havia associação com o Vírus Delta (VHD). O álcool isoladamente foi responsável por 24 casos (17,14%). Outras causas foram a cirrose criptogênica, a hemocromatose e a cirrose biliar primária.

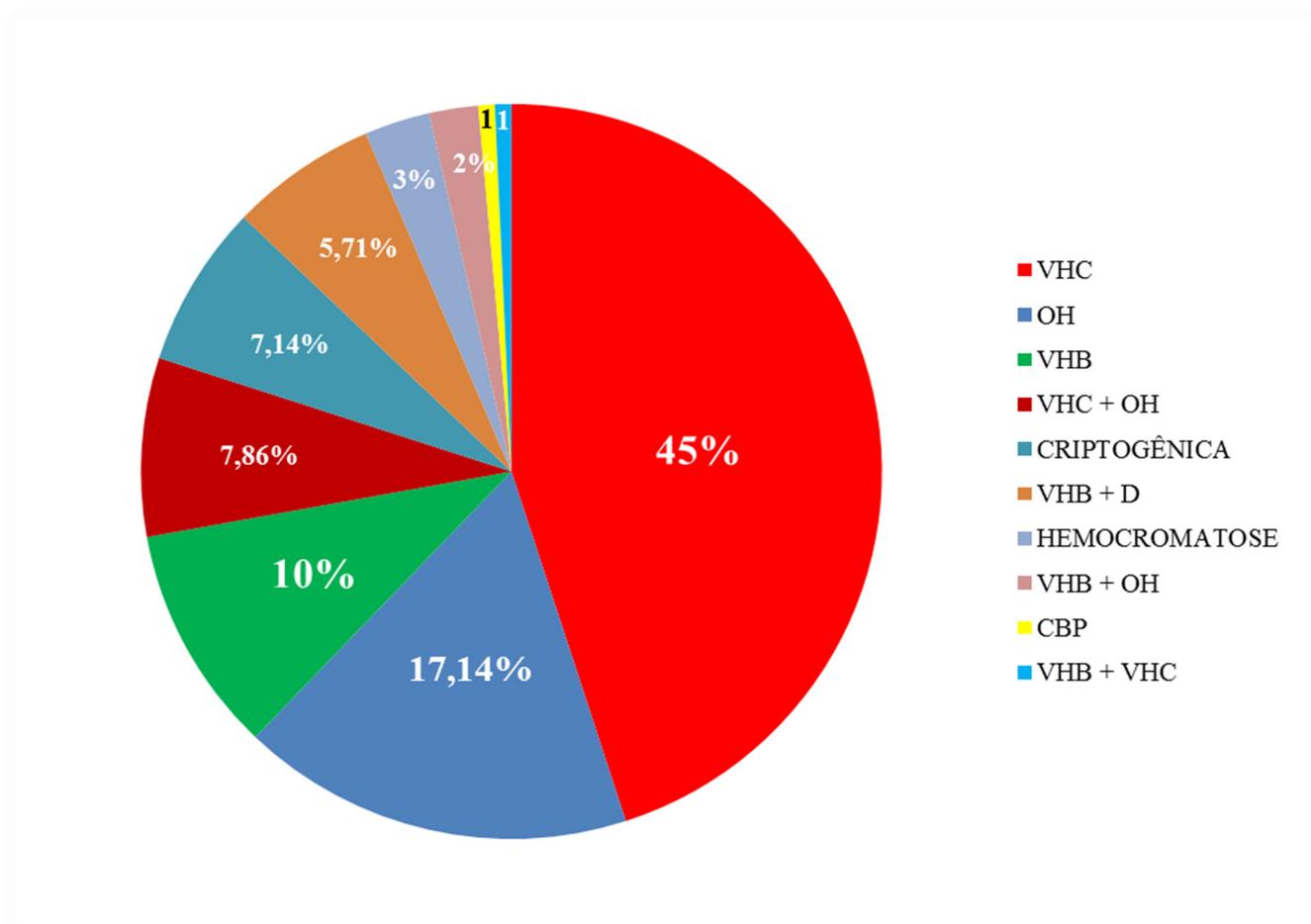


FIGURA 21 - Gráfico da distribuição dos 140 pacientes transplantados segundo a etiologia da cirrose.

Quanto aos métodos diagnósticos utilizados na avaliação dos 140 casos de CHC submetidos ao TH, US + TC foram realizados em 48,6% dos casos; US + TC + RNM em 22,9%; US + RNM em 10% e biópsia em 3,6% dos casos. Foram diagnosticados 19 casos (13,6%) de CHC através do exame anatomopatológico do explante, tendo os métodos de diagnóstico de imagem não revelado o tumor no pré – operatório. Esse achado correspondeu a 1,5% de todos os 664 TH realizados. (tabela 1).

TABELA 1 – Métodos diagnósticos utilizados na avaliação pré-operatória dos 140 pacientes transplantados por carcinoma hepatocelular.

<b>Método de Diagnóstico</b>	<b>Frequência</b>	<b>Percentual (%)</b>
US + TC	68	48,6
US + RNM	14	10,0
US + TC + RNM	32	22,9
Arteriografia	2	1,4
Biópsia Hepática	5	3,6
Achado do Explante	19	13,6
<b>Total</b>	<b>140</b>	<b>100,0</b>

US = ultrassonografia; TC = tomografia computadorizada; RNM = ressonância nuclear magnética

No que diz respeito à AFP como marcador de ocorrência utilizado, 85% dos casos apresentavam-se com nível de AFP abaixo de 200 ng/ml e em apenas 21 casos (15%) acima de 200 ng/ml. A média do valor da AFP foi de 307, 26 ng/ml, com mediana de 12,49 ng/ml. Em relação à classificação de Child – Turcotte – Pugh, 36 casos foram Child A (25,7%), 75 casos foram Child B (53,6%) e 29 casos, Child C (20,7%). O MELD calculado destes pacientes variou de 15 a 19 pontos em 48,6% casos; foi menor que 15 pontos em 37,9% dos casos e acima de 20 pontos em 13,6% dos casos. A média do MELD foi de 16,22 pontos, com mediana de 16 pontos (desvio padrão = 5,46 pontos). As características, referentes aos 140 pacientes, submetidos à TH por CHC, são apresentadas na tabela 2.

TABELA 2 – Características referentes a 140 pacientes submetidos à TH por CHC.

<b>Características</b>	<b>Resultados</b>
<b>Idade (anos) (média ± DP)</b>	<b>56,52 ± 9,38</b>
<b>Tipo Sanguíneo</b>	
Tipo A	<b>60 (42,9%)</b>
Tipo B	<b>13 (9,3%)</b>
Tipo AB	<b>3 (2,1%)</b>
Tipo O	<b>64 (45,7%)</b>
<b>Gênero</b>	
Masculino	<b>115 (82,1%)</b>
Feminino	<b>25 (17,9%)</b>
<b>Etiologia da Cirrose</b>	
Hepatite C	<b>75 (53,57%)</b>
Hepatite B	<b>27 (19,27%)</b>
Álcool	<b>24 (17,14%)</b>
Outras	<b>14 (10,02%)</b>
<b>Enxerto</b>	
Doador cadáver	<b>139 (99,28%)</b>
Doador Vivo	<b>1 (0,72%)</b>
<b>AFP</b>	
< 200 ng/ml	<b>119 (85%)</b>
> 200 ng/ml	<b>21 (15%)</b>
<b>MELD escore (média + DP)</b>	<b>16,22 ± 5,46</b>
<b>Child-Turcotte-Pugh</b>	
Child A	<b>36 (25,7%)</b>
Child B	<b>75 (53,6%)</b>
Child C	<b>29 (20,7%)</b>

CHC: carcinoma hepatocelular; TH: transplante hepático; DP: desvio padrão; AFP: alfa-fetoproteína;

MELD: *model for end stage liver disease*

Quanto aos achados anatomopatológicos, no que diz respeito ao número e tamanho de nódulos, 97 explantes (69,28%) se encontravam dentro dos critérios de Milão para TH. Dos 43 explantes restantes, um total de três nódulos, sendo um maior que 3,0 cm, foram encontrados em 12 casos (8,57%). Um número maior que três nódulos maiores que 3,0 cm foi encontrado em 10 casos (7,14%) e um nódulo único maior que 5,0 cm em sete casos (5%). Em outros 14 casos (10%) foram encontrados mais de três nódulos, porém menores que 3,0 cm (tabela 3).

TABELA 3 – Relação entre tamanho e o número de nódulos hepáticos em 140 explantes de fígado analisados.

<b>Nº e tamanho de nódulos</b>	<b>Frequência</b>	<b>Percentual (%)</b>
1 nódulo < 5,0 cm	58	41,43
até 3 nódulos < 3,0 cm	39	27,85
1 nódulo > 5,0 cm	7	5,0
> 3 nódulos < 3,0 cm	14	10,0
> 3 nódulos > 3,0 cm	10	7,14
3 nódulos com 1 > 3,0 cm	12	8,57
<b>Total</b>	<b>140</b>	<b>100,0</b>

Levando-se em consideração somente o número de nódulos por explantes, a média foi de 2,53 nódulos, com mediana de 2 nódulos e desvio padrão de 2,43 nódulos. Em relação ao tamanho dos nódulos hepáticos, a média foi de 2,91 cm com mediana de 2,55 cm (desvio padrão = 1,53 cm). Havia invasão microvascular em 20 fígados explantados com CHC (14,29%).

Quanto ao grau de diferenciação celular, 67 casos (47,86%) eram pouco diferenciados, 64 casos (45,71%) moderadamente diferenciados e 9 casos (6,43%) bem diferenciados. Seguindo a classificação de Edmondson e Steiner, 49,29% dos tumores foram Grau II (figura 22).

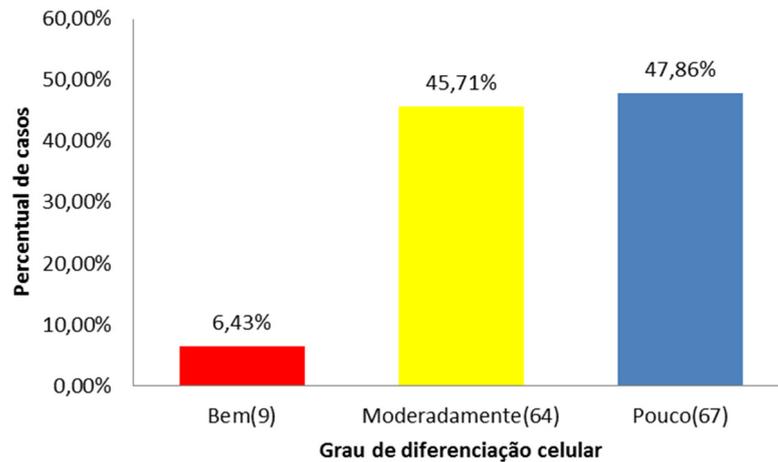


FIGURA 22 – Gráfico da classificação dos tumores, segundo o grau de diferenciação celular

As características referentes aos tumores encontrados em 140 explantes de TH com CHC são apresentados na tabela 4.

TABELA 4 – Características referentes aos tumores encontrados em 140 explantes com carcinoma hepatocelular

<b>Características</b>	<b>Resultados</b>
<b>Critérios de Milão</b>	
Dentro dos critérios	<b>97(69,28%)</b>
Fora dos critérios	<b>43(30,72%)</b>
<b>Nº de nódulos (média + DP)</b>	<b>2,53 ± 2,43</b>
<b>Tamanho do nódulo (cm) (média + DP)</b>	<b>2,91 ± 1,53</b>
<b>Grau de diferenciação histológica</b>	
Bem diferenciado	<b>9 (6,43%)</b>
Moderadamente diferenciado	<b>64(45,71%)</b>
Pouco diferenciado	<b>67(47,86%)</b>
<b>Invasão vascular microscópica</b>	<b>20(14,29%)</b>

DP = desvio padrão

A recorrência do CHC ocorreu em 12 dos 140 pacientes submetidos à TH por CHC (8,57%), sendo responsável pelo óbito em todos os casos. Os principais sítios de recorrência foram o enxerto (66,67%), o pulmão (16,67%) e os ossos (16,66%) (figura 23). Em 25% dos casos correram recorrências de CHC em mais de um sítio, incluindo linfonodos abdominais e glândula supra-renal (1 caso).

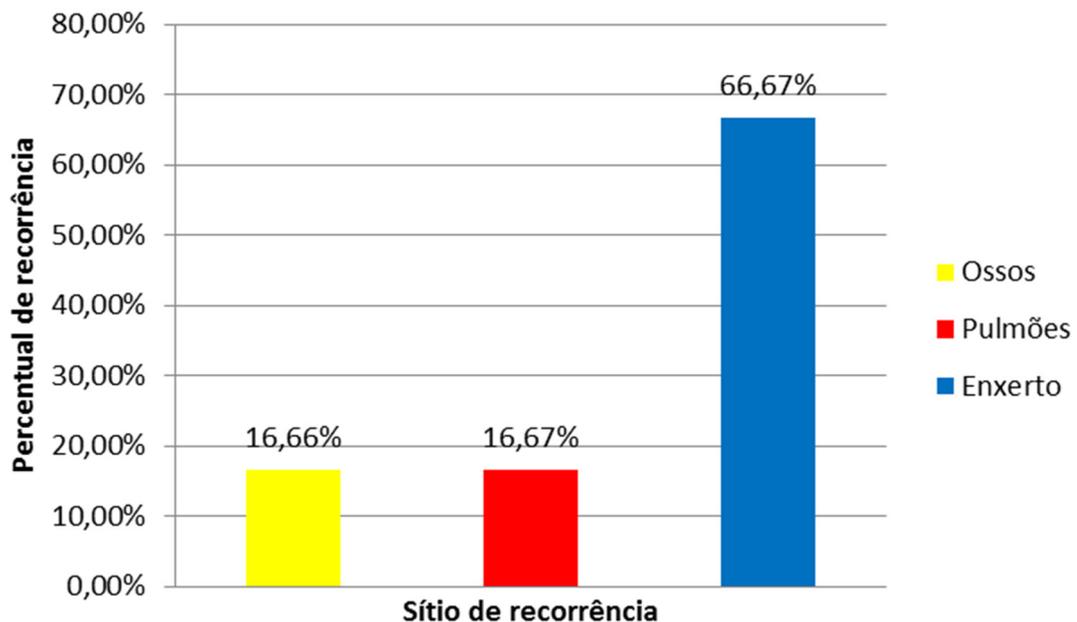


FIGURA 23 – Incidência de recorrência de carcinoma hepatocelular conforme o sítio.

A recorrência do CHC respondeu por 28,57% das causas de óbito nesta população. Outras causas de óbito foram: não função primária do enxerto, choque séptico, hemorragia, trombose de artéria hepática, insuficiência renal e pneumonia. Alguns óbitos tardios ocorreram por rejeição celular crônica, recidiva grave do VHC e Calazar. As características referentes aos pacientes submetidos a transplante, que apresentaram recorrência do tumor, são visualizadas na tabela 5.

TABELA 5 – Características referentes aos pacientes submetidos à TH que apresentaram recorrência do tumor.

<b>Características</b>	<b>Resultados</b>
<b>Idade (anos) (média ± DP)</b>	<b>50,08 ± 6,51</b>
<b>Tipo Sanguíneo</b>	
Tipo A	3 (25%)
Tipo B	2 (16,7%)
Tipo AB	1 (8,3%)
Tipo O	6 (50%)
<b>Gênero</b>	
Masculino	11(91,66%)
Feminino	1 (8,34%)
<b>Etiologia da Cirrose</b>	
Hepatite C	9 (75%)
Hepatite B	-----
Álcool	1 (8,4%)
Outras	2 (16,6%)
<b>Enxerto</b>	
Doador cadáver	11(91,66%)
Doador Vivo	1 (8,34%)
<b>AFP</b>	
< 200 ng/ml	9 (75%)
> 200 ng/ml	3 (15%)
<b>MELD score (média + DP)</b>	<b>13,5 ± 5,23</b>
<b>Child-Turcotte-Pugh</b>	
Child A	4 (33,33%)
Child B	6 (50%)
Child C	2 (16,67%)

CHC: carcinoma hepatocelular; TH: transplante hepático; DP: desvio padrão; AFP: alfa-fetoproteína;

MELD: *model for end stage liver disease*

Foi analisada a associação entre as variáveis de exposição e o desfecho para recorrência de CHC pós-transplante de fígado, para a amostra dos 140 casos estudados. Foram utilizados o teste Qui-quadrado de Pearson e o teste exato de Fischer, para análise multivariada das variáveis categóricas: sexo, tipo sanguíneo, etiologia da cirrose, classificação de Child – Turcotte – Pugh, período do MELD, classificação histológica, critérios de Milão e grau de invasão vascular.

Em relação às variáveis categóricas (sexo, tipo sanguíneo, etiologia da cirrose, classificação de Child – Turcotte – Pugh e classificação histológica), não houve resultado estatisticamente significativo em relação à recorrência de CHC após o transplante de fígado.

