

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE  
PORTO ALEGRE – UFCSPA  
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM HEPATOLOGIA**

**Iago Christofoli de Barros**

**Desempenho de escores  
prognósticos que incluem dados do  
explante na estimativa de  
recorrência do carcinoma  
hepatocelular após transplante  
hepático: uma revisão sistemática e  
metanálise.**

**Universidade Federal de Ciências da Saúde  
de Porto Alegre**

**Porto Alegre  
2024**

Iago Christofoli de Barros

**Desempenho de escores  
prognósticos que incluem dados do  
explante na estimativa de  
recorrência do carcinoma  
hepatocelular após transplante  
hepático: uma revisão sistemática e  
metanálise.**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Hepatologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre como requisito para a obtenção do grau de Mestre.

Orientador: Dr. Ajácio Bandeira de Mello Brandão  
Coorientador: Dr. Santiago Rodríguez

Porto Alegre  
2024

Iago Christofoli de Barros

# **Desempenho de escores prognósticos que incluem dados do explante na estimativa de recorrência do carcinoma hepatocelular após transplante hepático: uma revisão sistemática e metanálise.**

Dissertação de Mestrado submetida à Comissão Julgadora do Programa de Pós- Graduação em Hepatologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, como parte dos requisitos necessários à obtenção do Grau de Mestre em Medicina. Área de Concentração: Hepatologia.

Aprovada em \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2024.

Banca examinadora:

Dr(a). \_\_\_\_\_

Dr(a). \_\_\_\_\_

Dr(a). \_\_\_\_\_

Porto Alegre, 2024.

## FICHA CATALOGRÁFICA

### Catálogo na Publicação

Barros, Iago Christofoli de

Desempenho de escores prognósticos que incluem dados do explante na estimativa de recorrência do carcinoma hepatocelular após transplante hepático: uma revisão sistemática e metanálise. / Iago Christofoli de Barros. -- 2024.

66 p. : graf., tab. ; 30 cm.

Dissertação (mestrado) -- Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Hepatologia, 2024.

Orientador(a): Ajácio Bandeira de Mello Brandão ;  
coorientador(a): Santiago Rodriguez.

1. Carcinoma Hepatocelular. 2. Recidiva. 3. Transplante Hepático. 4. Modelos Preditivos. 5. Explante.  
I. Título.

Sistema de Geração de Ficha Catalográfica da UFCSPA com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

## AGRADECIMENTOS

Num primeiro ato reverencio o belo enredo desta película que é minha vida. Neste capítulo da minha jornada, me sinto como aquele personagem secundário que, embora não seja o protagonista, desempenha um papel fundamental na trama. Entre cenas e diálogos, é ele quem acrescenta a força silenciosa e a profundidade inesperada à narrativa. E assim, a ele, como reflexo do que também sou, dedico uma reverência especial.

Os verdadeiros protagonistas se chamam Lisiane e José (para a grande maioria, o Zéca), apoiadores colossais que a cada passo dado, estiveram ao meu lado integralmente, sustentando e permitindo a realização de um sonho.

Não por ironia, mas por vocação, esse time que entre inúmeros pacientes, foram pacientes ao compactuar com o mais belo poder do ser humano, o poder de ensinar. Ensinar com tamanha maestria que não há palavra forte o suficiente para expressar tamanha a minha gratidão a estes doutores, Ajácio, meu orientador, ao Santiago meu coorientador e ao Matheus Vanzin Fernandes por sua valiosa contribuição e seus insights, que foram fundamentais para o desenvolvimento deste trabalho.

Para a leveza e a beleza da vida, nesta cena, seria impossível imaginar não contar com a presença da minha rede de apoio, da minha família escolhida, dos meus amigos. Sou grato por me manter motivado, alegre, vivo!

A Deus e meus Orixás, agradeço profundamente.

## SUMÁRIO

<b>RESUMO</b>	7
<b>ABSTRACT</b>	8
<b>LISTA DE ABREVIATURAS</b>	9
<b>LISTA DE TABELAS E FIGURAS</b>	11
<b>1. INTRODUÇÃO</b>	12
<b>2. MARCO HISTÓRICO</b>	13
<b>2.1. EPIDEMIOLOGIA DO CARCINOMA HEPATOCELULAR</b>	13
<b>2.2. FATORES DE RISCO</b>	15
2.2.1. Hepatite B crônica	15
2.2.2. Hepatite C crônica	16
2.2.3. Doença hepática alcoólica	16
2.2.4. Doença hepática esteatótica associada ao metabolismo	16
2.2.5. Outras etiologias	17
<b>2.3. FISIOPATOLOGIA</b>	18
<b>2.4. RASTREIO E DIAGNÓSTICO</b>	20
<b>2.5. PROGNÓSTICO E TRATAMENTO</b>	23
<b>2.6. CRITÉRIOS DE ALOCAÇÃO PARA TxH EM PACIENTES COM CHC</b>	25
2.6.1. Critérios de Milão	25
2.6.2. Critérios Expandidos	26
<b>2.7. MODELOS PARA PREVER RECORRÊNCIA DO CHC</b>	29
<b>3. JUSTIFICATIVA</b>	31
<b>4. OBJETIVOS</b>	32
4.1. Objetivo Principal	32
4.2. Objetivos Secundários	32
<b>5. REFERÊNCIAS</b>	33
<b>6. ARTIGO</b>	43
<b>7. CONCLUSÃO</b>	72

## RESUMO

O transplante hepático é o tratamento curativo preferencial para o carcinoma hepatocelular (CHC) em estágio inicial. No entanto, apesar de critérios de seleção rigorosos, cerca de 17% dos pacientes apresentam recidiva de CHC após o transplante. Nosso objetivo foi identificar qual modelo de risco usando dados do explante poderia prever melhor a recidiva do CHC. Foi realizada uma revisão sistemática com metanálise, por meio de busca no PubMed, EMBASE, Web of Science e Cochrane Library, a partir da publicação do escore de Milão em 1996, até 30 de janeiro de 2024. Foram incluídos nove estudos (5.348 pacientes), e três escores preditivos — modelos RETREAT, Decaens e PCRS — foram meta-analisados. Os desfechos analisados foram: (i) taxa de recidiva de CHC após transplante hepático; e (ii) capacidade preditiva dos escores para recidiva de CHC ao longo de cinco anos. Todos os estudos eram retrospectivos, com validação na América do Norte, Europa e Ásia. A taxa de recidiva do CHC foi de 7%. As sensibilidades e especificidades agrupadas para escores de alto risco — RETREAT  $\geq 5$ , Decaens  $\geq 4$  e PCRS  $\geq 3$  — foram: 0,381 – 0,953, 0,676 – 0,817 e 0,217 – 0,987, respectivamente. A taxa de recidiva em até 5 anos para pacientes de alto risco foi de 45% (IC 95% 35,12–57,0). As AUCs de cada escore foram comparadas pelo método bivariado, sem diferenças estatisticamente significativas. Portanto, nenhum escore se mostrou superior. Parece, então, que todos os modelos, especialmente quando identificam pacientes de alto risco, podem auxiliar na determinação da imunossupressão e nos intervalos de vigilância, com base nas características tumorais identificadas no explante. No futuro, outros modelos deverão ser explorados, juntamente com o uso de bases de dados — de preferência em estudos prospectivos — e possivelmente com o auxílio de inteligência artificial, permitindo uma estratificação mais precisa dos pacientes e uma vigilância mais adequada.

**Palavras-chave:** Transplante hepático, Carcinoma hepatocelular, Recidiva, Modelos preditivos, Explante, Revisão sistemática.

## ABSTRACT

Liver transplantation is the preferred curative treatment for early-stage HCC. However, despite strict selection criteria, around 17% of patients experience HCC recurrence after transplantation. We aimed to identify which risk model using explant data could best predict HCC recurrence. Systematic review with meta-analysis through a search of PubMed, EMBASE, Web of Science, and the Cochrane Library from inception until January 30, 2024. Nine studies were included (5,348 patients) and 3 predictive scores - RETREAT, Decaens, and PCRS models - were meta-analyzed. The outcomes were: (i) HCC recurrence rate after liver transplantation; and (ii) predictive ability of scores for HCC recurrence over five years. All studies were retrospective, with validation in North America, Europe, and Asia. The recurrence rate was 7%. The pooled sensitivity and specificity for high-risk scores—RETREAT  $\geq 5$ , Decaens  $\geq 4$ , and PCRS  $\geq 3$ —were: 0.381 -- 0.953, 0.676 -- 0.817, and 0.217 -- 0.987, respectively. The recurrence rate for high-risk patients was 45% (95% CI 35.12–57.0). The AUCs of each score were compared using the bivariate method, with no statistically significant differences. Therefore, no single score was superior. However, all models, particularly for high-risk patients, can aid in determining immunosuppression and surveillance intervals based on tumor characteristics identified in the explant. In the future, other models could be explored, along with the use of larger databases—preferably prospective studies—and possibly with the aid of artificial intelligence, enabling more precise patient stratification, which would allow for more appropriate surveillance.

**Keywords:** Liver transplantation, Hepatocellular carcinoma, Recurrence, Predictive models, Explant, Systematic review.

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

**AASLD:** American Association for the Study of Liver Diseases;

**ACR:** American College of Radiology;

**ADN:** ácido desoxirribonucleico

**AFP:** alfa-fetoproteína;

**BCLC:** Barcelona Clinic Liver Cancer;

**CHC:** carcinoma hepatocelular;

**CM:** Critérios de Milão;

**CNIs:** Calcineurin inhibitors;

**DDT:** Diretrizes de Diagnóstico e Tratamento;

**EASL:** European Association for the Study of the Liver;

**HCC:** hepatocellular carcinoma

**ILTS:** International Liver Transplantation Society;

**LI-RADS:** Liver Imaging Reporting And Data System;

**LRT:** locoregional therapy;

**LT:** liver transplantation

**MASLD:** Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease;

**MC:** Milan criteria;

**mTORI:** mTOR inhibitors;

**MORAL:** Model Of Recurrence After Liver Transplant;

**PCRS:** Predicting Cancer Recurrence Score;

**PRISMA:** Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses;

**RETREAT:** Risk Estimation of Tumor Recurrence After Transplant;

**RM:** ressonância magnética;

**TACE:** quimioembolização transarterial (*transarterial chemoembolization*);

**TAE:** embolização transarterial (*transarterial embolization*);

**TARE:** radioembolização transarterial (transarterial radioembolization);

**TC:** tomografia computadorizada;

**TxH:** Transplante hepático;

**UCLA:** Universidade da Califórnia, Los Angeles;

**UCSF:** University of California, San Francisco;

**VHB:** vírus da hepatite B;

**VHC:** vírus da hepatite C.

## LISTA DE TABELAS E FIGURAS

### Dissertação

<b>Figura 1:</b> Incidência de neoplasia de fígado e ductos biliares intra-hepáticos, ambos os sexos, em 2022	14
<b>Figura 2:</b> Vigilância em adultos com risco de carcinoma hepatocelular	21
<b>Figura 3:</b> Fluxograma de Tratamento para Carcinoma Hepatocelular de Acordo BCLC	24
<b>Tabela 1.</b> Exemplos de escores preditivos de recorrência de carcinoma hepatocelular empregados antes do transplante	28
<b>Tabela 2.</b> Exemplos de escores preditivos de recorrência de carcinoma hepatocelular empregados depois do transplante hepático	30

### Artigo

<b>Table 1:</b> Patient characteristics, and allocation criteria for HCC transplantation	59
<b>Table 2:</b> Sensitivity, specificity and AUC by bivariate analyses for different thresholds of the meta-analyzed scores	60
<b>Supplementary Table 1:</b> Characteristics of included studies	61
<b>Supplementary Table 2.</b> Risk of bias analysis of articles included in the meta-analysis	63
<b>Supplementary Table 3:</b> Comparison Matrix of AUCs Scores	64
<b>Supplementary Table 4:</b> Performance of Prognostic Scores: Positive and Negative Predictive Values	65
<b>Figure 1:</b> PRISMA Flow Diagram of Study Selection Process	66
<b>Figure 2:</b> Recurrence Rate of Hepatocellular Carcinoma (HCC)	67
<b>Figure 3:</b> Sensitivity RETREAT	68
<b>Figure 4:</b> Specificity RETREAT	69
<b>Figure 5:</b> Sensitivity of PCRS and Decaens	70
<b>Figure 6:</b> Specificity of PCRS and Decaens	71

## 1. INTRODUÇÃO

O transplante hepático (TxH) e o tratamento de eleição para pacientes com carcinoma hepatocelular (CHC) precoce (1). Contudo, sempre há o risco de recorrência do tumor, no fígado ou em outros órgãos. Para minimizar este risco, foram estabelecidos critérios para incluir pacientes com CHC em lista de espera para TxH. O critério mais empregado é o de Milão, que limita o transplante para pacientes levando em consideração o número e tamanho de nódulos identificados nos exames de imagem (2). Assim, os médicos têm uma estimativa do risco de recorrência já antes do transplante.

Também foram estabelecidos alguns modelos preditivos de recorrência usando variáveis que só podem ser identificadas depois do transplante, no exame anatomopatológico do explante. A finalidade destes escores é fornecer estimativas mais acuradas do risco de recorrência em um determinado paciente, de modo que possam ser tomadas medidas preventivas (por exemplo, em relação ao esquema imunossupressor) ou fazer rastreamento mais criterioso, de modo a identificar e, eventualmente, tratar o mais precocemente possível a recorrência tumoral (3).

A revisão da literatura irá focar, mais detalhadamente, em modelos preditivos de recorrência do CHC depois do TxH que utilizam variáveis pré e pós-transplante.