Quanto às variáveis contínuas (idade, número de nódulos, tamanho dos nódulos, escore MELD, tempo de diagnóstico e tempo em lista para TH), observou-se, através do teste de Shapiro – Wilk, que nenhuma delas apresentou distribuição normal, sendo necessária a aplicação do teste de Wilcoxon (Mann-Whitney) para análise dos transplantes realizados em 140 pacientes com CHC.

Os resultados da análise uni-variada e multivariada dos fatores de risco associados à recorrência de CHC, após a realização de TH, são visualizados na tabela 6. Em relação à variável idade, observou-se não haver diferença estatisticamente significativa comparando-se os pacientes com recorrência aos sem recorrência de CHC pós TH ( $p = 0,405$ ).

Considerando os grupos de pacientes transplantados, obedecendo ou não os critérios de Milão, observou-se que houve maior recorrência de CHC, após o TH, no grupo de pacientes cujo enxerto apresentava nódulos fora de critério de Milão. Portanto, transplantes realizados não obedecendo a esses critérios, foi um fator de risco para recorrência de CHC após o TH (95% intervalo de confiança (IC) 0,387 – 0,132;  $p = 0.0302$ ) (tabela 7).

TABELA 6 - Análise uni-variada e multivariada dos fatores de risco associados à recorrência de carcinoma hepatocelular após o transplante hepático.

Fatores	Análise univariada			Análise multivariada
	Valor p	HR	IC (95%)	Valor p
<b>Idade</b>	<b>0,391</b>	<b>1,027</b>	<b>0,966 – 1,092</b>	<b>0,405</b>
<b>Sexo</b>	<b>0,484</b>	<b>1,699</b>	<b>0,384 – 7,503</b>	<b>0,909</b>
<b>AFP</b>	<b>0,114</b>	<b>1,000</b>	<b>0,999 – 1,000</b>	<b>0,310</b>
<b>Nº de Nódulos</b>	<b>0,928</b>	<b>1,008</b>	<b>0,840 – 1,210</b>	<b>0,0002 *</b>
<b>Tamanho Nódulos (cm)</b>	<b>0,437</b>	<b>1,127</b>	<b>0,832 – 1,526</b>	<b>0,148</b>
<b>Classificação de Child</b>	<b>0,682</b>	<b>1,172</b>	<b>0,548 – 2,505</b>	<b>0,806</b>
<b>Score MELD</b>	<b>0,609</b>	<b>0,712</b>	<b>0,194 – 2,612</b>	<b>0,066</b>
<b>Grau de diferenciação</b>	<b>0,676</b>	<b>0,834</b>	<b>0,357 – 1,949</b>	<b>0,414</b>
<b>Invasão Microvascular</b>	<b>0,641</b>	<b>0,688</b>	<b>0,142 – 3,313</b>	<b>0,005 *</b>

AFP: alfa-fetoproteína, MELD: *model for end stage liver disease*, HR: Hazard Ratio (risco relativo), IC: intervalo de confiança, \* Estatisticamente Significante.

TABELA 7 – Análise da associação entre tumores dentro e fora dos critérios de Milão e a recorrência de carcinoma hepatocelular após 140 transplantes hepáticos.

Critérios de Milão	Sem recorrência	Com Recorrência	valor p
Fora	36 (27,71%)	7 ( 16,27%)	0,0302
Dentro	92 (65,71%)	5 (5,15%)	
<b>Total</b>	<b>128 (91,43%)</b>	<b>12 (8,57%)</b>	

Pearson=4,7047

Quando foi analisada a variável grau de invasão vascular nos explantes de fígado, que ocorreu em vinte casos, se observou recorrência de CHC em 5,83% dos pacientes sem invasão vascular no explante e em 25% dos casos em que havia invasão vascular do fígado explantado, dado este estatisticamente significativo, que evidenciou invasão vascular como fator de risco para recorrência de CHC pós-TH (95% intervalo de confiança (IC) 0,142 – 3,313;  $p = 0,005$ ) (tabela 8).

TABELA 8 – Análise da associação entre invasão microvascular e recorrência de carcinoma hepatocelular após transplante, em 140 explantes estudados.

<b>Invasão Microvascular</b>	<b>Sem Recorrência</b>	<b>Com Recorrência</b>	<b>valor p</b>
Sim	15 (75%)	5 (25%)	0,005
Não	113 (94,17%)	7 (5,83%)	
<b>Total</b>	<b>128 (91,43%)</b>	<b>12 (8,57%)</b>	

*Pearson=8,0360*

Em relação a variável número de nódulos, houve diferença estatisticamente significativa comparando-se os pacientes com recorrência aos sem recorrência de CHC pós-TH. No grupo de pacientes com recorrência de CHC pós-TH, a média do número de nódulos foi 4,5 nódulos, com mediana de 3,5 (desvio padrão 3,55 nódulos). No grupo de pacientes sem recorrência de CHC pós-TH, a média do número de nódulos foi de 2,4 nódulos. Houve maior recorrência de CHC pós-TH quando o número excedeu a 3,5 nódulos (95% intervalo de confiança (IC) 0,840 – 1,210;  $p = 0,0002$ ).

Quanto à variável diâmetro dos nódulos, não houve diferença estatisticamente significativa comparando-se os pacientes com recorrências aos sem recorrência de CHC pós-TH ( $p=0,1488$ ). No grupo de pacientes com recorrência de CHC pós-TH, a média do tamanho dos nódulos foi de 3,7 cm, com mediana de 3,25 cm (desvio padrão = 1,96 cm).

Em respeito à variável escore MELD, não houve diferença estatisticamente significativa comparando-se os pacientes com recorrência aos sem recorrência de CHC pós-TH. No grupo de pacientes com recorrência de CHC pós-TH, a média do escore MELD foi 13,5 pontos, com mediana de 14 pontos (desvio padrão 5,23), contra uma média de MELD igual a 16,4 pontos, com mediana de 17 pontos, para o grupo sem recorrência de CHC ( $p=0,0662$ ).

A análise da variável do tempo de diagnóstico não demonstrou este tempo como fator de risco significativo para a recorrência de CHC após o TH ( $p = 0,5862$ ). Entretanto, a análise da variável do tempo em lista demonstrou que tempo em lista, acima de 7,8 meses, é um fator de risco significativo para a recorrência de CHC após o TH ( $p=0,0078$ ) (tabela 9).

TABELA 9 – Análise da associação entre tempo em lista de espera para transplante e a recorrência de carcinoma hepatocelular após 140 transplantes hepáticos.

<b>Recorrência</b>	<b>Valor Médio de t lista (desvio padrão) dias</b>	<b>Porcentagem de casos com t lista <math>\geq</math> 6 meses</b>	<b>valor p</b>
Sim	236, 58 $\pm$ 148.16	58,34 %	0,0078
Não	196,75 $\pm$ 302,39	41,66 %	

Neste estudo, 19 pacientes foram submetidos ao TH antes da implantação do MELD no Brasil (2002 - 2006) e 121 pacientes foram transplantados após a implantação desse escore de gravidade. Quando foi analisado o grupo de pacientes transplantados antes da implantação do MELD, comparando com o grupo transplantado depois de implantado o MELD, observou-se que houve 26,32% de recorrência de CHC nos pacientes transplantados antes da implantação do MELD (2002 - 2006), contra 5,79% de recorrência de CHC pós-TH após o ano de 2006 ( $p=0,003$ ) (tabela 10).

TABELA 10 – Análise da associação entre os períodos antes e depois da implantação do MELD no Brasil e recorrência de carcinoma hepatocelular após 140 transplantes hepáticos.

Período do MELD	Sem Recorrência	Com Recorrência	valor p
Até 2006	14 (73,68%)	5 (26,32%)	0,003
Após 2006	114 (92,21%)	7 (5,79%)	
<b>Total</b>	<b>128 (91,43%)</b>	<b>12 (8,57%)</b>	

*Pearson = 8,8325*

Considerando-se a análise da estimativa de sobrevida, pela curva de Kaplan – Meier, conclui-se que houve uma sobrevida maior no grupo de pacientes transplantados após 2006, quando foi implantado o MELD no Brasil (figura 24).

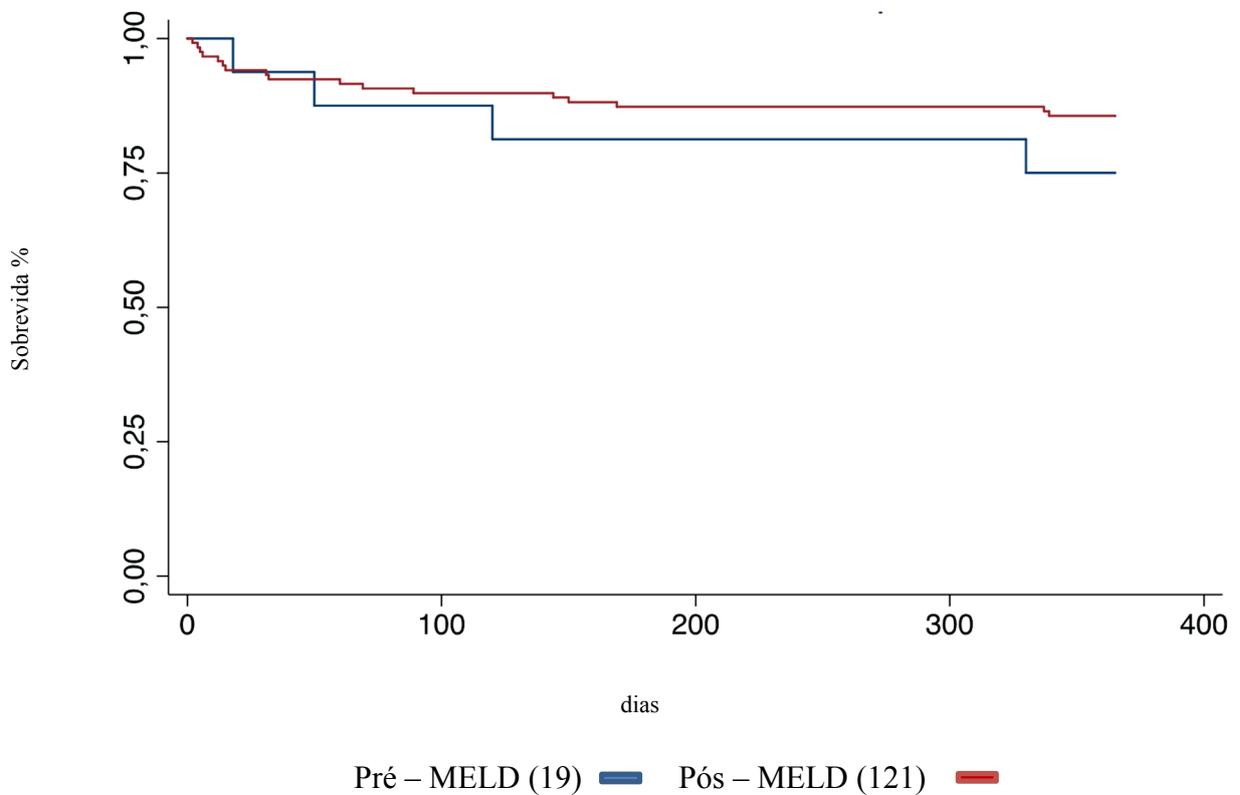


FIGURA 24 - Análise da curva de sobrevida em 365 dias, comparando os períodos pré e pós. MELD no Brasil

Quanto à análise da AFP, sua importância como método diagnóstico, e como fator prognóstico de recorrência para CHC pós-TH, foi realizada a correlação dos níveis de AFP com as seguintes características do CHC do explante: tamanho dos nódulos, quantidade de nódulos, presença de invasão vascular e grau de diferenciação histológica. Adotou-se o ponto de corte de 200 ng/ml, como o nível inferior mínimo de AFP para diagnóstico preditivo de CHC. O nível médio de AFP abaixo do ponto de corte de 200 ng/ml foi de 19,32 ng/ml (desvio padrão = 26,71) e acima do ponto de corte foi de 1.938,92 ng/ml (desvio padrão = 3.802,28), com diferença estatisticamente significativa entre essas médias ( $p = 0,031$ ).

Levando em consideração que a média do tamanho dos nódulos hepáticos de CHC foi 2,91 cm com mediana de 2,55 cm (desvio padrão = 1,53), utilizou-se 3,0 cm como ponte de corte para o maior nódulo de CHC encontrado nos explantes. Na casuística, 65 pacientes possuíam o maior nódulo com tamanho superior ou igual a 3,0 cm e 75 pacientes possuíam o tamanho do maior nódulo inferior a 3,0 cm, não sendo observada diferença significante entre as médias de AFP ( $p=0,825$ ) (tabela 11).

TABELA 11 – Análise da associação entre tamanho do nódulo e nível de AFP como fator prognóstico de recorrência de carcinoma hepatocelular após transplante hepático

<b>Tamanho do Nódulo (cm)</b>	<b>Incidência (n° casos)</b>	<b>Valor Médio de AFP (p = 0,825)</b>	<b>Incidência AFP ≥ 200 ng/ml</b>
<b>≥ 3,0 cm</b>	<b>65</b>	<b>339,63 ng/dl ± 1268,70</b>	<b>13 (20 %)</b>
<b>&lt; 3,0 cm</b>	<b>75</b>	<b>279,23 ng/dl ± 1844,88</b>	<b>8 (10,67 %)</b>

*Qui – quadrado p = 0,123*

Dos 65 pacientes que tinham o maior nódulo com tamanho superior ou igual a 3,0 cm, 52 pacientes (80%) apresentavam níveis inferiores a 200 ng/ml de AFP, com valor médio de 15,48 ng/ml. Do restante dos pacientes, 13 (20%) apresentavam níveis de AFP maior ou igual a 200 ng/ml, com valor médio de AFP de 1.636,15 ng/ml. No grupo de pacientes que tinham o tamanho do maior nódulo inferior a 3,0 cm, 67 pacientes (89,33%) demonstraram níveis de AFP inferiores a 200 ng/ml, com uma média de valor de 22,31 ng/ml; oito pacientes (10,67%) apresentavam níveis de AFP maior ou igual a 200 ng/ml, com valor médio de AFP 2.430,94 ng/ml (figura 25).

Quando submetemos ao teste de qui-quadrado, estes parâmetros relacionados ao tamanho do nódulo ( $\geq 3,0$  cm ou  $< 3,0$  cm) e níveis de AFP (ponto de corte de 200ng/ml) não foi observado significância estatística entre essas variáveis. ( $p=0,123$ ).

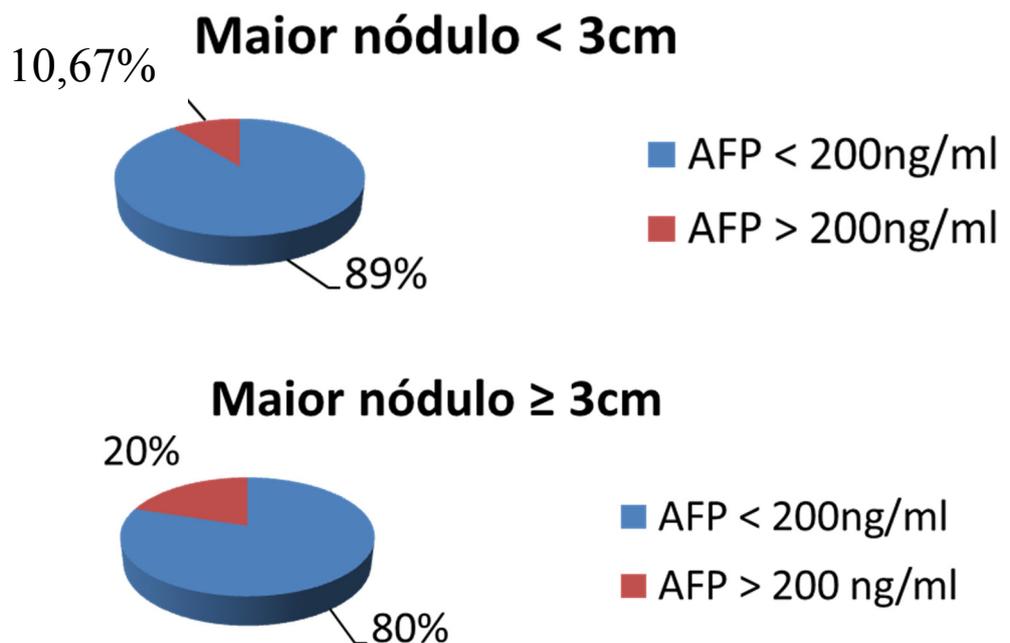


FIGURA 25 - Gráfico da associação entre tamanho do nódulo e nível de AFP como fator prognóstico de recorrência de carcinoma hepatocelular após transplante.