## **2. MARCO TEÓRICO**

Nesta revisão, analisa-se detalhadamente os diferentes modelos preditivos de recorrência do CHC depois do TxH, especialmente aqueles que incluem variáveis pós-transplante em seu cálculo. Portanto, para obter uma maior compreensão sobre o tema, foram revisados tópicos gerais, como os relacionados com os diferentes modelos preditivos e sua acurácia na estimativa do risco de recorrência tumoral após TxH.

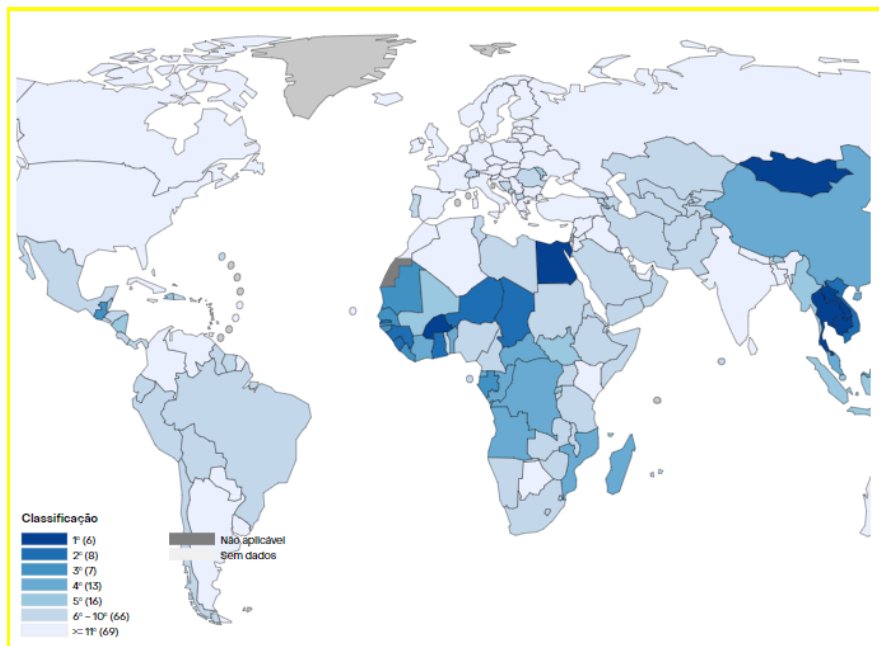
### **2.1. EPIDEMIOLOGIA HEPATOCARCINOMA CELULAR**

Os tumores hepáticos malignos representam um importante problema de Saúde Pública. O CHC é o tumor hepático maligno mais comum, representando aproximadamente 90% dos casos. Ocorre, comumente, em pacientes com cirrose hepática, independentemente de sua etiologia (4). Em 2022, o CHC foi o sexto câncer mais comum em todo mundo e a terceira causa de morte relacionada ao câncer (5).

. Estima-se que, em 2025, mais de um milhão de pessoas serão afetadas anualmente pela enfermidade, com uma taxa de mortalidade superior a 900.000 casos por milhão de pessoas (6). As projeções de mortalidade por câncer de fígado para o Brasil no período de 2026 a 2030, baseadas em uma análise de séries temporais das taxas de mortalidade padronizadas por idade, indicam um total de 34.028 óbitos em mulheres e 48.819 óbitos em homens. Para as mulheres, espera-se uma redução significativa nas taxas de mortalidade até 2030, onde a queda pode atingir cerca de 30%. Em contraste, as projeções para os homens indicam um aumento nas taxas de mortalidade, mantendo assim a forte predominância pelo sexo masculino (7). As taxas de incidência variam entre as diferentes áreas geográficas, de acordo com a prevalência dos fatores de risco (8). As regiões com maior incidência concentram-se principalmente no sudeste asiático, incluindo a China, Vietnã e países vizinhos. Algumas áreas da África, como Egito e partes da África Ocidental, também apresentam altas taxas. Em contraste, regiões como a América do Norte, Europa e partes da América do Sul e Oceania apresentam incidências mais baixas (Figura 1) (9).

No Brasil, em 2020, as taxas de incidência do CHC por 100.000 habitantes, padronizadas para a idade, foram de 3,8-4,7 e a mortalidade de 3,6-4,2 (considerando ambos os sexos) (8). Em nosso país, a prevalência do CHC também é maior em homens, com média de 59 anos no momento do diagnóstico (7). As taxas mais elevadas são observadas na Região Norte, com altas taxas de mortalidade para mulheres na Região Nordeste e para homens no Sul do país (7).

**Figura 1:** Incidência de neoplasia de fígado e ductos biliares intra-hepáticos, ambos os sexos, em 2022.



Fonte: World Health Organization. Number of new cases in 2020, both sexes, all ages [Internet]. Geneva: International Agency for Research on Cancer; 2020 [cited 2024 Oct 10]. Disponível em:

<https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-fact-sheets.pdf>.

## **2.2. FATORES DE RISCO**

A maioria dos fatores de risco leva à formação e à progressão de cirrose, que está presente em 80-90% dos doentes com CHC (10). Portanto, diferente da maioria das neoplasias, o CHC possui esta condição pré-neoplásica bem estabelecida (11).

### **2.2.1. Hepatite B Crônica**

A infecção pelo vírus da hepatite B (VHB) associada à fibrose avançada continua sendo o principal fator de risco para o CHC, especialmente em países asiáticos, onde reside mais da metade da população mundial com CHC (12). A infecção pelo VHB, globalmente, é responsável por 33% das causas de morte por câncer de fígado, em ambos os sexos, mas na América do Sul cai para 6% (13). Pacientes com infecção crônica pelo VHB apresentam risco 15 vezes maior de desenvolver CHC em comparação com a população geral. No entanto, existem algumas considerações a serem feitas: a) taxas de replicação viral: pacientes com carga viral elevada apresentam risco 11 vezes maior de desenvolverem CHC quando comparados com pacientes com carga viral indetectável (14), b) genótipo do vírus: pacientes com genótipos B ou C apresentam maior risco de desenvolverem CHC com relação com outros genótipos (15,16). Estudos *in vitro* demonstraram que o VHB pode ativar oncogenes ao se integrar ao ADN do hospedeiro (17). Desta forma, portadores crônicos do VHB, mesmo sem evidência de cirrose, podem desenvolver câncer de fígado (18).

A vacinação é a melhor ferramenta para a prevenção e eliminação da infecção por VHB (19). No Brasil, a primeira dose da vacina é administrada nas primeiras 12 horas de vida, seguida de duas doses adicionais aos 2 e 6 meses de idade. Em 2023, 78,4% dos nascidos vivos com até 30 dias receberam a primeira dose, longe da meta de 95% (20). Outros fatores de risco adicionais ao VHB são: sexo masculino, idade mais avançada ao diagnóstico, história familiar de CHC e coinfeção com os vírus da hepatite C (VHC), vírus da hepatite D e o vírus da imunodeficiência humana (11,16).

### **2.2.2. Hepatite C Crônica**

A infecção por VHC tem sido associada ao risco de CHC, com o câncer se desenvolvendo quase exclusivamente em pacientes com estágios avançados de fibrose hepática ou cirrose, diferentemente do observado em pacientes infectados pelo VHB, como comentado (21). Globalmente, o VHC é responsável por 21% das mortes por câncer de fígado para ambos os sexos, enquanto na América do Sul é responsável por uma parcela maior, 41% (13). Em cirróticos, o risco de desenvolver CHC varia de 1% a 4% ao ano. Diversos fatores de risco podem coexistir em indivíduos com infecção por VHC e estão associados ao desenvolvimento de CHC (22). Entre esses, está a infecção pelo genótipo 1b (23) e a coinfeção viral com o VHB ou vírus da imunodeficiência humana (24). Além disso, hábitos de vida como o consumo de álcool e tabaco desempenham um papel significativo no agravamento da condição. Fatores metabólicos, como diabetes mellitus e obesidade, também estão intimamente ligados ao aumento do risco de desenvolvimento de CHC nesses pacientes (11).

### **2.2.3. Doença hepática alcoólica**

O consumo excessivo e prolongado de álcool, definido pela ingestão diária de 40 a 60 g, com base em uma bebida padrão contendo aproximadamente 13,7 g de álcool (equivalente a 350mL de cerveja com teor alcoólico a 5%, 150 mL de vinho com 12% de álcool ou 44 mL de destilados como vodca ou uísque com 40% de álcool) é um fator de risco bem reconhecido para o CHC.

Esse risco pode aumentar de forma independente, elevando o risco em 1,5 a 2,0 vezes, ou atuar em conjunto com outros fatores, como a infecção por VHC ou, em menor escala, com a infecção por VHB (25). Ademais, o uso de álcool tem sido associado ao aumento do risco de outros tipos de câncer (por exemplo, câncer de esôfago) (26). A exposição ao álcool é responsável por 30% dos casos de câncer de fígado globalmente, enquanto na América do Sul essa porcentagem aumenta para 42% (13).

#### **2.2.4. Doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica**

A Doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica ou MASLD (do inglês *Metabolic dysfunction–associated fatty liver disease*) é a manifestação hepática da síndrome metabólica e abrange duas condições com características fisiopatológicas e prognósticas distintas: a esteatose simples e a esteato-hepatite associada ao metabolismo ou MASH (do inglês *Metabolic Associated Steatohepatitis*), caracterizada por inflamação, lesão hepatocelular e risco de progressão a fibrose, cirrose e CHC (27). Aproximadamente 10% dos casos de CHC originam-se em pacientes com cirrose por MASH, com uma incidência anual estimada entre 0,5% e 2,6% (28).

Outras características associadas a MASLD são: obesidade, dislipidemia e a diabetes mellitus tipo 2. Em virtude dessas associações, a MASLD está se tornando a principal causa de doença hepática no mundo (29). Embora estudos de coorte tenham demonstrado que o CHC ocorre principalmente em pacientes cirróticos, também pode se desenvolver em não cirróticos, com incidência estimada de 0,1% - 0,8% casos por 1000 pacientes/ano (28).

#### **2.2.5 Outras etiologias**

Pacientes com causas menos comuns de cirrose, como cirrose biliar primária, hepatite autoimune e hemocromatose, também apresentam risco aumentado de desenvolver CHC. Em casos de hemocromatose que evoluem para fibrose avançada/cirrose, o risco de CHC pode chegar a 45%, especialmente em indivíduos com porfiria aguda hepática e porfiria cutânea tardia (30). Principalmente em áreas da África e Ásia, fatores ambientais também são importantes, como a ingestão de aflatoxina B1, associada à mutação TP53 (códon 249) (31). O tabagismo também aumenta o risco de CHC, com metanálise relatando um risco relativo ajustado de 1,5 entre fumantes (32).

### 2.3. FISIOPATOLOGIA

O CHC origina-se a partir dos hepatócitos, células do parênquima hepático. O fígado possui uma notável capacidade de regeneração após lesões agudas, com hepatócitos diferenciados reentrando no ciclo celular para se multiplicarem e repor as células danificadas. Entretanto, em situações de lesão crônica, ocorre inflamação persistente, resultando em morte celular e ativação de células não-parenquimatosas. Esse processo, junto à resposta imune desregulada, promove fibrose hepática e, eventualmente, oncogênese. Em consequência, há um ciclo contínuo de regeneração e morte celular, favorecendo o acúmulo de mutações e alterações genéticas (33). Entre as mudanças moleculares observadas no CHC estão: i) mutações em genes supressores de tumor, ii) ativação de oncogenes, e iii) instabilidade genômica (34). Além disso, múltiplas vias de sinalização que controlam o crescimento celular e a sobrevivência são desreguladas (33). O microambiente tumoral inclui células inflamatórias, fibroblastos ativados e vasos sanguíneos anômalos, criando condições que favorecem tanto o crescimento tumoral quanto a imunossupressão local (33). Modificações epigenéticas, como metilação do ADN e alterações nas histonas, também desempenham um papel crítico na oncogênese, onde a hipermetilação de genes supressores tumorais pode inativá-los, enquanto a hipometilação de oncogenes aumenta sua expressão (34).

O sistema imunológico é capaz de suprimir ou promover o desenvolvimento do tumor. A interação entre o tumor e as células imunes, mediada por citocinas e moléculas de sinalização, influencia diretamente a progressão da doença (33). A evolução para CHC envolve uma série de eventos celulares e moleculares, como inflamação crônica, regeneração descontrolada, mutações genéticas e disfunções epigenéticas (35). Fatores como a ativação das vias de sinalização NF- $\kappa$ B e STAT3, que promovem a sobrevivência e proliferação celular, além do estresse oxidativo gerado pela necrose repetida de hepatócitos, contribuem para a acumulação de danos no ADN e maior risco de mutações (35).

A patogênese do CHC é multifatorial, envolvendo alterações genéticas, epigenéticas e fatores ambientais. Entre os principais processos, destacam-se:

1. Alterações Genéticas: Mutações em genes supressores tumorais, como TP53, que codifica a proteína p53, e no gene da beta-catenina (CTNNB1), responsável pela regulação da adesão celular e transcrição de genes. Essas mutações afetam o controle do ciclo celular e a apoptose, favorecendo a proliferação descontrolada (34).
2. Vias de Sinalização Desreguladas: Diversas vias são afetadas no CHC:
  - Wnt/ $\beta$ -catenina: Controla a proliferação e diferenciação celular, sendo frequentemente ativada por mutações no gene CTNNB1 (35).
  - PI3K/AKT/mTOR: Regula crescimento e sobrevivência celular, contribuindo para o desenvolvimento do tumor (33).
  - MAPK/ERK: Envolvida na proliferação celular e frequentemente ativada no CHC (33).
3. Microambiente Tumoral: O ambiente inflamatório e fibroso do fígado cirrótico favorece o CHC. Células estromais ativadas e citocinas pró-inflamatórias estimulam a angiogênese e a invasão tumoral (35).
4. Epigenética: Modificações epigenéticas, como a metilação aberrante do ADN e alterações nas histonas, desregulam a expressão gênica, contribuindo para a progressão tumoral (34).