Levando-se em consideração o número de nódulos, a média foi de 2,53 nódulos, com mediana de 2,0 e desvio padrão de 2,43 nódulos. Em relação à quantidade de nódulos, 65 pacientes possuíam nódulo único, 49 apresentaram de dois a três nódulos e 26 tinham mais de três nódulos. Dos 65 pacientes que tinham nódulo único, 84,62% (55 pacientes) apresentavam níveis de AFP inferiores a 200 ng/ml, com valor médio igual a 13,81 ng/ml e 15,38% (10 pacientes) apresentavam níveis de AFP superiores a 200 ng/ml, com valor médio igual a 1067,75 ng/ml. Dos 49 pacientes que tinham de 2 e 3 nódulos, 42 pacientes apresentavam níveis de AFP inferiores a 200 ng/ml, e 7 pacientes (14,29%) apresentavam níveis de AFP superiores a 200 ng/ml, com valor médio igual a 268,85 ng/ml. Dos 26 pacientes que tinham mais de 3 nódulos, 21 pacientes apresentavam níveis de AFP inferiores a 200 ng/ml, e 5 pacientes (19,23%) apresentavam níveis de AFP superiores a 200 ng/ml, com valor médio igual a 707,94 ng/ml (tabela 12).

Quando comparamos esses dados, utilizando o teste qui-quadrado, não foi observado correlação estatística dos níveis de AFP com a estratificação do número dos nódulos ( $p=0,980$ ).

TABELA 12 – Análise da associação entre número de nódulos e níveis de AFP como fator prognóstico de recorrência de carcinoma hepatocelular após transplante hepático

<b>Número de Nódulos</b>	<b>Incidência (n° casos)</b>	<b>Valor Médio de AFP (p = 0,980)</b>	<b>Incidência AFP ≥ 200 ng/ml</b>
<b><u>1</u></b>	<b>65</b>	<b>175,96 ng/dl ± 536,27</b>	<b>10 (15,38%)</b>
<b>2 – 3</b>	<b>49</b>	<b>268,85 ng/dl ± 1348,79</b>	<b>7 (14,29%)</b>
<b>&gt; 3</b>	<b>26</b>	<b>707,94 ng/dl ± 3123,53</b>	<b>5 (19,23%)</b>

Na amostra dos 140 pacientes submetidos ao TH por CHC, 20 fígados explantados apresentavam invasão microvascular. Do grupo dos pacientes que demonstraram invasão microvascular, 60% (n=12) tinham níveis de AFP inferiores a 200 ng/ml, valor médio igual a 169,59 ng/ml; enquanto 40% (8 pacientes) tinham valores de AFP superiores a 200 ng/ml, valor médio igual a 1.133,37 ng/ml. Analisando o grupo dos 120 pacientes que não possuíam invasão vascular, 89,17% (107 pacientes) mostraram-se com níveis inferiores a 200 ng/ml, valor médio igual a 18,54 ng/ml; entretanto, 10,83% (13 pacientes) obtiveram valores de AFP superiores a 200 ng/ml, apresentando valor médio igual a 1.412,81 ng/ml.

A aplicação do teste qui quadrado com AFP no ponto de corte de 200 ng/ml evidenciou que os níveis séricos de AFP foram significativamente maiores na presença de invasão microvascular, o que foi estatisticamente significativo ( $p=0,001$ ) (tabela 13).

TABELA 13 – Análise da associação entre invasão microvascular e níveis de AFP como fator prognóstico de recorrência de carcinoma hepatocelular após transplante hepático

<b>Invasão Microvascular</b>	<b>Incidência (n° casos)</b>	<b>Valor Médio de AFP (<math>p=0,001</math>)</b>	<b>Incidência AFP <math>\geq</math> 200 ng/ml</b>
<b>Não</b>	<b>120</b>	<b>169,59 ng/dl <math>\pm</math> 910,06</b>	<b>13 (10,83%)</b>
<b>Sim</b>	<b>20</b>	<b>1133,37 ng/dl <math>\pm</math> 3557,98</b>	<b>8 (40%)</b>

Para análise do grau de diferenciação histológica, os pacientes foram divididos em três grupos, segundo a classificação de Edmondson – Steiner, com 67 casos apresentando baixo grau de diferenciação histológica, 64 casos com grau moderado de diferenciação histológica e 9 casos com alto grau de diferenciação histológica.

Do grupo dos pacientes com baixo grau de diferenciação histológica, 86,57% (58 pacientes) obtiveram níveis de AFP inferiores a 200 ng/ml, valor médio igual a 19,36 ng/ml; e 13,43% (9 pacientes) obtiveram níveis de AFP superiores a este ponto de corte, com valor médio igual a 2.287,83 ng/ml. Do grupo de moderado grau de diferenciação histológica, níveis de AFP inferiores a 200 ng/ml foram encontrados em 81,25% (52 pacientes) dos casos, valor médio igual a 20,34 ng/ml; entretanto, níveis superiores a 200 ng/ml foram encontrados em 18,75% (12 pacientes) dos casos, valor médio de 1.677,25 ng/ml. Todos os casos com tumores bem diferenciados se encontraram com níveis de AFP inferiores a 200 ng/ml, apresentando valor médio igual a 13,27 ng/ml.

Não foi observada a correlação entre o grau de diferenciação histológica e os níveis de AFP no ponto de corte de 200 ng/ml ( $p=0,298$ ) (tabela 14)

TABELA 14 – Análise da associação entre grau de diferenciação celular e níveis de AFP como fator prognóstico de recorrência de carcinoma hepatocelular

<b>Grau de diferenciação celular</b>	<b>Incidência (n° casos)</b>	<b>Valor Médio de AFP (p = 0,298)</b>	<b>Incidência AFP <math>\geq</math> 200 ng/ml</b>
<b>Pouco</b>	<b>67</b>	<b>324,08 ng/dl <math>\pm</math> 1955,93</b>	<b>9 (13,43%)</b>
<b>Moderado</b>	<b>64</b>	<b>331,01 ng/dl <math>\pm</math> 1270,40</b>	<b>12 (18,75%)</b>
<b>Bem</b>	<b>9</b>	<b>13,27 ng/dl <math>\pm</math> 14,75</b>	<b>-----</b>

Feita uma correlação entre os casos de recorrência de CHC e os níveis de AFP, não houve significância estatística entre estas variáveis, quando consideramos 200 ng/dl como ponto de corte. Porém foi observado que valor de AFP acima de 1000 ng/ml foi um fator de risco significativo para a recorrência de CHC após o TH ( $p=0,0273$ ) (tabela 15).

TABELA 15 – Análise comparativa da associação entre níveis de AFP, com ponto de corte de 200 ng/ml e 1000 ng/ml, como fator prognóstico de recorrência de carcinoma hepatocelular após transplante hepático

Recorrência de tumor	AFP (ng/ml)		AFP (ng/ml)	
	< 200ng/ml	>200ng/ml	< 1000ng/ml	> 1000ng/ml
Não	110(85,94%)	18(14,06%)	124 (88,57%)	4(11,43%)
Sim	9 (75%)	3 (25%)	10(83,34 %)	2(16,66%)
valor p	p = 0,310		p = 0,0273	

Em uma amostra de 140 transplantes realizados para CHC, o procedimento de QE foi realizado em 40 casos (28,6%). Antes da implantação do MELD no Brasil, quando a fila obedecia uma ordem cronológica de listagem, este procedimento foi utilizado em 47,36% dos 19 casos submetidos ao TH. Foram realizados QE em 31 pacientes (25.61%) dos 121 casos de CHC transplantados no HUWC, após julho de 2006, quando o MELD já estava em vigor no país. Em nove casos a QE foi realizada com a finalidade de *Downstaging*. A realização de QE não foi relacionada com maior ou menor recorrência de CHC, após realização de TH (p=0.6592).

Com o objetivo de estimar os fatores de risco associados ao óbito até 365 dias após a realização do TH em 140 pacientes, para o tratamento do CHC, foi realizada a análise multivariada e utilizada a análise de regressão de Cox proporcional de Hazard, para sobrevida livre de doença. Nesse estudo epidemiológico longitudinal foram obtidas variáveis relativas aos pacientes com diagnóstico de CHC submetidos ao TH, tendo como desfecho a mortalidade ocorrida após o transplante, associada à recorrência do CHC dentro de 365 dias após o TH.

Trinta pacientes morreram de outras causas não relacionadas à recorrência de CHC e foram excluídos da análise. Ocorreram 12 mortes por recorrência do tumor, sendo cinco óbitos com menos de um ano após a realização do TH (tabela 16). A sobrevida livre de doença dos pacientes do estudo submetidos ao TH por CHC, em um ano e em cinco anos, foi respectivamente 95,46% e 71,42%. A sobrevida global atuarial, incluindo todas as causas de óbito, após 10 anos de TH para CHC, foi de 89 casos (63,6%).

TABELA 16 – Características dos casos de recorrência de carcinoma hepatocelular após transplante..

caso N°	idade (anos)	gênero	AFP (ng/ml)	QE	Grau Difer. celular	N° nódulos	Tamanho > nódulo (cm)	invasão microvascular	sobrevida meses	local recorrência
8	46	M	110,4	Não	moderado	2	1,5	Sim	21	enxerto
10	66	M	285	Sim	pouco	3	2,4	Não	59	pulmões
11	55	M	4,27	Sim	pouco	4	2,0	Não	23	enxerto
13	59	M	8,48	Não	pouco	4	3,5	Não	64	pulmões
14	51	M	40,15	Não	pouco	4	3,0	Não	11	enxerto
24	55	M	1201	Sim	moderado	2	7,0	Sim	12	ósseas
45	59	M	19,78	Não	pouco	7	5,0	Sim	5	enxerto
46	61	M	117,8	Sim	pouco	3	2,4	Não	11	enxerto
88	65	M	9425	Não	moderado	3	6,5	Não	11	enxerto
100	67	M	40,2	Não	moderado	4	6,0	Sim	16	ósseas
104	59	M	15,8	Não	pouco	15	4,0	Sim	16	enx./óssea
115	66	F	3,82	Não	pouco	3	1,5	Não	16	enxerto

QE: Quimioembolização; AFP: alfa-fetoproteína;

Analisando a curva de sobrevida livre de doença, em 365 dias, comparando os pacientes com recorrência aos sem recorrência de CHC após o TH, excluindo os trinta pacientes que morreram de outras causas não relacionadas ao CHC, conclui-se que houve uma sobrevida maior, em 365 dias, no grupo de pacientes sem recorrência do tumor (figura 26).

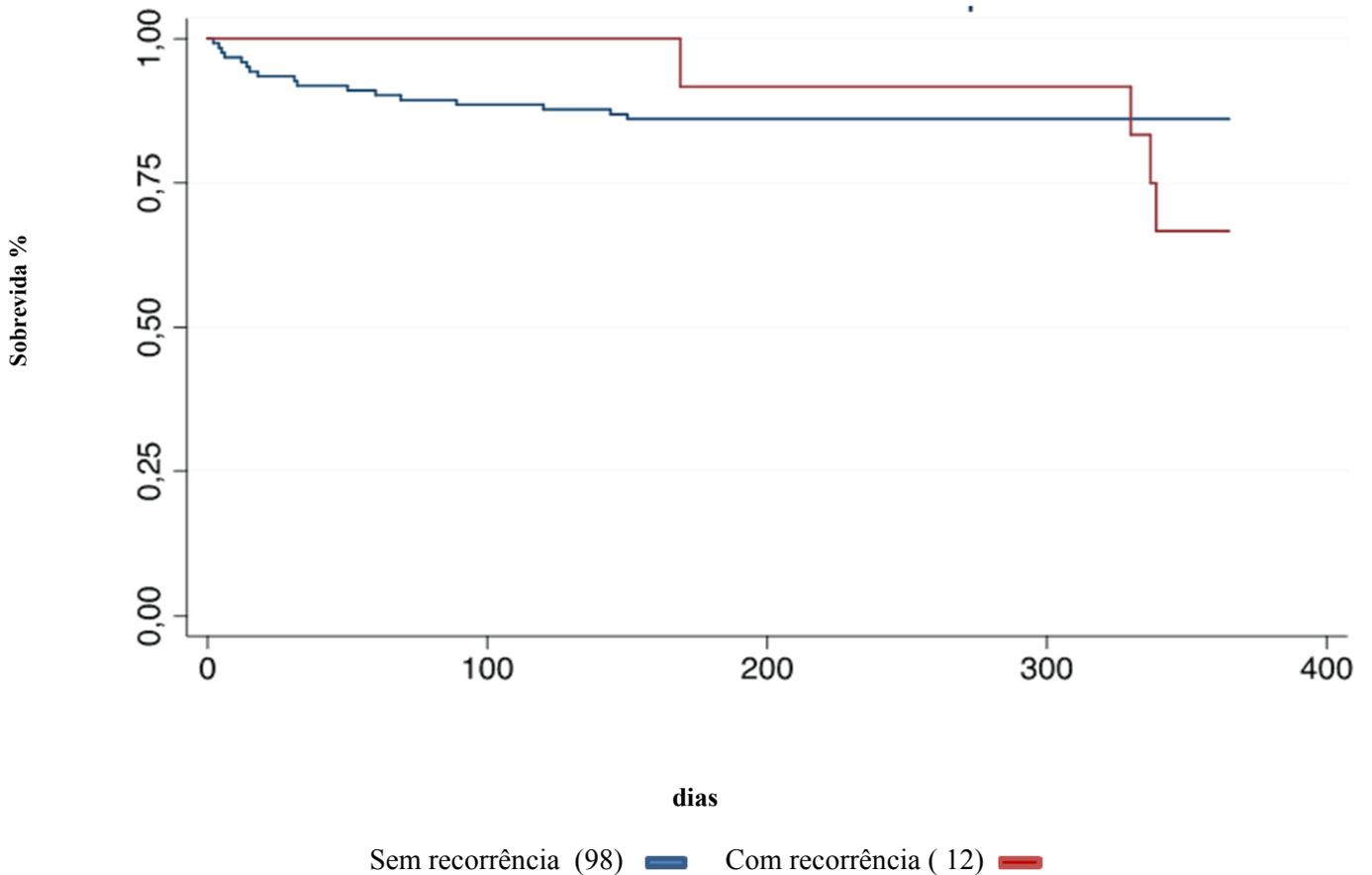


FIGURA 26 – Análise da curva de sobrevida em 365 dias, comparando os pacientes com e sem recorrência de CHC.

## 5 – DISCUSSÃO

Desde o início do programa de transplantes de fígado do HUWC – UFC, em maio de 2002, 664 transplantes hepáticos e 223 pacientes acometidos por CHC foram avaliados para este estudo. Quarenta e dois pacientes foram contraindicados ao transplante hepático, seja porque se apresentavam com nódulos hepáticos fora dos critérios de Milão ou porque apresentavam doença a distância. A maior parte dos pacientes com CHC apresentam-se com doença avançada e não são elegíveis ao tratamento cirúrgico (GRAHAM *et al.*, 2013). No presente estudo, três pacientes foram submetidos à cirurgia de urgência, por ruptura do tumor e hemorragia abdominal. Todos faleceram de insuficiência hepática no pós-operatório. A ruptura espontânea do carcinoma hepatocelular é um evento potencialmente fatal e ocorre em cerca de 3% a 26% dos casos (HSUEH *et al.*, 2012).

Foram realizados 121 transplantes em pacientes com CHC associado à cirrose, baseado em diagnóstico por exame de imagem: TC e/ou RNM, realizados no pré-operatório. Embora na última década tenham ocorrido grandes avanços na área de diagnóstico, com facilidade de acesso à US abdominal e à evolução tecnológica dos aparelhos de TC e RNM, aumentando a acurácia, sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de CHC, há uma maior dificuldade no diagnóstico de nódulos menores que 2,0 cm em pacientes cirróticos (TINKLE & HASS-KOGAN, 2012). No presente estudo, foram diagnosticados 19 casos (13,6%) de CHC somente através do exame anatomopatológico do explante. Nesses casos, os métodos de diagnóstico de imagem não revelaram o tumor no pré-operatório.

As modalidades de imagem são menos eficazes para detectar tumores pequenos em fígados cirróticos, indicando que o diagnóstico radiológico do número de tumores pode não refletir o real prognóstico dos pacientes (TAOULI & KRINSKY, 2006). Apesar do incremento dos avanços tecnológicos das técnicas de imagem, esses métodos podem subestimar o estágio do CHC em mais de 25% dos casos se comparado aos achados patológicos do fígado explantado (KNETEMAN *et al.*, 2011). Estes fatos podem causar algum impacto na recorrência do CHC após o TH, tendo em vista a possibilidade de falha dos métodos de imagem em estadiamento pré-operatório, em alguns casos.

Uma análise do registro americano de transplantes sugeriu que o volume total do tumor e o nível de alfa-fetoproteína podem ser úteis para a seleção de pacientes com CHC para a realização de TH (TOSO *et al.*, 2009). A Alfa-fetoproteína (AFP) é considerada um importante marcador de ocorrência do CHC. Foi adotado, no presente estudo, o ponto de corte de 200 ng/ml de AFP, como o nível inferior mínimo para diagnóstico preditivo de CHC. Observou-se que a maioria dos casos apresentou AFP abaixo destes níveis (85%). Por conseguinte, a dosagem de AFP mostrou-se de pouca utilidade no diagnóstico pré-operatório de CHC. Entretanto, os níveis séricos de AFP foram significativamente maiores na presença de invasão microvascular, indicando que esta associação pode ser um fator preditivo de pior prognóstico.

A relação entre os níveis de AFP e a presença de CHC está descrita em diversos estudos. Séries apontam para sensibilidade e especificidade variando de 39% a 73% e 65% a 96%, respectivamente (BERTINO *et al.*, 2011). Não foi observada, no presente estudo, significância estatística entre os níveis de AFP com ponto de corte de 200 ng/ml e recorrência de CHC. Entretanto, foi observado que nível de AFP acima de 1000 ng/ml foi fator preditivo para maior risco de recorrência. Um estudo retrospectivo com 90 pacientes submetidos ao TH por CHC demonstrou o risco de óbito de 1% para cada 10 ng de Alfa-fetoproteína > 200 ng/ml e para cada mm da maior medida de tumor acima de 2,8 cm e concluiu que os pacientes com valores séricos de AFP maiores que 200 ng/ml demonstraram menores taxas de sobrevida, porém sem resultado preditivo de recorrência tumoral (ATAÍDE *et al.*, 2011).

Na casuística em estudo, o nível sérico de AFP apresentou baixa sensibilidade para a detecção do CHC (15%). Sua utilização como ferramenta de seguimento, pareceu ter um valor preditivo mais importante, do que sua dosagem para diagnóstico, isoladamente. Níveis séricos de AFP tem baixa sensibilidade para detecção de CHC (25% a 65%) e não deve ser utilizada isoladamente como ferramenta de rastreamento (EL-SERAG, 2011). O nacional câncer network (NCCN) e a associação americana para o estudo das doenças do fígado (AASLD) já não recomendam a sua utilização no diagnóstico de CHC (TINKLE & HASS-KOGAN, 2012).

A recorrência do tumor é o maior obstáculo ao sucesso do TH em pacientes com CHC. (WANG *et al.*, 2010). Pouco se sabe sobre a história natural, os efeitos da terapia e a sobrevida após a recorrência do CHC subsequente ao TH (ROAYAIE *et al.*, 2004). Na amostra de 140 pacientes submetidos ao TH por CHC, no presente estudo, a recorrência do tumor ocorreu em 12 pacientes (8,57 %), sendo responsável por óbito em todos os casos. A recorrência do tumor respondeu por 28,57% de todas as causas de óbito nesta população. A principal preocupação após a realização de um TH para CHC é o risco de recorrência do tumor, que ocorre de 8% a 20% dos casos (ZIMMERMAN *et al.*, 2008).

No presente estudo, o principal sítio de recorrência do tumor foi o enxerto hepático, seguido de pulmão e ossos. Ocorreram recorrências de CHC em mais de um sítio, incluindo o linfático. Em todos os casos do estudo, as recorrências ocorreram com menos de dois anos após o TH. A recorrência do CHC após transplante ocorre a uma taxa de 50% no fígado e a uma taxa de 50% em locais extra-hepáticos, principalmente nos pulmões (GERMANI *et al.*, 2011). A recorrência do CHC é usualmente vista nos primeiros dois anos após o TH e está associada a uma sobrevida média de menos de um ano (7 a 18 meses) após o diagnóstico (HOLLEBECQUE *et al.*, 2009). Um estudo conjunto entre centros da Universidade de Alberta – Canadá e Universidade de Genebra – Suíça, concluiu que os pacientes com recorrência precoce de CHC pós-transplante têm pior prognóstico (TOSO *et al.*, 2013).

Na análise das variáveis sexo, idade, tipo sanguíneo e etiologia da cirrose não foi observado nenhuma correlação significativa com a recorrência de CHC após o TH. Quanto à avaliação da função hepática, utilizou-se, no presente estudo, a classificação de Child – Turcotte – Pugh. Apenas 25,7% dos casos transplantados por CHC foram CHILD A. Portanto, a maioria dos pacientes apresentou função hepática comprometida (CHILD B ou C). Esse fato influenciou sobre a decisão e sobre a seleção de pacientes elegíveis para a ressecção hepática ou TH. Neste estudo não houve relação significativa do ponto de vista estatístico entre a classificação de CHILD e a recorrência de CHC.

Quando foi analisado o escore MELD, no presente estudo, não houve relação significativa com a recorrência de CHC, após o transplante de fígado. Entretanto, quando foram comparados os períodos antes e depois da implantação do critério MELD, observou-se que houve 26,32% de recorrência de CHC nos pacientes transplantados antes de 2006, contra 5,79% de recorrência de CHC naqueles TH realizados após o ano de 2006, quando foi implantado o escore MELD no Brasil. Além do mais, quando foi analisada a estimativa de sobrevida, pela curva de Kaplan – Meier, conclui-se que houve uma sobrevida maior, no primeiro ano, no grupo de 121 pacientes transplantados após 2006.

Os resultados nos permitiram demonstrar um benefício real da implantação do MELD para esse grupo de 121 pacientes submetidos ao TH por CHC. Isto pode ser explicado pelo fato que os pacientes, alocados em lista pelo critério MELD, recebem situação especial com uma pontuação de 20 pontos, diminuindo o tempo de espera em lista para o transplante. O resultado do nosso estudo divergiu de um levantamento de 20 anos, realizado na Lahey Clinic – EUA, onde concluiu – se que, naquele país, não houve redução em tempo de espera em lista de TH, para pacientes com CHC, depois da implementação do MELD (ISLAND *et al.*, 2005).

Provavelmente o resultado do presente estudo não possa ser reproduzido em centros de transplante hepático com uma média de escore MELD muito elevada, tendo como causa outras etiologias que não o CHC. No estado do Ceará, após o início do critério de alocação em fila, pelo escore MELD, pacientes com CHC foram transplantados em menos de 90 dias. Isto pode ser explicado pelos seguintes fatos: média do MELD dos pacientes do estudo ter sido baixa, priorização dos casos de CHC e alta taxa de doação de órgãos no Ceará que, segundo o registro brasileiro de transplantes, foi de 21,4 doadores/milhão habitantes no ano de 2012. Por outro lado, em outros estados, como por exemplo, São Paulo, o tempo em lista dos pacientes com CHC é superior a seis meses.

Em um estudo multicêntrico com 22.392 pacientes submetidos ao TH por CHC, em que foram avaliados os explantes, apenas 35% dos artigos analisaram o impacto das características do tumor no período antes do transplante, sobre a sobrevida e a recorrência de CHC. Nesta meta-análise, os seguintes fatores foram importantes para a avaliação e interpretação dos dados da literatura: as diferenças entre o diagnóstico baseado na imagem do pré-transplante e os materiais de explantes, o tempo de espera na lista, a forma como foi feito o estadiamento (se o número de nódulos e seus tamanhos ou o volume total do tumor foram documentados) e a classificação baseada nos critérios de Milão ou critérios de San Francisco da Universidade da Califórnia (GERMANI *et al.*, 2011).

Na população de pacientes transplantados no presente estudo, foram feitas análises das variáveis relacionadas às características do paciente e do tumor, com a finalidade de retratar os fatores de risco implicados na recorrência de CHC. Em virtude da legislação brasileira, foram utilizados os critérios de Milão para seleção de pacientes elegíveis ao TH no pré-operatório, não sendo possível seleção de pacientes com critérios expandidos.

No presente estudo, 97 fígados cirróticos explantados se encontravam dentro dos critérios de Milão (69,28%). Outros 43 casos se apresentavam com nódulos fora desse critério, o que demonstrou uma discrepância entre o estadiamento pré-transplante e o achado do CHC no explante. Na maioria das vezes há subestadiamento da imagem pré-operatória por causa das limitações inerentes à precisão da imagem e por causa do crescimento da lesão enquanto o paciente está em lista de espera para o TH (GERMANI *et al.*, 2011).

Na casuística do presente estudo, os pacientes, cujas análises dos explantes demonstraram tumores fora de critério de Milão, apresentaram maior taxa de recorrência quando comparado ao grupo de pacientes que se encontrava dentro dos critérios referidos. Em comparação com os pacientes que satisfazem os critérios de Milão, pacientes além dos critérios de Milão têm pior sobrevivência e maior recorrência de CHC após o TH (GERMANI *et al.*, 2011).

Quando se considera o diâmetro do maior nódulo  $> 3,0$  cm, há uma probabilidade de recorrência mais de seis vezes maior do que de pacientes cujo maior nódulo tem diâmetro  $< 3,0$  cm. Estudos que avaliaram o impacto do diâmetro do tumor, sem outra especificação, descobriram que os pacientes com um diâmetro de tumor  $> 5,0$  cm têm uma probabilidade de recorrência após o transplante de fígado 2,56 vezes mais elevada do que a dos pacientes com um diâmetro tumoral  $< 5,0$  cm (GERMANI *et al.*, 2011).

Quando o número de nódulos é avaliado como uma variável contínua, não fica claro o impacto sobre recorrência de CHC. No entanto, quando o número de nódulos é considerado como uma variável categórica, isto é, múltiplos tumores contra um único tumor, o risco de recorrência é o dobro para pacientes com múltiplos tumores versus pacientes com um único tumor (GERMANI *et al.*, 2011).

A presença de mais de 3 nódulos é um importante fator independente e de prognóstico para recorrência de CHC após o TH (CHAN *et al.*; 2011). Levando-se em consideração somente a variável número de nódulos do presente estudo, a média foi de 2,53 nódulos, com mediana de 2 nódulos (desvio padrão de 2,53 nódulos). No grupo de pacientes com recorrência de CHC, a média foi de 4,5 nódulos, com mediana de 3,5 e desvio padrão de 3,55 nódulos. Na análise do nosso estudo, a recorrência do CHC após o TH foi significativamente maior quando o número de nódulos excedeu 3,5 nódulos. Portanto, a presença de mais de 3,5 nódulos no explante foi um fator de risco para recorrência de CHC pós-TH.

No Brasil, de acordo com a portaria número 2600 de Outubro de 2009, do Sistema Nacional de Transplantes do Ministério da Saúde, os nódulos hepáticos menores do que 2,0 cm não são considerados como CHC. Entretanto, o diagnóstico de nódulos entre 1,0 e 2,0 cm, como sendo de fato CHC, é realizado utilizando-se a US com contraste ou a RNM com contraste específico para o hepatócito, aumentando a sensibilidade para este tipo de nódulo (DANILA *et al.*, 2010; BASHIR *et al.*; 2013). No nosso estudo, a presença de mais de 3,5 nódulos proporcionou um impacto sobre a recorrência do CHC após o TH.

Continuando a análise dos fatores relacionados às características do tumor, no que se refere ao tamanho do nódulo, analisado em 140 explantes, encontramos que a média foi de 2,91 cm, com mediana de 2,55 cm (desvio padrão de 1,53 cm). No grupo de pacientes com recorrência de CHC pós-TH, a média do tamanho dos nódulos foi de 3,7 cm. Não houve associação da variável tamanho do nódulo com recorrência do CHC. Em uma revisão sistemática, o tamanho do tumor foi considerado um fator bem reconhecido de recorrência do CHC após o TH (MAGGS *et al.*, 2012).

Um tumor com diâmetro maior que 5,0 cm está associado a um pior prognóstico e a uma maior recorrência de CHC (SOEJIMA *et al.*, 2007). No presente estudo a análise do tamanho dos nódulos, em relação à recorrência do tumor, não correspondeu aos achados da literatura, o que poderia ser justificado por um menor tempo em lista dos pacientes da amostra, bem como um tempo menor de crescimento tumoral até a realização do TH.

Alguns grupos têm proposto a inclusão de marcadores, como a AFP, associados às características morfológicas do CHC e têm apresentado isso como fator relacionado a um pior prognóstico (MAGGS *et al.*, 2012). No presente estudo, foi realizada a associação dos níveis de AFP, com as características morfológicas do CHC. Utilizou-se 3,0 cm como ponte de corte para o maior nódulo de CHC encontrado nos explantes e realizou-se correlação com os níveis de AFP. Quando submetemos esses parâmetros relacionados ao tamanho do nódulo ( $\geq 3,0$  cm ou  $< 3,0$  cm) e os relacionamos aos níveis de AFP (ponto de corte de 200 ng/ml), não observamos significância estatística entre essas variáveis. Também não houve correlação entre níveis de AFP com estratificação de número de nódulos.

Quanto ao grau de diferenciação celular, a maioria dos explantes, no presente estudo, se apresentava com tumores pouco diferenciados (47,86 %). Somente nove tumores eram bem diferenciados (6,43%). Seguindo a classificação de Edmondson e Steiner, 49,29% dos tumores foram Grau II. No presente estudo, não houve associação entre o tipo histológico e grau de diferenciação celular e a recorrência de CHC após o TH. Este fato não corrobora com a literatura.

Uma análise multivariada de padrões e prognóstico de recorrência do carcinoma hepatocelular após o transplante de fígado revelou que o grau de diferenciação celular foi preditor independente de sobrevida desde o momento do transplante. Os tumores pouco diferenciados foram associados a uma alta probabilidade de recorrência e uma sobrevida mais curta, a partir do momento do diagnóstico da recorrência. Nesta análise esses tumores foram considerados biologicamente mais agressivos (ROAYAIE *et al.*, 2004)

No presente estudo, apesar do achado significativo de 66,66% de tumores pouco diferenciados nos 140 explantes estudados, ao se realizar a análise estatística não foi constatada uma relação significativa entre o grau de diferenciação do tumor e a recorrência de CHC.

Na experiência, de 12 anos, do centro de Bologna, na Itália, com o tratamento de 283 pacientes com CHC, submetidos ao TH, observou-se que tumores pouco diferenciados, de acordo com a classificação de Edmonson, foram encontrados em cerca de 50% dos casos, afetando a sobrevida livre de doença em uma análise uni-variada (CESCON *et al.*, 2010). A recorrência no enxerto após TH é vista preferencialmente em tumores bem diferenciados e em contraste, as metástases extra-hepáticas estão mais relacionadas a tumores pouco diferenciados (SCHLITTI e SCHNITZBAUER, 2011).

Os fatores de risco atribuídos ao desenvolvimento da recorrência do CHC após a realização de TH são principalmente as características morfológica e histopatológica dos nódulos e a presença de invasão microvascular (Zimmerman *et al.*, 2008).

No presente estudo, a invasão microvascular foi detectada em 20 fígados explantados. A recorrência de CHC após o TH ocorreu em 25% dos casos em que havia invasão microvascular no explante e demonstrou ser um fator de risco para recorrência de CHC pós-TH. Este resultado corrobora com a literatura. A presença de invasão microvascular é relacionada à piora do prognóstico e do aumento da incidência de recorrência pós-TH (MAZZAFERRO *et al.*, 2009). A invasão microvascular é um conhecido preditor de recorrência e sobrevida (LLOVET & BRUIX, 2008).

As modalidades de exames de imagem convencionais são ineficazes para detecção pré-operatória de invasão microvascular. Há somente um estudo que sugere o valor da Tomografia com Emissão de Pósitrons (PET) em prever invasão microvascular (KORNBERG *et al.*, 2009).

Foi realizada uma correlação entre os níveis de AFP e a presença de invasão microvascular, no estudo anatomopatológico do explante, com o intuito de analisar fator prognóstico e de risco de recorrência de CHC com esta associação. Foi observado que os níveis séricos de AFP no ponto de corte de 200 ng/ml foram mais significantes na presença de invasão microvascular. Este achado é corroborado pela literatura. A presença de invasão microvascular foi fator prognóstico independente de recorrência de CHC (CHAN *et al.*, 2011). A elevação dos níveis de AFP está associada à grande chance de invasão vascular (JONAS *et al.*, 2001).

Nos presente estudo, a análise da variável tempo de diagnóstico não revelou correlação significativa com a recorrência de CHC. Entretanto, a análise da variável tempo de espera em lista de transplante revelou que um tempo acima de 7,8 meses foi um fator de risco significativo para recorrência de CHC. O longo tempo de espera em lista de transplante, devido à oferta limitada de órgãos no Brasil, coloca os pacientes com CHC sob o risco de progressão do tumor, com risco elevado de retirada de lista. No nosso estudo, esse fato ocorreu com seis pacientes, sendo cinco casos antes do início do escore MELD, como critério de alocação em lista de TH.

Em locais em que o tempo de espera é superior a seis meses, deve-se avaliar a necessidade de realização de tratamentos neoadjuvantes, como terapias ablativas e QE, enquanto se aguarda o transplante. No nosso estudo, 40 pacientes (28,6%) foram submetidos à QE, pelo menos uma vez, antes da realização do TH, seja como procedimento ponte para o transplante ou com a finalidade de *downstaging*. A QE foi realizada em 47,36 % dos pacientes, antes da implantação do MELD no Brasil. Nesse período havia maior risco de progressão do tumor, tendo em vista a alocação de forma cronológica e o maior tempo de espera em fila de transplante de fígado.