Em resumo, o desenvolvimento do CHC é um processo progressivo e multifatorial, em que a inflamação crônica, regeneração celular e mutações genéticas desempenham papéis cruciais. Doenças hepáticas crônicas, como hepatite e cirrose, criam um ambiente propício à oncogênese, caracterizado por danos ao ADN, proliferação celular excessiva e resistência à apoptose (36).

## 2.4. RASTREIO E DIAGNÓSTICO

Diretrizes internacionais (37-39) sobre a vigilância para o CHC variam entre as diferentes populações de pacientes cirróticos. No entanto, a maioria delas sugere que seja feito em grupos de alto risco:

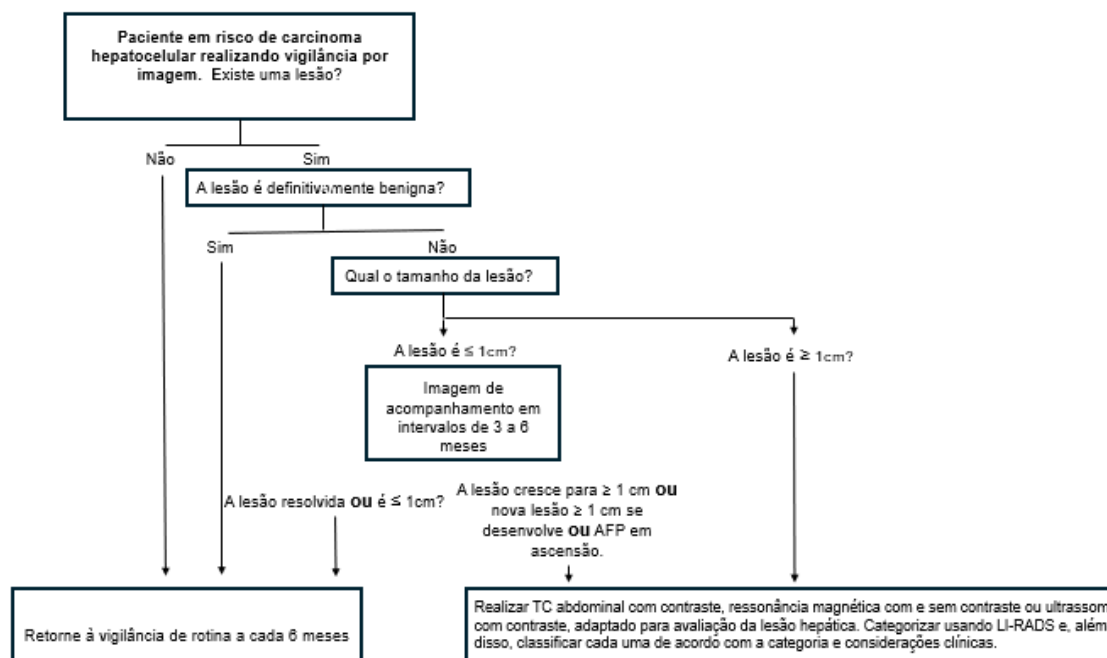
- Pacientes com cirrose, classe Child-Pugh A e B.
- Pacientes com cirrose, classe Child-Pugh C, apenas se estiverem aguardando TxH.
- Pacientes não cirróticos com infecção pelo VHB com qualquer uma das seguintes características:
  - Hepatite ativa (alanina aminotransferase sérica elevada e/ou alta carga viral);
  - História familiar de CHC;
  - Pacientes oriundos da África;
  - Homens de países endêmicos (ex.: China) com mais de 40 anos;
  - Mulheres de países endêmicos com mais de 50 anos;
  - Pacientes com escore PAGE-B (Plaquetas, Idade, Gênero, Hepatite B)  $\geq 10$ .

Além disso, algumas sociedades incluem pacientes com infecção crônica pelo VHC e fibrose hepática avançada (METAVIR estágio F3) entre aqueles com maior risco (37).

A AFP é um biomarcador amplamente utilizado no rastreamento do CHC, especialmente em pacientes com alto risco. Níveis séricos de superiores a 20ng/mL devem ser considerados um alerta para avaliação diagnóstica adicional, como tomografia ou ressonância magnética, enquanto valores acima de 200 ng/mL podem indicar alta suspeita de CHC (38).

Os exames sugeridos para rastreio são ultrassonografia com ou sem dosagem de alfafetoproteína (AFP) (37) em intervalos regulares para detectar o tumor. O *American College of Radiology* (ACR) recomenda a monitorização conforme algoritmo representado na Figura 2 (41).

**Figura 2:** Vigilância em adultos com risco de carcinoma hepatocelular



AFP: alfa-fetoproteína. TC: tomografia computadorizada. LI-RADS: Liver Imaging Reporting And Data System.

Fonte: American College of Radiology. Liver Imaging Reporting and Data System v 2017 [Internet]. Disponível em: <https://www.acr.org/Clinical-Resources/Reporting-and-Data-Systems/LI-RADS>.

O Liver Imaging Reporting and Data System ou **LI-RADS** é um sistema padronizado para interpretação e relato de exames de imagem em pacientes com risco de CHC. Ele classifica achados hepáticos em categorias (LR-1 a LR-5), variando de lesões benignas (LR-1) a altamente sugestivas de CHC (LR-5). Baseia-se em critérios como realce arterial, washout em fases tardias e características de crescimento. O LI-RADS é amplamente utilizado para garantir consistência diagnóstica e guiar o manejo clínico (41).

Já as diretrizes brasileiras estabelecidas pela Portaria Conjunta N° 18, de 14 de outubro de 2022, que aprova as diretrizes de diagnóstico e tratamento (DDT) do CHC no adulto (42), apresentam semelhanças e diferenças importantes no manejo do CHC quando comparadas ao LI-RADS. Ambos compartilham o objetivo de padronizar a vigilância, diagnóstico e tratamento do CHC, garantindo uma abordagem baseada em evidências, com ênfase na

detecção precoce da doença. No entanto, o LI-RADS versão 2018, foca em uma padronização detalhada da interpretação de imagens para o diagnóstico de CHC, especialmente com o uso de modalidades dinâmicas como TC (Tomografia Computadorizada) e RM (ressonância magnética), oferecendo uma categorização formal para lesões hepáticas com o intuito de uniformizar o diagnóstico entre diferentes centros de imagem. Já a portaria brasileira adapta as recomendações ao cenário nacional, reconhecendo as limitações de acesso a tecnologias avançadas de diagnóstico em algumas regiões do país e priorizando o uso da ultrassonografia e da AFP como métodos iniciais de vigilância. A comparação entre esses dois documentos revela que, enquanto o LI-RADS promove uma categorização altamente específica e dependente de tecnologia, as diretrizes brasileiras adotam uma abordagem mais pragmática, garantindo que as recomendações sejam aplicáveis em um contexto de recursos limitados, sem perder de vista a importância da detecção precoce do CHC.