Com o advento da implantação do MELD no Brasil, em julho de 2006, e o estabelecimento de critérios de situação especial para CHC, com priorização destes casos com uma pontuação extra para o MELD (20 pontos), os pacientes com CHC, do presente estudo, passaram a ser transplantados com uma maior brevidade, diminuindo assim a finalidade de realização de QE para evitar a progressão do tumor, em pacientes elegíveis ao TH. No presente estudo, observou-se que, a partir de 2006, a QE passou a ter um papel mais importante como método de resgate do CHC (*Downstaging*), para inclusão nos critérios de Milão, naqueles casos de estágio intermediário da doença, em que o tumor excedia o tamanho ou número de nódulos na avaliação pré-operatória.

Em nossa casuística, nove pacientes foram submetidos à QE, com a finalidade de *downstaging*. Dois estudos prospectivos apresentaram que a sobrevida após o TH em pacientes com tumores grandes, submetidos à *downstaging* com sucesso, foi similar à sobrevida de pacientes submetidos ao TH, que inicialmente estavam dentro dos critérios de Milão (RAVAIOLI *et al.*, 2008; YAO *et al.*, 2008). Não há nenhuma evidência de que tratamentos loco-regionais sejam benéficos para tumores T1, com períodos de espera para TH, menores que seis meses (CESCON *et al.*, 2013). Nenhuma terapia loco-regional é recomendada para tumores T1, e terapias ponte são recomendadas para tumores T2 em pacientes susceptíveis a esperar mais de seis meses em lista de TH, para prevenir o desenvolvimento do tumor (LESURTEL & CLAVIEN, 2011).

Uma recente revisão sistemática na literatura relatou a evolução de 186 pacientes com CHC, fora dos critérios de Milão, que foram submetidos à *downstaging* bem sucedido e depois submetidos ao TH, demonstrando uma sobrevida semelhante aos pacientes originalmente dentro dos critérios de Milão, bem como taxas de recorrência semelhantes nos dois anos pós-transplante (GORDON-WEEKS *et al.*, 2011). No nosso estudo, não houve associação entre realização ou não de *Downstaging* e maior ou menor recorrência de CHC após o TH.

Um trabalho prospectivo com 306 pacientes dentro dos critérios de Milão e 116 pacientes fora dos critérios de Milão, proveniente de seis centros europeus, concluiu que uma progressão dos níveis de AFP > 15 ng / ml / mês e critérios de avaliação de progressão radiológica modificados como resposta a terapia loco-regional em tumores sólidos (mRECIST) são fatores de risco independentes e preditores de recorrência do carcinoma hepatocelular e morte após o transplante (LAI *et al.*, 2013). Nesse trabalho multicêntrico, 61 pacientes (14,5%) apresentaram recorrência de CHC. Quando os pacientes se encontravam com exames radiológicos, dentro dos critérios de Milão, sem estes fatores de risco, houve excelente taxa de sobrevivência livres de tumor em cinco anos. Quando havia pelo menos um fator de risco, mesmo em pacientes dentro dos critérios de Milão, houve piores resultados. Entretanto, os piores resultados de sobrevida foram observados naqueles pacientes fora dos critérios de Milão com pelo menos um fator de risco (LAI *et al.*, 2013).

Na maior parte dos pacientes submetidos ao TH por CHC, analisados no presente estudo, não foram realizados exames sequenciais da dosagem de AFP, bem como não houve tempo para seguimento do tumor, com exame radiológico de controle, tendo em vista que, uma vez diagnosticados, os casos foram transplantados em curto espaço de tempo. A exceção se fez nos nove casos em que foram realizados QE, com finalidade de *Downstaging*. Nesses casos não foram observados níveis sequenciais de AFP, porém houve boa resposta radiológica ao tratamento loco-regional (QE), com possibilidade de realização de TH, com sucesso e satisfatória sobrevida livre de doença.

No presente estudo, observou-se que o monitoramento dos níveis de AFP > 1000 ng/ml, em conjunto com o estágio radiológico inicial, dentro dos critérios de Milão, são elementos essenciais para refinar ainda mais os critérios de seleção para que os receptores de fígado com CHC sejam realmente beneficiados.

No estudo, houve apenas um TH realizado com doador vivo, decorrente de um transplante dominó por polineuropatia amiloidótica familiar, em um descendente de portugueses. Um estudo com 183 pacientes demonstrou taxa de recorrência de CHC pós-TH semelhante entre doador vivo e falecido (Bhangui *et al.*, 2011).

Uma análise de 5347 TH realizados, em um período de 28 anos, na Universidade da Califórnia, em Los Angeles (UCLA), demonstrou que a melhor sobrevida destes pacientes ocorreu em crianças com atresia biliar e a pior sobrevida em pacientes adultos com doença maligna, destacando-se o CHC (AGOPIAN *et al.*, 2013). Logo, faz-se imprescindível o reconhecimento de fatores de risco de recorrência de CHC, antes da alocação dos pacientes em lista de TH.

No presente estudo, a análise multivariada e a análise de regressão de risco proporcional de Cox foram realizadas para obter resultados ajustados para potenciais fatores de confusão e para estimar os fatores de risco associados à morte por recorrência de CHC, dentro de 365 dias após a realização dos 140 TH. Trinta pacientes morreram de outras causas não relacionadas à recorrência de CHC e foram excluídos da análise. Ocorreram 12 mortes devido à recorrência do tumor, sendo cinco com menos de um ano após o TH.

Portanto, a sobrevida livre de doença, em um ano e em cinco anos, dos pacientes do estudo, submetidos ao TH por CHC, foi respectivamente 95,46% e 71,42%. A sobrevida global atuarial, após 10 anos de TH foi de 89 casos (63,6%). BUSUTTIL relatou uma sobrevida livre de doença em um, cinco e dez anos de 83 %, 66 % e 60 %, respectivamente, em uma série de três décadas, para pacientes submetidos ao TH por CHC, na era MELD (AGOPIAN *et al.*, 2013).

Os eventos moleculares ligados ao desenvolvimento e progressão do CHC ainda não são bem conhecidos. O CHC exibe alto grau de heterogeneidade genética, o que sugere que múltiplas vias moleculares podem estar envolvidas na gênese de subconjuntos de neoplasias hepatocelulares (GOMES *et al.*, 2013). Como perspectiva futura, a compreensão das bases moleculares e celulares das transformações neoplásticas, que ocorrem no fígado, permitirá o desenvolvimento de melhores estratégias para a prevenção e o tratamento mais eficaz para o CHC.

## 6 – CONCLUSÃO

1. Tempo de permanência em lista de transplante acima de 7,8 meses, presença de mais de 3,5 nódulos no explante, tumor excedendo os critérios de Milão, presença de invasão microvascular e nível de Alfa-fetoproteína acima de 1000 ng/ml são fatores de risco independentes para recorrência de carcinoma hepatocelular após a realização do transplante hepático.
2. O carcinoma hepatocelular é mais frequente em pacientes cirróticos do sexo masculino com idade média de 56 anos, acometidos por infecção pelo vírus da hepatite C, porém estas características não são fatores de risco para recorrência do tumor após o transplante hepático.
3. O achado incidental de carcinoma hepatocelular, na análise anatomopatológica do explante, ocorreu em 1,5% de 664 transplantes de fígado realizados.
4. A implantação do escore MELD, no Brasil, diminuiu a permanência dos pacientes em fila de espera para o TH, influenciou nas taxas de recorrência do tumor e aumentou a sobrevida livre de doença dos pacientes submetidos ao TH por CHC.

## 7 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGOPIAN, V.G.; PETROWSKY, H.; KALDAS, F.M.; BUSUTTIL, R.W. The Evolution of Liver Transplantation During 3 Decades. Analysis of 5347 Consecutive Liver Transplants at a Single Center. **Ann Surg.**, v.258, p. 409-421, 2013.

ASHAM,E.H.; KASEB, A.; GHOBRIAL, R.M. Management of Hepatocellular Carcinoma. **Surg Clin N Am**, 93: 1423 – 1450, 2013.

ATAIDE, E.C.; MACHADO, R.R.; RIBEIRO, M.B.C.; MATTOSINHO, T.J.A.; ROMANI, F.A.; ESCANHONELA, C.A.F.; BOIN, I. Correlação do nível de alfa-feto proteína, índice de sobrevida e recidiva tumoral em pacientes submetidos a transplante hepático. **ABCD Arq Bras Cir Dig**, v. 24, n. 1, p. 43-47, 2011.

BASHIR, M.R.; GUPTA, R.T.; DAVENPORT, M.S.; ALLEN, B.C.; JAFFE, T.A.; HO, L.M.; BOLL, D.T.; MERKLE, E.M. hepatocellular carcinoma in a North American population: does hepatobiliary MR Imaging with Gd-EOB-DPTA improve sensitivity and confidence for diagnosis. **J. Magn. Reson. Imaging**, v.37, p.398–406, 2013..

BATH, O.F.; SCUDAMORE, C.H.; CARON, N.R.; BUCZKOWSKI. Ressection of hepatocellular carcinoma. In: OKUDA, K.; TABOR, E. **Liver Cancer**. New York: Churchill Livingstone 1997, p. 36: 511.

BERTINO, G.; NERI, S.; BRUNO, C.M.; ARDIRI, A.M.; CALVAGNO, G.S.; MALAGUARNERA, M.; TORO, A.; MALAGUARNERA, M.; CLEMENTI, S.; BERTINO, N.; DI CARLO, I. Diagnostic and prognostic value of alpha-fetoprotein, des-carboxy prothrombin and squamous cell carcinoma antigen immunoglobulin M complexes in hepatocellular carcinoma. **Minerva Med**, v.102, p. 363-371, 2011.

BHANGUI, P.; VIBERT, E.; MAJNO, P.; SALLOUM, C.; ANDREANI, P.; ZOCCATO, J.; ICHAI, P.; SALIBA, F.; ABAM, R.; CASTAING, D.; AZOULAY, D. Intention-to-treat analysis of liver transplantation for hepatocellular carcinoma: living versus deceased donor transplantation. **Hepatology**, v. 53, n. 5, p. 1570 – 1579, 2011.

BISMUTH, H.; MAJNO, P.E.; ADAM, R. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma **Semin Liver disease**. v. 19, p. 311 – 322, 1999.

BORZIO, M.; TRERÈ, D.; BORZIO, F.; FERRARI, A.R.; BRUNO, S.; RONCALLI, M.; COLLOREDO, G.; LEANDRO, G.; OLIVERI, F.; DERENZINI, M. Hepatocyte proliferation rate is a powerful parameter for predicting hepatocellular carcinoma development in liver cirrhosis. **Mol Pathol**, v. 51, n. 2, p. 96–101, 1998.

BRUIX, J.; SHERMAN, M. Management of hepatocellular carcinoma. AASLD practice guidelines. **Hepatology**, v.42, p. 1208-1236, 2005.

CALNE, R.Y.; WILLIAM, R. Liver transplantation in man. Observations on technique and organization in five cases. **Br Med J**, v. 4, p. 535 – 540, 1968

CARRILHO, F.J.; KIKUCHI, L.; BRANCO, F.; GONÇALVES, C.S.; DE MATTOS, A.A.; BRAZILIAN HCC STUDY GROUP. Clinical and epidemiological aspects of hepatocellular carcinoma in Brazil. **Clinics**, v. 65, n. 12, p. 1285-1290, 2010.

CASTROAGUDIM, J.F.; MOLINA - PÉREZ, E.; FERREIRO - IGLESIAS, R.; ABDULKADER, I.; OTERO - ANTÓN, E.; TOMÉ, S.; VARO - PÉREZ, E. Late recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation: is an active surveillance for recurrence needed?. **Transplant Proc**, v. 44, n. 6, p. 1565 – 1567, 2012

CESCON, M.; CUCCHETTI, A.; RAVAIOLI, M.; PINNA, A. D. Hepatocellular carcinoma locoregional therapies for patients in the waiting list. Impact on transplantability and recurrence rate. **J Hepatol**, v. 58, n. 3, p. 609-618, 2013.

CESCON, M.; RAVAIOLI, M.; GRAZI, G.L.; ERCOLANI, G.; CUCCHETTI, A.; BERTUZZO, V.; VETRONE, G.; DEL GAUDIO, M.; VIVARELLI, M.; D'ERRICO-GRIGIONI, A.; DAZZI, A.; DI GOIA, P.; LAURO, A.; PINNA, A.D. Prognostic Factors for Tumor Recurrence after a 12-Year, Single-Center Experience of Liver Transplantations in Patients with Hepatocellular Carcinoma. **J. Transplant**, p. 2-18, 2010.

CHAN, K.M.; CHOU, H.S.; WU, T.J.; LEE, C.F.; YU, M.C.; LEE, W.C. Characterization of hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation: Perioperative prognostic factors, patterns and outcome. **Asian Journal of Surgery**, v. 34, p. 128-134, 2011.

CHENG, A.L.; GUAN, Z.; CHEN, Z.; TSAO, C.J.; QIN, S.; KIM, J.S.; YANG, T.S.; TAK, W.Y.; PAN, H.; YU, S.; XU, J.; FANG, F.; ZOU, J.; LENTINI, G.; VOLIOTIS, D.; KANG, Y.K. Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma according to baseline status: subset analyses of the phase III Sorafenib Asia-Pacific trial. **Eur J Cancer**, v. 48, n. 10, p. 1452-1465, 2012.

CHILD, C.G.; TURCOTTE, J.G.. Surgery and portal hypertension. In: **The liver and portal hypertension**. Edited by CG Child. Philadelphia: Saunders: p. 50 – 64, 1964

CHO, Y. K.; KIN, J.K.; KIM, M.Y.; RHIM, H.; HAN, J.K. Systematic review of randomized trials for hepatocellular carcinoma treated with percutaneous ablation therapies. **Hepatology**, v. 49, p. 453-459, 2009.

CLATWORTHY, M.; WATSON, C.; ALLISON, M.; DARK, J. History of Transplantation. **In: CLATWORTHY, M.; WATSON, C. Transplantation at a Glance.** John Wiley & Sons 2012; 1: p.10 – 11.

CLAVIEN, P. A.; LESURTEL, M.; BOSSUYT, P. M.; GORES, G. J.; LANGER, B.; PERRIER, A. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report. **Lancet Oncol.**, v. 13, n. 1, p. 11-22, 2012.

COELHO, G. R.; VASCONCELOS, K. F.; VASCONCELOS J.B.; BARROS M.A.; COSTA P.E.; BORGES, G.C.; JÚNIOR J.T.; BRASIL I.R.; FILHO, D.H.; VIANA, C.F.; ROCHA,T.D.; MESQUITA, D.F.; GARCIA, J. H. P. Orthotopic liver transplantation for hepatocellular carcinoma: One Center's Experience in the Northeast of Brazil. **Trans proceed**, v. 41, p. 1740-1742, 2009.

DA COSTA, J. I. F.; PINHO, J. E. B.; LIMA, J. M. C.; ARRUDA, V.M. Massa Hepática. In: LIMA, J. M. C. **Gastroenterologia e Hepatologia: Sinais, Sintomas, Diagnóstico e Tratamento.** Fortaleza, edição UFC, 2010, p. 702 – 725.

DANILA, M.; SPOREA, I.; SIRLI, R.; POPESCU, A.; SENDOIU, M.; MARTIE, A. The role of contrast enhanced ultrasound (ceus) in the assessment of liver nodules in patients with cirrhosis. **Medical Ultrasonography**, v.12, p. 145 – 149, 2010.

DEMETRIS, A. J.; JAFFE, R.; STARZL, T.E. A review of adult and pediatric post-transplant liver pathology. **Pathol Annu.**, v. 22, p. 347-386, 1987.

EDMONDSON, H. A.; STEINER, P. E. Primary carcinoma of the liver: study of 100 cases among 48.900 necropsies. **Cancer**, v.8, p. 462 – 503, 1954.

EL-SERAG, H.B. Hepatocellular Carcinoma: Current Concepts. **N. Engl. J. Med.**, v. 365, p. 1118 - 1127, 2011.

FARASI, P.A.; DEPINHO, R.A. Hepatocellular carcinoma pathogenesis: from genes to environment. **Nat Rev Cancer**, v. 6, p. 674 – 687, 2006.

FATTOVICH, G.; STOFFOLINI, T.; ZAGNI, I.; DONATO F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. **Gastroenterology**, v. 127, 2004.Suppl 1:S35-S50

FERLAY, J.; SHIN, H.R.; BRAY, F.; FORMAN, D.; MATHERS, C.; PARKIN, D.M. Cancer incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base N° 10 GLOBOCAN 2008 v 1.2, Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. **Lancet Oncol**, 13: 607 – 615, 2012.

FONKALSRUD, E.W.; Ono, H.; SHAFEY, O.A.; Longmire, W.P. Orthotopic canine liver homotransplantations without vena caval interruption. **Surg Gynecol Obstet**, v. 125, p. 319 - 327,1967

FORNER, A.; REIG, M. E.; DE LOPE, C.R.; BRUIX, J. Current strategy for staging and treatment: The BCLC update and future prospects. **Semin Liver Dis**, v. 30, p. 61-74, 2010.

FUJIYAMA, S.; TANAKA, M.; MAEDA, S.; ASHIHARA, H.; HIRATA, R.; TOMITA, K. Tumor markers in early diagnosis, Follow-up and management of patients with hepatocellular carcinoma. **Oncology**, v. 62, p. 57-63, 2002. Suppl 1.

GARCIA, J.H.P.; VASCONCELOS, J.B.M.; BRASIL, I.R.C.; COSTA, P.E.G.; VIEIRA, R.P.G.; MORAES, M.O. Transplante de figado: resultados iniciais. **Rev Col Bras Cir**, v.32, p. 100-103, 2005.

GERMANI, G.; GURUSAMY, K.; GARCOVICH, M.; TOSO, C.; FEDE, G.; HEMMING, A.; SUCH, K.S.; Which Matters Most: Number of Tumors, Size of the Largest Tumor, or Total Tumor Volume?. **Liver Transpl**, v.17, n. 10, p. 58-66, 2011.

GOMES, M.A.; PRIOLLI, D.G.; TRALHÃO, J.G.; BOTELHO, M.F. Carcinoma Hepatocelular: epidemiologia, biologia, diagnóstico e terapias. **Rev Assoc Med Bras**, v. 59, n. 5, p. 514 – 524, 2013.

GONÇALVES, C. S.; PEREIRA, F. E. L.; ZAGO – GOMES, M. P. In: KALIL, A.; COELHO, J.; STRAUSS, E. **Fígado e Vias Biliares: Clínica e Cirurgia**. Rio de Janeiro: Editora Revinter, 2001, p. 424 – 427.

GORDON-WEEKS, A. N.; SNAITH, A.; PETRINIC, T.; FRIEND, P.J.; BURLS, A.; SILVA, M.A. Systematic review of outcome downstaging hepatocellular cancer before liver transplantation in patients outside the Milan criteria. **Br J Surg**, v. 98, n. 9, p.1201-1208, 2011.

GRAHAM, J.A.; NEWMAN, D.A.; SMIRNIOTOPOLOUS, J.; SHETTY, K.; SLIDELL, M.B.; JOHNSON L.B. Transplantation for Hepatocellular Carcinoma in younger patients has an equivocal survival advantage as compared with resection. **Transplantation Proceedings**, v.45, p. 265-271, 2013.

HOLLEBECQUE, A.; DECAENS, T.; BOLESZLAWSKI, E.; MATHURIN, P.; DOVOUX, C.; PRUTOV, F.R.; DHARANCY,S. Natural history and therapeutic management of recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation. **Gastroenterol Clin Biol.**, v.33, p. 361-69, 2009.

HSUEH, K.C.; FAN, H.L.; CHEN, T.W.; CHAN, D.C.; YU, J.C.; TSOU, S.S.; CHANG, T.M.; HSIEH, C.B. Management of spontaneously ruptured hepatocellular carcinoma and hemoperitoneum manifested as acute abdomen in the emergency room. **World J Surg.**, v.36, n. 11, p. 2670-2676, 2012.

IKEDA, K.; SAITHO, S.; KOIDA, I.; ARASE, Y.; TSUBOTA, A.; CHAYAMA K.; KUMADA H.; KAWANISHI M. A multivariate analysis of risk factors for hepatocellular carcinogenesis: a prospective observation of 795 patients with viral and alcoholic cirrhosis. **Hepatology**, v. 18, p. 47-53, 1993.

IWATSUKI, S.; STARZL, T.E.; SHEAHAN, D.G.; YOKOYAMA, I.; DEMETRIS, A.J.; TODO, S.; TZAKIS, A.G.; VAN THIEL, D.H.; CARR, B.; SELBY, R. Hepatic resection versus transplant for hepatocellular carcinoma. **Ann Surg**, v. 214, p. 221-229, 1991.

ISLAND, E.R.; POMPOSELLI, J.; POMFRET, E.A.; GORDON, F.D.; LEWIS, W.D.; JENKINS, R.L. Twenty – Year Experience with Liver Transplantation for Hepatocellular carcinoma. **Arch. Surg.**, v.140, p. 353-358, 2005.

JELIC, S.; SOTIROPOULUS, G.C. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. **Ann Oncol.**, v.21, p. 59-64, 2010.

JONAS, S.; BECHSTEIN, W.O.; STEINMULLER, T.; HERMANN, M.; RADKE, C.; BERG, T.; SETTMACHER, U.; NEUHAUS, P. Vascular invasion and histopathologic grading determine outcome after liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. **Hepatology**, v. 33, p. 1080-1086, 2001.

KEW, M. C. Clinical and no imaging diagnosis of hepatocellular carcinoma. In: OKUDA, K.; TABOR, E. **Liver Cancer**. New York: Churchill Livingstone 1997; 20: p. 315.

KNETEMAN, N.; LIVRAGHI, T.; MADOFF, D.; SANTIBAÑEZ, E.; KEW M. Tools for monitoring patients with hepatocellular carcinoma on the waiting list and after liver transplantation. **Liver Transpl**, v. 17, p. 117-27, 2011. Suppl 2.

KORNBERG, A.; FREESMEYER, M.; BARTHEL, E.; JANDT, K.; KATENKAMP, K.; STEENBECK, J.; SAPPLER, A.; HABRECHT, O.; GOTTSCHILD, D.; SETTMACHER, U. 18F-FDG-uptake of hepatocellular carcinoma on PET predicts microvascular tumor invasion in liver transplant patients. **Am J Transplant**, v. 9, p. 592-600, 2009.

LAI, Q.; AVOLIO, A.W.; GRAZIADEI, I.; OTTO, G.; ROSSI, M.; TISONE, G.; GOFFETTE, P.; VOGEL, W.; PITTON, M. B.; LERUT, J. Alpha-fetoprotein and modified response evaluation criteria in Solid Tumors progression after locoregional therapy as predictors of hepatocellular cancer recurrence and death after transplantation. **Liver Transpl**, v. 19, p. 1108-1118, 2013.

LESURTEL, M.; CLAVIEN, P. A. 2010 International Consensus Conference on Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: Texts of Experts. **Liver Transpl**, v.17, p. 1-5, 2011.

LIVRAGHI, T. Ethanol injection for the treatment of hepatocellular carcinoma. In: OKUDA, K.; TABOR, E. **Liver Cancer**. New York: Churchill Livingstone, 1997, p. 35- 497.

LLOVET, J.M.; BEAUGRAND, M. Hepatocellular carcinoma: present status and future prospects. **J hepatol**, v. 38, p. 136 – 149, 2003.

LLOVET, J.M.; BRUIX, J. Novel advancements in the management of hepatocellular carcinoma. **J Hepatol**, p.30-37, 2008. Suppl 1.

LLOVET, J. M.; CHEN, Y.; WURMBACH, E.; ROAYAIE, S.; FIEL, M.I.; SCHWARTZ, M.; THUNG, S.N.; KHITROV, G.; ZHANG, W.; VILLANUEVA, A.; BATTISTON, C.; MAZZAFERRO, V.; BRUIX, J.; WAXMAN S.; FRIEDMAN, S.L. A molecular signature to discriminate dysplastic nodules from early hepatocellular carcinoma in HCV cirrhosis. **Gastroenterology**, v.131, n.6, p.1758 -1767, 2006.

LLOVET, J. M.; BRUIX J.; FUSTER, J.; CASTELLS, A.; GARCIA-VALDECASAS, J.C.; GRANDE, L.; FRANCA, A.; BRÚ, C.; NAVASA, M.; AYUSO, M.C.; SOLÉ, M.; REAL, M.I.; VILANA, R.; RIMOLA, A.; VISA, J.; RODÉS, J. Liver transplantation for small hepatocellular carcinoma: Tumor – node – metastasis classification does not have prognostic power. **Hepatology**, v. 27, p. 1572-1577, 1998.

LLOVET, J. M.; SCHWARTZ, M.; MAZZAFERRO, V. Resection and liver transplantation for hepatocellular carcinoma. **Semin Liver Dis**, v. 25, p. 181-200, 2005.

LLOVET, J.M.; RICCI, S.; MAZZAFERRO, V.; HILGARD, P.; GANE, E.; BLANC, J.F.; de OLIVEIRA, A.C.; SANTORO, A.; RAOUL, J.L.; FORNER, A.; SCHWARTZ, M.; PORTA, C.; ZEUZEM, S.; BOLONDI, L.; GRETEN, T.F.; GALLE, P.R.; SEITZ, J.F.; BORBATH, I.; HÄUSSINGER, D.; GIANNARIS, T.; SHAN, M.; MOSCOVICI, M.; VOLIOTIS, D.; BRUIX, J.; SHARP INVESTIGATORS STUDU GROUP. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. **N. Engl.J.Med.**, v. 359, n.4, p. 378-390, 2008.

LUCEY, M.R.; BROWN, K.A.; EVERSON, G.T.; FUNG, J.J.; GISH, R.; KEEFE, E.B.; KNETEMAN, N.M.; LAKE, J.R.; MARTIN, P.; SCHIFMAN, M.L.; SO, S.K.; WIESNER, R.H. Minimal criteria for placement of adults on the liver transplant waiting list: a report of a national conference organized by the American Society of Transplant Physicians and American Association for the Study of liver Diseases. **Liver Transpl Surg**, v 3, p. 628 – 637, 1997.

MAGGS, J.R.; SUDDLE, A.R.; ALUVIHARE, V.; HENEGHAN, M.A. Systematic review: the role of liver transplantation in the management of hepatocellular carcinoma. **Aliment Pharmacol Ther.**, v. 35, p. 1113-1134, 2012.

MAZZAFERRO, V.; LLOVET, J.M.; MICELI, R.; BHOORI, S.; SCHIAVO, M.; MARIANI, L.; CAMERINI, T.; ROAYAIE, S.; SCHWARTZ, M.E.; GRAZI, G.L.; ADAM, R.; NEUHAUS, P.; SALLIZZONI, M.; BRUIX, J.; FORNER, A.; DE CARLIS, L.; CILLO, U.; BURROUGHS, A.K.; TROISI, R.; ROSSI, M.; GERUNDA, G.E.; LERUT, J.; BELGHITI, J.; BOIN, I.; GUGENHEEIM, J.; ROCHLING, F.; VAN HOEK, B.; MAJNO, P. Metroticket Investigator Study Group: Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. **Lancet Oncol.**, v. 10, p. 35-43, 2009.

MAZZAFERRO, V.; REGALIA, E.; DOCI, R.; ANDREOLA, S.; PULVIRENT, A.; BOZETTI, F.; MONTALTO, F.; AMMATUNA, M.; MORABIT, A.; GENNARI, L. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. **N Engl J Med.**, v.334, p. 693-699, 1996.

MELLOUL, E.; LESURTEL, M.; CARR, B.I.; CLAVIEN, P.A. Developments in liver transplantation for hepatocellular carcinoma. **Semin Oncol.**, 39, n. 4, p. 510 – 521, 2012.

NAKASHIMA, T.; KOJIRO, M. Pathologic characteristic of hepatocellular carcinoma. **Semin Liv Dis.**, v.6, p. 259-266, 1986.

NISSEN, N.N.; MENON, V.; BRESEE, C.; TRAN, T.T.; ANNAMALAI, A.; POORDAD, F.; FAIR, J.H.; KLEIN, A.S.; BOLAND, B.; COLQUHOUN, S.D. Recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplant: identifying the high-risk patient. **HBP (Oxford)**, v.13, n. 9, p. 626 – 632, 2011.

OTO, A.; TAMM, E.P.; SZKLARUK, J. Multidetector row CT of the liver. **Radiol. Clin. N.Am.**, v.43, p. 827-848, 2005.

RAVAIOLI, M.; GRAZI, G.L.; PISCAGLIA, F.; TREVISANI, F.; CESCONE, M.; ERCOLANI, G.; VAVARELLI, M.; GOLFIERI, R.; D'ERRICO GRIGIONI, A.; PANZINI, I.; MORELLI, C.; BERNARDI, M.; BOLONDI, L.; PINNA, A.D. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: results of down-staging in patients initially outside the Milan selection criteria. **Am J Transplant.**, v. 8, p. 2547-57, 2008.

RIMOLA, J.; FORNER, A.; TREMOSINI, S.; REIG, M.; VILANA, R.; BIANCHI, L.; RODRIGUEZ-LOPE, C.; SOLÉ, M.; AYUSO, C.; BRUIX, J. Non-invasive diagnosis of hepatocellular carcinoma < 2,0cm in cirrhosis. Diagnostic accuracy assessing fat, capsule and signal intensity at dynamic MRI. **Journal of Hepatology**, v.56, n. 6, p.1317-1323, 2012.

ROAYAIE, S.; SCHWARTZ, J.D.; SUNG, M.W.; EMRE, S.H.; MILLAER, C.M.; GONDOLESI, G.E.; KRIEGER, N.R.; SCHWARTZ, M.E. Recurrence of Hepatocellular Carcinoma After Liver Transplant: Patterns and Prognosis. **Liver Transpl**, v.10, n. 4, p. 534-540, 2004.

SALEM, R.; LEWANDOWSKI, R.J.; MULCAHY, M.F.; RIAZ, A.; RYU, R.K.; IBRAHIM, S.; ATASSI, B.; BARKER, T.; GATES, V.; MILLER, F.H.; SATO, K.T.; WANG, E.; GUPTA, R.; BENSON, A.B.; NEWMAN, S.B.; OMAN, R.A.; ABECASSIS, M.; KULIK, L. Radioembolization for hepatocellular carcinoma using Yttrium-90 microspheres: a comprehensive report of long term outcomes. **Gastroenterology**, v.138, p. 52-64, 2010.

SCHLITT, H. J.; SCHNITZBAUER, A. A. Hepatocellular carcinoma: agents and concepts for preventing recurrence after curative treatment. **Liver Transpl.**, v. 17, p. 10-12, 2011.

SEMELKA, R.C.; MARTIN, R.C.; BALCI, N.C. Magnetic resonance imaging of the liver: how I do it. **J. Gastroenterol. Hepatol.**, v. 21, p. 632-637, 2006.

SILVA, M. A.; HEGAB, B.; HYDE, C.; GUO, B.; BUCKCELS, J. A.; MIRZA, D. F. Needle track seeding following biopsy of liver lesions in the diagnosis of hepatocellular cancer: a systematic review and meta – analysis. **Gut.**, v.57, p. 1592-1596, 2008.

SOEJIMA, Y.; TAKETOMI, A.; YOSHIZUMI, T.; UCHIVAMA, H.; AISHIMA, S.; TERASHI, T.; SHIMADA, M.; MAEHARA, Y. Extended indication for living donor liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma. **Transplantation**, v.83, p. 893-899, 2007.

STARZL, T.E.; MARCHIORO, T.L.; VON KAULLA, K.N.; HERMANN, G.; BRITAIN, R.S.; WADDELL, W.R. M.D. Hemotransplantation of the liver in humans. **Surg Gynecol Obstet.**, v. 117, p. 659–676, 1963.

TAKAYASU, K.; ARII, S.; IKAI, I.; OMATA, M.; OKITA, K.; ICHIDA, T.; MATSUYAMA, Y.; KAKANUMA, Y.; KOJIRO, M.; MAKUUCHI, M.; YAMAOKA, Y.; LIVER CANCER STUOD GROUP OF JAPAN. Prospective cohort study of trans arterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma in 8510 patients. **Gastroenterology**, v.131, n. 2, p. 461-469, 2006.

TAOULI, B.; KRINSKY, G.A. Diagnostic imaging of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis before liver transplantation. **Liver Transpl**, v.12, p. 1-7, 2006.

THEISE, N.D. Macroregenerative (dysplastic) nodules and hepatocarcinogenesis: theoretical and clinical considerations. **Sem Liver Dis**, v. 15, p. 360–371, 1995.

TINKLE, C.L.; HASS-KOGAN, D. Hepatocellular carcinoma: natural history, current management, and emerging tools, A Review. **Biologics: Targets and Therapy**, v. 6, p. 207-219, 2012.

TORZILI, G.; MINAGAWA, M.; TAKAYAMA, T.; INOUE, K.; HUI, A.M.; KUBOTA, K.; OHTOMO, K.; MAKUUCHI, M. Accurate preoperative evaluation of liver mass lesion without fine – needle biopsy. **Hepatology**, v.30, p.889-893, 1999.

TOSO, C.; ASTHANA, S.; BIGAM, D.L.; SHAPIRO, A. M.; KNETEMAN, N. M. Reassessing selection criteria prior to liver transplantation for hepatocellular carcinoma utilizing the Scientific Registry of Transplant Recipients database. **Hepatology**, v. 49, p. 832-838, 2009.

TOSO, C.; CADER, S.; MENTHA-DUGERDIL, A.; MEEBERG, G.; MAJNO, P.; MORARD, I.; GIOSTRA, E.; BERNEY, T.; MOREL, P.; MENTHA, G.; KNETEMAN, N.M.. Factors predicting survival after post-transplant hepatocellular carcinoma recurrence. **J Hepatobiliary Pancreat Sci**, v.20, p. 342-347, 2013.