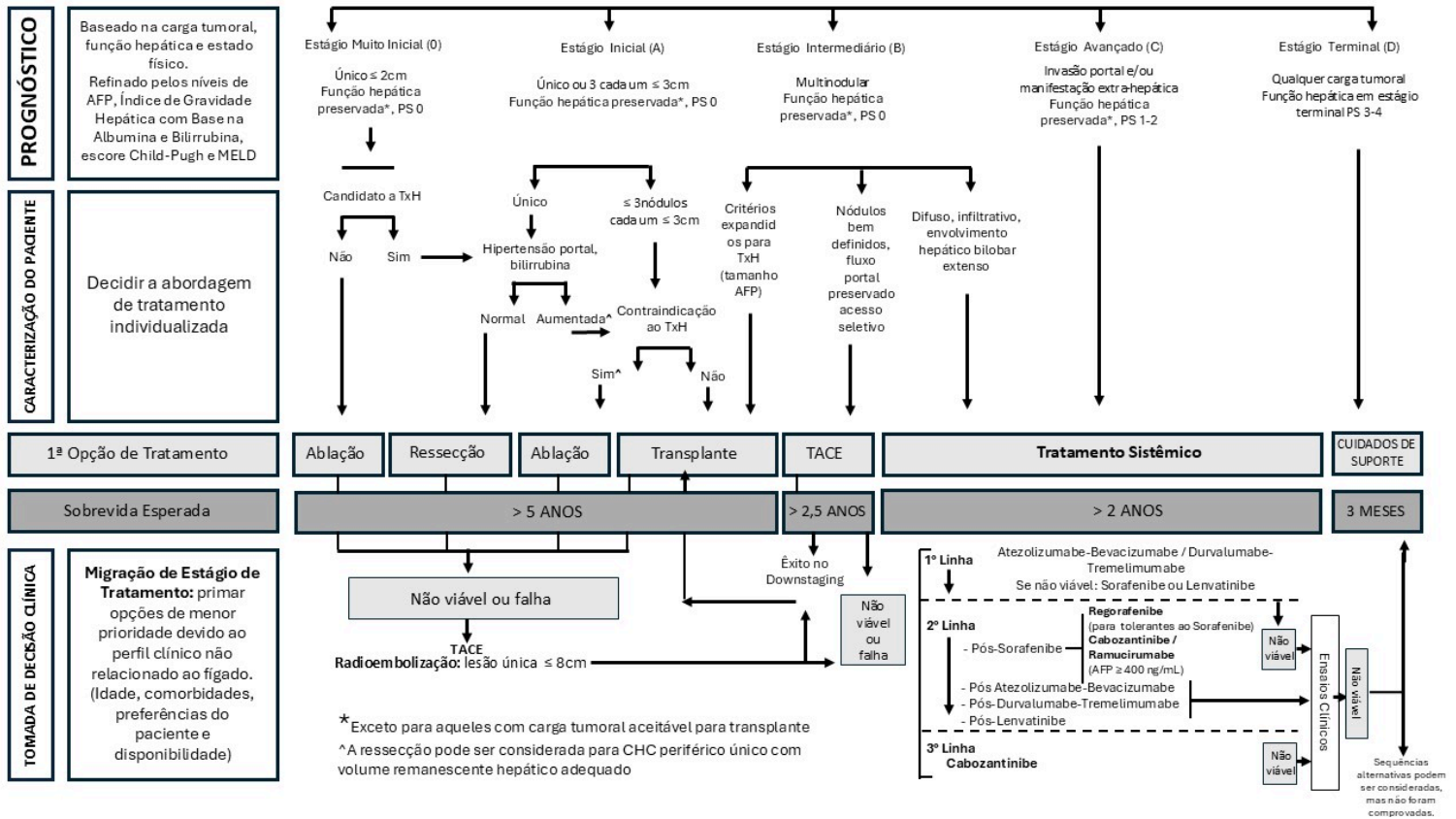
Para pacientes em que o exame usado no rastreamento (em geral ultrassonografia) sugere a presença de um nódulo  $\geq 1$  cm, como explicitado na Figura 2, é indicada a realização de TC ou RM com contraste dinâmico ou hepato específico. O diagnóstico radiológico pode ser firmado quando as lesões apresentam características típicas, como realce na fase arterial e “washout” nas fases portal ou tardia. A dosagem de AFP é recomendada como complemento diagnóstico, especialmente em casos duvidosos. A biópsia hepática, por sua vez, é indicada apenas quando os achados de imagem e AFP não forem suficientes para definir o diagnóstico, evitando-se assim procedimentos invasivos desnecessários (42).

## 2.5. PROGNÓSTICO E TRATAMENTO

Os sistemas de estadiamento permitem estabelecer um determinado prognóstico e selecionar a terapêutica mais apropriada para cada paciente. No entanto, a diferença de outras neoplasias malignas, no CHC comumente coexistem duas patologias, o CHC e a cirrose. Assim, nos casos de CHC, os sistemas de estadiamento e alocação de tratamentos devem considerar as seguintes variáveis: a) tamanho e localização dos nódulos, b) grau de comprometimento da função hepatocelular, c) status clínico geral do paciente (37, 43).

Atualmente a classificação proposta pelo *Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC) (44) é o sistema de predição prognóstica e escolha terapêutica recomendado pela *European Association for the Study of the Liver* (EASL) e *American Association for the Study of Liver Diseases* (AASLD) (37-43). A classificação BCLC categoriza os pacientes em 5 fases, cada uma com prognóstico e tratamento específicos (44). As opções terapêuticas se dividem em dois grandes grupos: tratamentos curativos (TxH, ressecção cirúrgica e terapias ablativas) e tratamentos não curativos (embolização transarterial ou TAE, quimioembolização transarterial ou TACE, radioembolização transarterial ou TARE e tratamentos sistêmicos) (44). A escolha do tratamento leva em consideração não apenas as variáveis descritas precedentemente, mas também a expertise da equipe médica e as opções de tratamento disponíveis em cada serviço. Os resultados de cada uma das fases se expressam como tempo mediano de sobrevida após o tratamento (44).

**Figura 3: Fluxograma de Tratamento para Carcinoma Hepatocelular de Acordo**



Barcelona Clinic Liver Cancer.

Fonte: Bruix J, Reig M, Rimola J, Forner A, Burrel M, Fuster J, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. J Hepatol. 2022;76(3):681-93. doi:10.1016/j.jhep.2021.11.018..

## 2.6. CRITÉRIOS DE ALOCAÇÃO PARA TxH EM PACIENTES COM CHC

O CHC em cirróticos é a indicação oncológica mais prevalente para o TxH, mas sua aplicabilidade é limitada pelo risco de recorrência após o transplante. Com o objetivo de diminuir este risco, foram desenvolvidos critérios para a inclusão destes pacientes em lista de espera. Contudo, apesar de sua aplicabilidade altamente restritiva, pode ocorrer recorrência. Esses critérios, embora restritivos, nem sempre refletem de forma precisa o risco de recorrência real. Nas últimas décadas, foram propostos critérios de seleção e critérios adicionais com o objetivo de aprimorar a vigilância e a estratificação de risco (21, 45-52, 53, 57, 71).