TSAI, J. F.; JENG, J. E.; HO, M. S.; CHANG W.Y.; HSIEH M.Y.; LIN Z.Y.; TSAI J.H. Effect of hepatitis C and B virus infection on risk of hepatocellular carcinoma a prospective study. **Br J Cancer**, v.75, p. 968-974, 1997.

TZAKIS, A.G.; TODO, S.; STARZL, T.E. Orthotopic liver transplantation with preservation of the inferior vena cava. **Ann Surg**, v. 210, p. 649 -653, 1989.

VARELA, M.; SANCHEZ, W.; BRUIX, J.; GORES, G.J. Hepatocellular carcinoma in the setting of liver transplantation. **Liver Transpl.**, v. 12, p. 1028, 2006.

WANG, Y.; SPEEG, K. V.; WASHBURN, W. K.; HALFF, G. Sirolimus plus sorafenib in treating HCC recurrence after liver transplantation: A case report. **World J Gastroenterol.**, v. 16, n. 43, p. 5518-5522, 2010.

YAO, F.Y.; FERRELL, L.; BASS, N.M.; WATSON, J.J.; BACCHETTI, P.; VENOOK, A.; ASCHER, N.L.; ROBERTS, J.P. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. **Hepatology**, v. 33, p. 1394-1403, 2001.

YAO, F.Y.; KERLAN, R. K.; HIROSE, R.; DAVERN, T.J.; BASS, N.M.; FENG, S.; PETERS, M.; TERRAUL, N.; FREISE, C.E.; ASCHER N.L.; ROBERTS, J.P. Excellent outcome following down-staging of hepatocellular carcinoma prior to liver transplantation: an intention-to-treat analysis. **Hepatology**, v. 48, p. 819 – 827 , 2008.

YU, L.; DAI, Z.; WANG, Z.; FAN, J.; ZHOU, J. Prognostic indicators for tumor recurrence after liver transplantation in hepatocellular carcinoma and related molecular target therapy. **Oncology**, v. 8, 116 – 122, 2011. Suppl.1.

ZIMMERMAN; M.A.; GHOBRIAL, R.M.; TONG, M.J.; HIATT, J.R.; CAMERON, A.M.; HONG, J.; BUSUTTIL, R.W. Recurrence of hepatocellular carcinoma following liver transplantation: a review of preoperative and postoperative prognostic indicators. **Arch Surg.**, v. 143, p. 182-188, 2008.

## 8 – ANEXOS

## Anexo A

## Classificação de Child-Turcotte-Pugh

<b>Crêterios avaliados / pontos</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
Albumina (g/dl)	>3,5	3,5 – 2,8	<2,8
Bilirubina (mg/dl)	<2	2 – 3	>3
CEP e CBP	<4	4 - 10	>10
Tempo de protrombina (seg)	>50%	50 - 30%	<30%
INR	<1,7	1,7 – 2,3	>2,3
Encefalopatia hepática	sem	1 ou 2	3 ou 4
Ascite	ausente	Leve ou controlada	Moderada ou tensa

**Child A: 5 – 6 pontos / Child B: 7 – 9 pontos / Child C: 10 – 15 pontos**

- CBP = Cirrose biliar primária
- CEP = Colangite esclerosante primária

**Anexo B**

**Classificação do BCLC (Barcelona-Clínic Liver Cancer Group)**

<b>Estádio</b>	<b>PST</b>	<b>Estádio Tumoral</b>	<b>OKUDA</b>	<b>Hipertensão Portal</b>	<b>BT</b>	<b>Child-Pugh</b>
<b>A</b>	<b>A1</b>	<b>0</b>	<b>Único</b>	<b>1</b>	<b>NÃO</b>	<b>Normal</b>
	<b>A2</b>	<b>0</b>	<b>Único</b>	<b>1</b>	<b>SIM</b>	<b>Normal</b>
	<b>A3</b>	<b>0</b>	<b>Único</b>	<b>1</b>	<b>SIM</b>	<b>Alterada</b>
	<b>A4</b>	<b>0</b>	<b>3 &lt; 3 cm</b>	<b>1-2</b>		<b>A - B</b>
<b>B</b>	<b>0</b>	<b>&gt; 5 cm</b> <b>Multinodular</b>	<b>1-2</b>			<b>A - B</b>
<b>C</b>	<b>1-2</b>	<b>Invasão</b> <b>Vascular e/ou</b> <b>Metástase</b>	<b>1-2</b>			<b>A - B</b>
<b>D</b>	<b>3-4</b>	<b>Qualquer</b> <b>Estádio</b>	<b>3</b>			<b>C</b>

**PST: Performance Status Test**

**BT: Bilirrubina total**

**Anexo C****Escala de Performance da OMS.**

0	Sem evidência clínica de doença. O paciente desenvolve suas atividades normais, sem limitações.
1	O paciente é sintomático, porém ainda com capacidade de trabalhar e realizar suas atividades diárias.
2	O paciente não pode trabalhar, mas consegue ter autonomia. Está restrito ao leito < 50% do tempo diurno.
3	O paciente requer atenção considerável e freqüente assistência médica. Está > 50% do tempo diurno restrito ao leito.
4	Incapacitação grave. Paciente acamado.

## Anexo D

### Classificação TNM para o Carcinoma hepatocelular

<b>Classificação</b>	<b>Definição</b>
<b>T1</b>	<b>Tumor solitário sem invasão vascular</b>
<b>T2</b>	<b>Tumor solitário com invasão vascular; ou tumores múltiplos nenhum &gt; 5 cm no maior diâmetro;</b>
<b>T3</b>	<b>Tumores múltiplos &gt; 5 cm no maior diâmetro; ou tumor envolvendo grande ramo portal ou veia(s) hepática(s);</b>
<b>T4</b>	<b>Tumor(es) com invasão direta de órgãos adjacentes, com exceção da vesícula biliar, ou com perfuração do peritônio visceral.</b>
<b>ESTÁDIOS DA CLASSIFICAÇÃO TNM</b>	
<b>I</b>	<b>T1 / N0 / M0</b>
<b>II</b>	<b>T2 / N0 / M0</b>
<b>III A</b>	<b>T3 / N0 / M0</b>
<b>III B</b>	<b>T4 / N0 / M0</b>
<b>IIIC</b>	<b>Qualquer T / N1 / M0</b>
<b>IV</b>	<b>Qualquer T / Qualquer N / M1</b>

## Anexo E

## Classificação CLIP ( Cancer of the Liver Italian Program)

<b>Variável</b>	<b>Pontos</b>
<b>CHILD-PUGH</b>	
A	0
B	1
C	2
<b>MORFOLOGIA TUMORAL</b>	
Uninodular e extensão < 50%	0
Multinodular e extensão $\leq$ 50%	1
Difuso (massive) ou extensão > 50%	2
<b>ALFA-FETOPROTEÍNA (ng/dL)</b>	
< 400	0
$\geq$ 400	1
<b>TROMBOSE DA VEIA PORTA</b>	
NÃO	0
SIM	1

**CLIP: 0 a 6 pontos**

## Anexo F

### Classificação de Okuda

	<b>NEGATIVO</b>	<b>POSITIVO</b>
Tamanho tumoral	< 50% do fígado	> 50% do fígado
Ascite	Ausente	Presente
Albumina sérica (g/dl)	>3	<3
Bilirrubina (mg/dl)	<3	>3

Okuda I: nenhum dos fatores positivos

Okuda II: 1 ou 2 fatores positivos

Okuda III: 3 ou 4 fatores positivos



HUWC/UFC  
Comitê de Ética em Pesquisa  
Cód CEP- 093.09.10

UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ  
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO WALTER CANTÍDIO  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Rua Capitão Francisco Pedro, 1290 – Rodolfo Teófilo – 60.430-370 – Fortaleza-CE  
FONE: (85) 3366-8589 / 3366-8613 E-MAIL: [cephuwc@huwc.ufc.br](mailto:cephuwc@huwc.ufc.br)

Protocolo nº: 093.09.10

Pesquisador(a) Responsável: Paulo Everton Garcia Costa

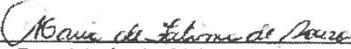
Departamento / Serviço:

Título do Projeto: **“Transplante hepático como tratamento para o hepatocarcinoma. Estudo comparativo entre os períodos pré-meld e pós-meld em um centro de transplante hepático do nordeste do Brasil”**

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Walter Cantídio analisou, na reunião do dia 27/09/10, o projeto de pesquisa supracitado e, baseando-se nas normas que regulamentam a pesquisa em seres humanos, do Conselho Nacional de Saúde (Resoluções CNS 196/96, 251/97, 292/99, 303/00, 304/00, 347/05, 346/05), resolveu classificá-lo como: **APROVADO**.

Salientamos a necessidade de apresentação de relatório ao CEP-HUWC da pesquisa dentro de 12 meses (data prevista: 27/09/11).

Fortaleza, 30 de setembro de 2010.

  
Dra. Maria de Fátima de Souza  
Coordenadora do CEP - HUWC



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ  
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO WALTER CANTÍDIO  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA**

Rua Capitão Francisco Pedro, 1290 – Rodolfo Teófilo – 60.430-370 – Fortaleza-CE  
FONE: (85) 3366-8589 / 3366-8613 E-MAIL: [cep@huwc.ufc.br](mailto:cep@huwc.ufc.br)

---

Protocolo nº: 093.09.10

Pesquisador(a) Responsável: Paulo Everton Garcia Costa

Departamento / Serviço:

**Título do Projeto: “Análise dos fatores de risco para recorrência do carcinoma hepatocelular após a realização de transplante hepático.”**

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Walter Cantídio aprovou, na reunião do dia 23/09/13, a Carta solicitando mudança do título do projeto acima epigrafado.

Fortaleza, 26 de setembro de 2013.

  
Dra. Maria de Fátima de Souza  
Coordenadora do CEP - HUWC

RE: BRAZIL13-1 Accepted for publication

De: Bernadette Johnson  
 Para: [pegcosta@uol.com.br](mailto:pegcosta@uol.com.br)  
 Assunto: RE: BRAZIL13-1 Accepted for publication  
 Data: 07/11/2013 22:15

RE: BRAZIL13-1 Accepted for publication

Dear Dr. Garcia Costa

Thank you for submitting your manuscript to Transplantation Proceedings in conjunction with the 2013 ABTO meeting. Your manuscript has been reviewed and you will be pleased to know it has been accepted for publication and will appear with the proceedings of this meeting in a future 2014 issue of the journal. Your page proofs will be sent to you by Elsevier in the coming months once we determine the exact issue placement for the proceedings of ABTO 2013.

Your manuscript is:

		J.B.M. Vasconcelos1, G.R. Coelho1, M.A.P. Barros 1, B.A.F. Neto 1, D.S.R. Pinto1, J.T.V. Júnior2, F.G.S. Correia3, J.H.P. Garcia	TEN-YEAR EXPERIENCE WITH LIVER TRANSPLANTATION FOR HEPATOCELLULAR CARCINOMA IN A FEDERAL UNIVERSITY HOSPITAL IN THE NORTHEAST OF BRAZIL
1	BRAZIL13	Paulo Everton Garcia Costa <a href="mailto:pegcosta@uol.com.br">pegcosta@uol.com.br</a>	

Please remember that page charges are based on the typed submitted page (not on the printed page) and are invoiced at US\$99.95 per page. Each Table and each Figure counts as one manuscript page each.

Your manuscript contained 9 pages of text, 4 Tables and 1 Figures for a total of 14 billable manuscript pages.

Bernadette Johnson  
 Managing Editor  
 Transplantation Proceedings

⚠ Lembre-se: sua senha de acesso no UOL Mail é secreta; não a informe a ninguém.  
 O UOL Mail jamais solicitará sua senha por e-mail ou por telefone. Trocar senha.

## 9 – APÊNDICE

**Apêndice 1 – Dados relativos às características dos 19 pacientes submetidos a transplante hepático por carcinoma hepatocelular, no período anterior à implantação do escore MELD no Brasil.**

Caso	Idade	Sexo	Origen	Sangu	Etiologia	Alfafet	Child
caso 1	65	F	CE	A	VÍRUS C	49,8	A
caso 2	52	M	CE	O	VHC + OH	34,3	C
caso 3	60	F	DF	A	CRIPTOGEN	32,1	C
caso 4	69	M	CE	B	OH	7,33	B
caso 5	65	M	CE	B	CRIPTOGEN	5,7	A
caso 6	64	M	PA	O	VHC + OH	11	C
caso 7	53	M	AC	A	VÍRUS C	1,87	C
caso 8	46	M	PI	O	VÍRUS C	110,4	C
caso 9	59	M	CE	A	VÍRUS C	0,09	A
caso 10	66	M	MA	AB	VÍRUS C	285	A
caso 11	55	M	CE	O	VÍRUS C	4,27	B
caso 12	53	M	AC	O	VHB	7,5	B
caso 13	59	M	CE	B	VHC + OH	8,48	B
caso 14	51	M	CE	O	VHC + OH	40,15	B
caso 15	65	M	CE	O	OH	10,07	B
caso 16	58	M	CE	O	VHC + OH	9,28	B
caso 17	63	M	RN	O	VÍRUS C	5	C
caso 18	58	F	CE	B	VÍRUS C	6,38	A
caso 19	46	F	CE	A	VHB	28,7	B

**Apêndice 2 – Dados relativos às características dos 121 pacientes submetidos a transplante hepático por carcinoma hepatocelular após a implantação do escore MELD no Brasil**

\* Escore MELD corrigido

Caso	Idade	Sexo	Origen	Sangu	Etiologia	Alfafet	Child	MELD
caso 20	55	M	CE	O	OH	5,16	B	16
caso 21	52	M	CE	O	VÍRUS C	3,74	C	37
caso 22	61	M	RJ	O	VÍRUS C	8,1	C	17
caso 23	59	M	PI	A	VHC + OH	16,5	B	20*
caso 24	55	M	MA	O	VÍRUS C	1201	B	9
caso 25	56	M	BA	O	VÍRUS C	746	B	9
caso 26	61	F	MA	O	VÍRUS C	217	C	19
caso 27	56	M	CE	O	VÍRUS C	17,3	C	20*
caso 28	59	F	CE	A	VÍRUS C	21,96	A	20*
caso 29	65	M	DF	O	HEMOCROM	3,5	A	10
caso 30	61	M	CE	A	VHB	350	B	20*
caso 31	57	M	CE	AB	OH	277	C	23
caso 32	42	M	AM	O	VHB + D	679,5	B	29*
caso 33	58	M	CE	A	VÍRUS C	9,45	C	20*
caso 34	66	M	MA	O	VÍRUS C	72,91	A	20*
caso 35	50	M	CE	A	VÍRUS C	29,28	A	20*
caso 36	54	M	CE	A	OH	1,9	B	24*
caso 37	69	M	CE	O	VHB	12,38	B	20*
caso 38	54	M	CE	O	OH	2,93	A	12
caso 39	54	M	RN	A	VÍRUS C	25,5	A	20*
caso 40	57	M	CE	O	OH	11,39	B	20*
caso 41	55	M	PI	AB	VHB	7,69	A	20*
caso 42	59	M	MA	A	VÍRUS C	54,2	B	24*
caso 43	47	M	DF	O	VÍRUS C	2901	B	20*
caso 44	61	M	RN	A	VÍRUS C	3,17	B	29*
caso 45	59	M	CE	O	CRIPTOGEN	19,78	C	18
caso 46	61	M	CE	B	VÍRUS C	117,8	A	24*
caso 47	27	M	AM	A	VHB + D	51,25	B	24*
caso 48	51	F	MA	A	VÍRUS C	23,22	B	13
caso 49	65	M	CE	A	OH	4,39	B	14
caso 50	65	M	CE	O	VHB	1508	B	13

Caso	Idade	Sexo	Origen	Sangu	Etiologia	Alfafet	Child	MELD
caso 51	57	M	CE	A	OH	2,4	B	20*
caso 52	45	F	RR	O	VÍRUS C	2,24	B	12
caso 53	58	M	MA	B	VÍRUS C	5,1	A	7
caso 54	66	M	MA	A	VHC + OH	841	B	15
caso 55	48	F	RN	O	CBP	215	B	20*
caso 56	62	M	CE	A	VÍRUS C	6,6	A	11
caso 57	52	M	CE	O	VÍRUS C	21,91	A	20*
caso 58	60	M	RN	A	VÍRUS C	5,54	C	11
caso 59	59	F	CE	O	VÍRUS C	10,29	C	20*
caso 60	49	M	CE	O	OH	17,89	B	20*
caso 61	59	F	MA	A	CRIPTOGEN	9,9	B	13
caso 62	52	M	PI	A	VHB	3,43	B	20*
caso 63	68	M	MA	O	VÍRUS C	4,9	A	8
caso 64	32	F	AM	O	VHB + D	9,43	B	20*
caso 65	33	M	AM	A	VHB	1,34	B	16
caso 66	69	M	CE	A	VHB	1,68	B	8
caso 67	58	M	RN	O	VÍRUS C	5,4	B	9
caso 68	57	M	PI	A	CRIPTOGEN	15,2	B	19
caso 69	55	M	CE	A	VÍRUS C	43,03	A	8
caso 70	54	M	AM	O	VHB + D+ OH	17,2	B	20*
caso 71	60	M	RN	O	VÍRUS C	32,8	A	11
caso 72	61	M	CE	A	VÍRUS C	185	C	17
caso 73	52	M	RN	A	VHC + OH	13,7	B	14
caso 74	62	M	PI	O	OH	817	C	24*
caso 75	66	M	CE	O	OH	7,21	A	20*
caso 76	55	M	CE	A	VHB + OH	72,56	C	24*
caso 77	51	M	CE	A	VÍRUS C	31,6	B	20*
caso 78	52	M	AM	A	VHB	402	A	24*
caso 79	41	M	AM	B	VHB + D	11,93	B	24*
caso 80	61	M	AM	A	VÍRUS C	5,2	B	22
caso 81	56	M	RN	A	VÍRUS C	20,5	A	20*
caso 82	43	M	MA	O	VÍRUS C	18,1	A	10
caso 83	49	M	MA	A	VÍRUS C	355	B	8
caso 84	57	M	CE	B	VÍRUS C	33,8	B	13
caso 85	50	M	MA	A	VÍRUS C	13,5	A	6
caso 86	67	M	CE	O	VÍRUS C	7,62	B	15
caso 87	59	M	MA	O	VÍRUS C	16,71	B	29*
caso 88	65	M	CE	A	VÍRUS C	9425	A	18
caso 89	58	M	MA	B	VÍRUS C	4,16	A	20*
caso 90	41	M	TO	A	VHB	4,9	B	22

\* Escore MELD corrigido

Caso	Idade	Sexo	Origen	Sangu	Etiologia	Alfafetc	Child	MELD
caso 91	59	F	CE	A	VÍRUS C	41,2	B	16
caso 92	48	M	CE	A	VÍRUS C	4,65	C	23
caso 93	69	F	CE	O	VÍRUS C	13,46	B	19
caso 94	66	M	CE	O	OH	2,25	B	17
caso 95	22	F	AM	O	VHB + D	13,9	B	19
caso 96	53	M	AM	A	VHB	6,9	C	20
caso 97	68	M	CE	B	CRIPTOGEN	2,86	B	14
caso 98	60	M	PI	O	VHC + OH	5,57	B	15
caso 99	59	M	CE	A	OH	4,46	B	17
caso 100	67	M	CE	A	OH	40,2	B	14
caso 101	67	F	CE	O	CRIPTOGEN	4,28	B	16
caso 102	52	M	PA	O	OH	2,35	C	18
caso 103	29	F	AM	A	VHB + D	476	B	19
caso 104	59	M	CE	A	HEMOCROM	15,8	B	16
caso 105	58	M	RN	O	VÍRUS C	12,6	A	9
caso 106	62	M	PI	O	OH	5,28	B	18
caso 107	54	M	PA	O	VHB	701	B	8
caso 108	67	M	CE	B	OH	3,65	B	11
caso 109	45	M	CE	O	VHC + OH	258	B	15
caso 110	66	M	PA	A	VÍRUS C	323	C	16
caso 111	60	M	MA	O	VÍRUS C	11,7	B	15
caso 112	57	F	PA	A	VÍRUS C	38,1	B	14
caso 113	62	M	PI	O	HEMOCROM	9,4	C	17
caso 114	63	M	CE	A	OH	12,84	C	19
caso 115	66	F	PA	O	VÍRUS C	3,82	A	9
caso 116	40	F	AM	O	VHB	4,9	B	10
caso 117	64	M	AM	A	VHC + OH	6,2	B	12
caso 118	64	F	AM	O	VÍRUS C	32,48	B	12
caso 119	61	M	RN	B	OH	8,49	A	9
caso 120	69	M	PA	O	VÍRUS C	20,3	A	20*
caso 121	60	M	SP	A	VÍRUS C	8,4	A	8
caso 122	59	M	RN	O	VÍRUS C	5,77	B	20*
caso 123	68	M	CE	A	CRIPTOGEN	7,3	A	13
caso 124	48	M	AM	O	CRIPTOGEN	4,63	B	18
caso 125	67	M	PI	A	VÍRUS C	9,08	B	14
caso 126	59	M	RN	A	OH	18,52	A	13
caso 127	48	M	AM	O	VHB + D	93	A	11
caso 128	61	M	PA	A	VÍRUS C	6,76	B	21
caso 129	64	M	CE	A	OH	79	B	20*
caso 130	30	M	CE	O	VHB + VHC	15,6	C	12
caso 131	58	M	CE	B	VHB + OH	15988	B	14
caso 132	64	M	PI	O	VÍRUS C	15,5	A	7
caso 133	59	F	PI	A	VÍRUS C	70,2	B	8
caso 134	69	M	CE	O	VHB + OH	10,56	A	15
caso 135	26	F	RN	A	CRIPTOGEN	1,45	C	24*
caso 136	62	M	RN	A	HEMOCROM	2,5	C	18
caso 137	66	F	PA	O	VÍRUS C	54	B	9
caso 138	48	F	AM	A	VHB + D	2752	B	16
caso 139	50	F	CE	O	OH	7,66	C	16
caso 140	55	M	CE	A	OH	3,74	C	17

\* Escore MELD corrigido

**Apêndice 3 – Dados relativos às características anatomopatológicas de 140 fígados explantados, com diagnóstico de carcinoma hepatocelular.**

<b>Caso</b>	<b>n° nodu</b>	<b>Tamanh</b>	<b>Inv vasc</b>	<b>Grau</b>	<b>Histopatc</b>
caso 1	1	3 CM	N	II	MODERA
caso 2	1	6CM	N	II	BEM
caso 3	3	3,8CM	N	II	POUCO
caso 4	1	1,3	N	II	POUCO
caso 5	5	2CM	N	III	MODERA
caso 6	1	7,3CM	N	II	POUCO
caso 7	1	2CM	N	II	POUCO
caso 8	2	1,5CM	SIM	III	MODERA
caso 9	1	4,5CM	SIM	I	BEM
caso 10	3	2,4CM	N	II	POUCO
caso 11	4	2CM	N	II	POUCO
caso 12	2	3CM	N	II	POUCO
caso 13	4	3,5CM	N	II	POUCO
caso 14	4	3CM	N	II	POUCO
caso 15	2	10CM	SIM	III	POUCO
caso 16	3	3CM	N	III	POUCO
caso 17	3	3,5CM	N	II	POUCO
caso 18	1	2CM	N	II	POUCO
caso 19	2	1,2CM	N	II	POUCO
caso 20	2	3CM	N	II	POUCO
caso 21	1	3CM	N	II	MODERA
caso 22	1	3,5CM	N	II	POUCO
caso 23	1	3,5	N	II	POUCO
caso 24	2	7CM	SIM	II	MODERA
caso 25	1	2CM	N	II	POUCO
caso 26	1	1,7CM	SIM	II	MODERA
caso 27	1	1,6CM	N	II	POUCO
caso 28	2	1,5CM	N	II	POUCO
caso 29	3	2,2CM	N	II	POUCO
caso 30	2	3CM	N	II	POUCO
caso 31	7	7,5CM	SIM	III	POUCO
caso 32	1	2,2CM	N	II	POUCO
caso 33	7	4,5CM	N	II	POUCO
caso 34	3	3,5CM	N	III	POUCO
caso 35	3	2,5CM	SIM	II	MODERA

Caso	n° nodu	Taman	Inv vasc	Grau	Histopatc
caso 36	1	2,4CM	N	IV	POUCO
caso 37	6	5,0CM	N	III	MODERA
caso 38	1	2,2CM	N	II	MODERA
caso 39	1	2,8CM	N	II	MODERA
caso 40	1	3,5CM	N	II	POUCO
caso 41	3	2,4CM	N	III	POUCO
caso 42	2	2CM	N	II	MODERA
caso 43	1	5CM	N	III	MODERA
caso 44	1	2,6CM	N	II	BEM
caso 45	7	5CM	SIM	IV	POUCO
caso 46	3	2,4CM	N	IV	POUCO
caso 47	1	2CM	N	II	MODERA
caso 48	3	1,5CM	N	II	MODERA
caso 49	1	2,8CM	N	II	MODERA
caso 50	1	3,8CM	N	II	POUCO
caso 51	1	2CM	N	II	POUCO
caso 52	3	3CM	N	III	POUCO
caso 53	11	2CM	N	III	MODERA
caso 54	5	3,1	SIM	II	MODERA
caso 55	2	3CM	N	III	MODERA
caso 56	2	2,2CM	N	IV	POUCO
caso 57	2	3CM	N	III	MODERA
caso 58	4	2,5CM	N	III	MODERA
caso 59	1	6CM	N	III	MODERA
caso 60	1	3,5CM	N	III	MODERA
caso 61	4	4,2CM	N	II	MODERA
caso 62	3	3,5CM	N	II	MODERA
caso 63	1	1,5CM	N	III	MODERA
caso 64	3	4,5CM	N	IV	POUCO
caso 65	1	3,2	N	III	MODERA
caso 66	3	1,2CM	N	III	POUCO
caso 67	1	2,1CM	N	III	MODERA
caso 68	1	4CM	N	III	MODERA
caso 69	2	2,5CM	N	II	MODERA
caso 70	1	6CM	N	IV	POUCO

Caso	n° nodu	Taman	Inv vasc	Grau	Histopatc
caso 71	4	2,1CM	N	II	MODERA
caso 72	4	1,5CM	N	III	MODERA
caso 73	1	2,3CM	N	II	MODERA
caso 74	1	4CM	SIM	II	MODERA
caso 75	1	1,7CM	N	III	MODERA
caso 76	2	1,8	N	IV	POUCO
caso 77	1	2,3CM	N	II	POUCO
caso 78	3	4CM	N	IV	POUCO
caso 79	1	3,5CM	N	IV	POUCO
caso 80	4	3,2	N	III	MODERA
caso 81	2	2,5CM	N	II	POUCO
caso 82	1	1,5CM	N	II	MODERA
caso 83	3	2CM	N	III	POUCO
caso 84	7	5CM	N	III	POUCO
caso 85	1	3,5CM	SIM	III	POUCO
caso 86	4	1,5CM	N	II	BEM
caso 87	1	3,5CM	N	II	MODERA
caso 88	3	6,5CM	N	II	MODERA
caso 89	11	2CM	N	III	MODERA
caso 90	1	1,4CM	N	II	BEM
caso 91	1	1,2CM	N	II	BEM
caso 92	3	1,4CM	N	IV	POUCO
caso 93	1	1CM	N	III	POUCO
caso 94	1	1,6CM	N	II	MODERA
caso 95	1	0,2CM	N	I	BEM
caso 96	1	1CM	N	III	POUCO
caso 97	2	3CM	N	IV	POUCO
caso 98	3	1,7CM	N	III	MODERA
caso 99	2	1CM	N	II	MODERA
caso 100	4	6CM	SIM	III	MODERA
caso 101	2	1,8CM	N	II	MODERA
caso 102	1	1,5CM	N	III	MODERA
caso 103	1	2,5	N	II	MODERA
caso 104	15	4CM	SIM	III	POUCO
caso 105	4	1,8CM	N	IV	POUCO

Caso	n° nodu	Taman	Inv vasc	Grau	Histopatc
caso 106	1	1,8CM	SIM	III	MODERA
caso 107	4	2CM	N	III	MODERA
caso 108	3	4CM	N	III	POUCO
caso 109	1	3CM	SIM	III	MODERA
caso 110	1	3CM	N	II	MODERA
caso 111	3	4,5CM	SIM	IV	MODERA
caso 112	1	3CM	N	IV	POUCO
caso 113	2	2CM	N	III	POUCO
caso 114	1	0,2CM	N	I	BEM
caso 115	3	1,5CM	N	II	POUCO
caso 116	1	4,3	N	III	POUCO
caso 117	1	2,5CM	SIM	III	POUCO
caso 118	2	3CM	N	IV	POUCO
caso 119	8	5CM	N	III	POUCO
caso 120	2	3,5CM	N	II	MODERA
caso 121	2	2,5CM	N	III	MODERA
caso 122	1	2,1	N	II	MODERA
caso 123	3	3CM	N	III	MODERA
caso 124	1	1,2CM	N	III	MODERA
caso 125	1	3,7CM	N	II	MODERA
caso 126	2	3CM	N	IV	POUCO
caso 127	1	2,4CM	N	III	POUCO
caso 128	1	3CM	N	II	MODERA
caso 129	9	1,8CM	N	III	POUCO
caso 130	1	5CM	N	II	MODERA
caso 131	22	2,8CM	SIM	IV	POUCO
caso 132	1	1,8CM	N	II	MODERA
caso 133	3	2,6CM	N	II	MODERA
caso 134	3	6CM	N	II	MODERA
caso 135	1	3CM	N	II	BEM
caso 136	3	1,7CM	N	III	POUCO
caso 137	5	2CM	SIM	III	POUCO
caso 138	1	4,2CM	SIM	III	MODERA
caso 139	1	1,1CM	N	II	MODERA
caso 140	1	1CM	N	II	POUCO

## Apêndice 4 – Ficha de coleta de dados

 <b>UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ</b>		<b>FICHA DE COLETA DE DADOS RECORRÊNCIA DE CHC APÓS TRANSPLANTE HEPÁTICO</b>	
<b>Nº PRONTUÁRIO:</b>		<b>DATA DO 1º ATENDIMENTO:</b> / /	
<b>NOME DO PACIENTE:</b>			
<b>DATA DE NASCIMENTO:</b> / / <b>IDADE (ÉPOCA DO TX):</b> anos <b>SEXO</b> M ( ) F ( ) <b>ETNIA</b> N ( ) B ( ) P ( )			
<b>ORIGEM:</b>	<b>ESTADO:</b>	<b>GRUPO SANGUÍNEO:</b> A ( ) B ( ) AB ( ) O ( )	
<b>CAUSA DA CIRROSE:</b> VHC ( ) VHB ( ) VHD ( ) OH ( ) HEMOCROMATOSE ( ) CBP ( ) OUTRA ( )			
<b>DATA DIAGNÓSTICO CHC:</b> / /		<b>DATA DA INCLUSÃO EM LISTA:</b> / /	
<b>AFP NO DIAGNÓSTICO</b>	ng/ml	<b>DATA</b>	/ /
<b>MÉTODO DE DIAGNÓSTICO:</b> US ( ) TC ( ) RNM ( ) ARTERIOGRAFIA ( ) BIÓPSIA ( )			
<b>DIAGNÓSTICO:</b> RESULTADO DE EXAME DE IMAGEM ( ) ACHADO INCIDENTAL NO EXPLANTE ( )			
<b>Nº DE NÓDULOS</b>		<b>TAMANHO MAIOR NÓDULO (cm):</b>	
<b>LOCALIZAÇÃO</b>			
<b>TRATAMENTO PRÉ-TRANSPLANTE:</b> QUIMIOEMBOLIZAÇÃO ( ) RESSECÇÃO ( ) RADIOABLAÇÃO ( )			
<b>AFP PRÉ-TRATAMENTO</b>	ng/ml	<b>DATA</b>	/ / <b>DOWNSTAGING</b> SIM ( ) NÃO ( )
<b>DATA DO TRANSPLANTE:</b> / /		<b>CHILD:</b> A ( ) B ( ) C ( ) <b>MELD NA OCASIÃO DO TRANSPLANTE</b>	
<b>TIPO DE DOADOR:</b> CADÁVER ( ) VIVO ( ) PAF ( )		<b>TEMPO EM FILA DE TX:</b> meses	
<b>CONTRA INDICAÇÃO INTRA OPERATÓRIA:</b> INVASÃO MACROVASCULAR ( ) DOENÇA EXTRA HEPÁTICA ( )			
<b>HISTOPATOLÓGICO DO EXPLANTE:</b>			
<b>Nº DE NÓDULOS</b>	<b>TAMANHO MAIOR NÓDULO:</b>	cm	<b>NÓDULO SATÉLITE</b> SIM ( ) NÃO ( )
<b>INVASÃO MICROVASCULAR</b> SIM ( ) NÃO ( ) <b>GRAU DE DIFERENCIAÇÃO</b> BEM ( ) POUCO ( ) MODERADO ( )			
<b>RECORRÊNCIA DO CHC:</b> <b>DATA DO DIAGNÓSTICO:</b> / / <b>LOCAL;</b> ENXERTO ( ) PULMÃO ( ) OSSO ( ) OUTRO ( )			
<b>MÉTODO DIAGNÓSTICO:</b> TC ( ) RNM ( ) ELEVAÇÃO AFP ( )			
<b>TRATAMENTO DA RECORRÊNCIA:</b> SORAFENIB ( ) TACE ( ) QT SISTÊMICA ( ) RADIOTERAPIA ( ) RESSECÇÃO ( )			
<b>DATA DO ÓBITO:</b> / /		<b>RELACIONADO AO CHC</b> ( ) NÃO RELACIONADO AO CHC ( )	