### 2.6.1 Critério de Milão

O conceito básico nos critérios de seleção de pacientes com CHC para TxH é excluir aqueles com invasão vascular e tumores pouco ou mal diferenciados. O tamanho e o número de tumores estão relacionados com estes fatores. Mazzaferro e cols (54), em artigo publicado em 1996, demonstraram que pacientes com tumor único  $\leq 5$  cm ou 2-3 tumores  $\leq 3$  cm, sem invasão vascular ou comprometimento extra-hepático, apresentaram sobrevida livre de recorrência, em 4 anos, de 92%, enquanto no grupo excedendo aqueles limites foi de 59%. Este critério, conhecido como critério de Milão (CM), passou a ser recomendado por vários organismos como o mais adequado para inclusão de pacientes com CHC em lista de espera para TxH (55), incluindo o Sistema Nacional de Transplantes do Brasil (56). Estudo multicêntrico recente apontou que em pacientes que permanecem sempre dentro do CM enquanto em lista de espera, os resultados do TxH são muito bons, com sobrevida em 10 anos de 61,5% e taxa de recorrência de 13,3% (57). Ademais, o CM é considerado a base para estratégias de *down-staging* com tratamento locorregional. Em outras palavras, pacientes com tumores que excedem os limites do CM podem ser elegíveis para transplante se, com tratamento locorregional dentro de protocolos bem definidos, o tumor é reduzido de forma a preencher os CM (1).

### 2.6.2 Critérios Expandidos

Alguns pesquisadores consideram o CM muito restritivo e que excluiria do processo pacientes que poderiam se beneficiar do TxH. Surgiram, assim, os “critérios expandidos” para inclusão de pacientes com CHC em lista de espera. A ideia básica é identificar pacientes que, mesmo extrapolando os CM, não apresentem risco aumentado de recorrência, além de um subgrupo paciente dentro dos CM com risco alto de recorrência. Inicialmente, a expansão dos critérios para incluir maior número de pacientes com CHC em lista ficou limitada em maximizar o número e o tamanho dos nódulos, como, por exemplo, o critério da Universidade da Califórnia São Francisco (UCSF) (58), o *Up to seven* (59) e o critério Milão Brasil (60).

O critério UCSF inclui pacientes com tumor único até 6,5 cm ou  $\leq 3$  lesões com a maior lesão  $\leq 4,5$  cm e a soma total dos tumores  $\leq 8$  cm. No estudo original, a sobrevida em 5 anos depois do TxH de pacientes preenchendo estes critérios foi de 75,2% (50).

O *Up-to-seven* também foi desenvolvido pelo grupo de Milão para pacientes que não preencham o CM, incluindo pacientes com número cumulativo de tumores e diâmetro do maior tumor (em cm)  $\leq 7$ . Pacientes que preencheram estes critérios apresentaram sobrevida em 5 anos de 71,2% após o TxH (51).

O critério Milão Brasil (60) inclui pacientes com exames de imagem identificando um nódulo entre 2-5 cm ou  $\leq 3$  nódulos entre 2-3 cm, mais qualquer número de nódulos  $\geq 1$  cm e  $< 2$  cm. Não foi desenvolvido em pesquisa clínica, mas representa consenso de especialistas. Estudo multicêntrico apontou sobrevida em 5 anos de 63% e recorrência em 8% dos casos dos pacientes que preenchiam os critérios Milão Brasil no explante (55).

Estes modelos foram desenvolvidos no Ocidente e em pacientes transplantados com doador falecido. Lee e cols (61) desenvolveram na Coreia do Sul, um critério para uso em transplante intervivos. De acordo este modelo, o maior tumor deve ser  $< 5$  cm e 6 o número máximo de tumores, sem invasão vascular. No estudo original a sobrevida em 5 anos foi de 76.3%.

Posteriormente foram desenvolvidos modelos adicionando biomarcadores, como a AFP, além do número e tamanho dos nódulos. O

modelo AFP foi desenvolvido na França, por Duvoux e cols (62). Pontua os pacientes considerando número de tumores  $> 4$ , tamanho dos tumores entre 3-6 cm, valores de AFP de 100-1000 ng/ml ou mais. Pacientes com escore  $> 2$  apresentaram uma baixa sobrevida (47,5%) e alta taxa de recorrência (50,6%) em 5 anos, enquanto pacientes com escore 0-2 a sobrevida e recorrência em 5 anos foram 67,8% e 8,8% respectivamente.

O grupo de Milão sugeriu um outro modelo, o Metroticket 2.0 (63). Este critério sugere limitar os achados radiológicos de acordo com o valores da AFP: AFP  $< 200$  ng/ml, a soma do número dos tumores e tamanho deve ser  $< 7$ ; AFP entre 200-400 ng/ml a soma do número e tamanho dos tumores deve ser  $\leq 5$ ; AFP  $\geq 400$  e  $< 1.000$  ng/ml a soma do número e tamanho dos tumores deve ser  $\leq 4$ . Pacientes que preencheram estes critérios apresentaram depois do TxH sobrevida e sobrevida livre de doença, em 5 anos, de 79,7% e 89,6%, respectivamente.

Outros critérios foram desenvolvidos para estimar, antes do transplante, o risco de recorrência depois do transplante de pacientes com CHC. Aos interessados sugere-se a leitura da revisão feita por Lerut e cols (64). A tabela 1 registra alguns destes modelos.

**Tabela 1.** Exemplos de escores preditivos de recorrência de carcinoma hepatocelular empregados antes do transplante

<b>Critério</b>	<b>Ano</b>	<b>Taxa de recorrência</b>
Critério de Milão (54)	1996	ILD 4 anos: 92%
Critério UCSF (58)	2007	ILD 5 anos: 96,7%
Universidade de Pádua (65)*	2007	Sobrevida 3 anos: 69.0%
Critério Asiático (61)	2008	TR 3 anos: 9,1% (além CM)
Critério Up-to-7 (59)	2009	TR 5 anos: 9,1%
Critério de Toronto (66)*	2011	ILD 5 anos: 68,0%
Modelo AFP (62)	2012	Pacientes BR, TR 5 anos: 14,4%
Critério de Toronto estendido (67)*	2016	TR (cumulativa) 5 anos: 30,0%
Metroticket 2.0 (63)	2018	Sobrevida 5 anos: 70,0%

UCSF, University of California San Francisco; AFP, alfafetoproteína; ILD: intervalo livre de doença; TR, taxa de recorrência; BR, baixo risco. \* Requer biópsia tumor antes do transplante

## 2.7. MODELOS PARA PREVER A RECORRÊNCIA DO CHC DEPOIS DO TXH

Um dos primeiros descrito foi o de Marsh e cols (68) nos anos 1990, e incluía dados do explante como o número de nódulos, distribuição lobar, diâmetro do tumor e comprometimento vascular, além do sexo. Em adição aos achados do explante, modelos mais recentes incluem outras variáveis para estimar a recorrência, sendo que o valor da AFP está incluído em todos.

O nomograma desenvolvido pela Universidade da Califórnia, Los Angeles (UCLA) inclui sete variáveis, cinco delas pré-transplante (diâmetro do maior tumor, AFP, colesterol total, razão neutrófilos/linfócitos, realização de down-staging) e duas delas pós-transplante (grau nuclear e invasão vascular). No estudo original, a AUROC (*area under the receiver operating characteristic*) foi de 0,86, o que significa excelente habilidade para prever recorrência (69).

O RETREAT (*Risk Estimation of Tumor Recurrence After Transplant*) foi desenvolvido em uma coorte de pacientes que permaneceram dentro dos CM durante o período de espera em lista para transplante. Emprega em seu cálculo as variáveis invasão microvascular, número de tumores viáveis, o diâmetro do maior tumor viável e a última AFP antes do transplante. O escore varia de 0-8. Pacientes com escores  $\geq 5$  apresentaram taxa de recorrência em 5 anos de 75,2%, enquanto foi de apenas 2,9% em pacientes com escore 0. Os autores sugerem que pacientes com escores mais elevados devam fazer rastreamento para CHC mais frequentemente e, eventualmente, ajustes no esquema imunossupressor (70).

O modelo MORAL (*Model Of Recurrence After Liver Ttransplantation*) (71) pode ser usado antes ou depois do transplante ou de forma combinada. Três variáveis identificadas no pré-operatório mostraram ser preditores independentes de menor tempo livre de recorrência (escore pré-Moral): maior nódulo  $> 3$  cm, razão neutrófilos/linfócitos  $\geq 5$  cm e AFP  $> 200$  ng/ml. A pontuação do escore é de 0 (sem nenhum fator) a 13 (todos fatores presentes). Pacientes com valores mais elevados apresentaram sobrevida livre de recorrência em 5 anos de 17,9% enquanto pacientes com escores menores foi de 98,6%. No pós-transplante (escore pós-Moral) foram identificadas quatro variáveis preditoras de recorrência: tumor com grau histológico 4, invasão vascular, tumor  $> 3$  cm e mais de três nódulos. A pontuação do escore foi

similar à do pré-Moral: 0 (sem nenhum fator) até 13 (todos fatores presentes). No grupo com escore baixo a sobrevida livre de recorrência em 5 anos foi de 75,1% e no grupo com escore mais alto de 22,1%. No escore combinado, ou Combo-Moral, a pontuação do escore varia entre 0 e 26 e apresentou alto desempenho para predição de recorrência, com estatística-c 0,91.

O modelo R3-AFP foi desenvolvido em uma coorte composta por população de vários países, incluindo uma significativa proporção de pacientes em lista com CHC além dos CM (72). Os componentes do modelo são: número de nódulos no exame de imagem, o diâmetro do maior nódulo, presença de invasão vascular, grau nuclear e o valor da última AFP antes do transplante. Quatro categorias de risco para recorrência em 5 anos foram identificadas: pacientes com escore muito baixo (escore = 0), recorrência 5,5%; escore baixo (escore 1-2), recorrência 15,1%; escore alto (escore 3-6), 39,1%; escore muito alto (escore > 6), recorrência de 73,9%.

Tran e cols. publicaram em 2023 o escore RELAPSE (*Recurrent Liver Cancer Prediction Score*), desenvolvido em uma coorte de 4981 pacientes submetidos a TxH em 20 centros norte-americanos. Utilizando inclusive inteligência artificial, incluíram no modelo as variáveis nível máximo de AFP, relação neutrófilos/linfócitos e, do explante, o tamanho máximo do tumor, presença de invasão vascular e diferenciação do tumor. A estatística-c foi 0,78 (52).

A tabela 2 resume alguns desses modelos.

**Tabela 2.** Exemplos de escores preditivos de recorrência de carcinoma hepatocelular empregados depois do transplante hepático

<b>Critério</b>	<b>Ano</b>	<b>Risco de recorrência</b>
RETREAT (70)	2017	RR 3 anos. Escore 0=1,8%; escore ≥5=29%
MORAL pré TxH (71)	2017	ILD 5 anos: grupo baixo risco 98,6%
MORAL pós-TxH (71)	2017	ILD 5 anos: grupo baixo risco 97,4%
R3-AFP (72)	2022	RR 5 anos. grupo risco muito baixo 5,5%

RETREAT, Risk Estimation of Tumor Recurrence; MORAL, Model Of Recurrence After Liver Transplantation; AFP, alfafetoproteína; ILD: intervalo livre de doença; RR, risco de recorrência.

### 3. JUSTIFICATIVA

Mesmo empregando critérios restritivos na seleção de pacientes com CHC para TxH, recorrência do tumor ocorre em 8% a 20% dos casos (65) e está associada a mau prognóstico, registrando-se sobrevida de apenas 10-13 meses, em média, depois do diagnóstico (67,73). O relatório do grupo de trabalho da Conferência de Consenso de Oncologia de Transplante da *International Liver Transplantation Society* (ILTS) enfatizou que as estratégias de vigilância após TxH devem ser baseadas em ferramentas de previsão para orientar a vigilância, mas não conseguiu chegar a um consenso claro para a prática clínica (74). Um recente estudo multicêntrico, incluindo 223 pacientes com CHC recorrente, identificou que um número crescente de exames de vigilância guiados por escores de risco após TxH foi associado à administração oportuna de tratamento potencialmente curativo e melhorou a sobrevivência pós-recorrência (75).

Escore preditores de recorrência de CHC pós-TxH que utilizam dados do explante hepático oferecem maior acurácia prognóstica em comparação com avaliações pré-operatórias, uma vez que proporcionam uma análise mais precisa da biologia tumoral. A avaliação patológica do explante permite identificar características como invasão vascular, multifocalidade e a presença de tumores satélites, que são frequentemente subestimadas em exames de imagem. Esse nível de detalhamento é crucial para o refinamento das estratégias terapêuticas e para a estratificação de risco pós-transplante, justificando o uso desses escores em modelos de predição de recorrência (76). Portanto, neste cenário, a identificação do mais acurado modelo preditor de recorrência depois do transplante usando dados do explante hepático é extremamente importante para adoção de uma melhor política de rastreamento.

## **4. OBJETIVOS**

### **4.1. OBJETIVO PRINCIPAL**

Realizar revisão sistemática abrangente e atualizada, incluindo metanálise, sobre o desempenho dos modelos desenvolvidos para serem aplicados depois do TXH de pacientes com CHC com o objetivo de estimar o risco de recorrência do tumor.

### **4.2. OBJETIVOS SECUNDÁRIOS**

1. Identificar os diferentes modelos utilizados para estimar a recorrência de carcinoma hepatocelular após o transplante hepático.
2. Comparar o desempenho dos diferentes modelos em termos de sensibilidade, especificidade e áreas sob a curva.
3. Identificar possíveis direções para futuras pesquisas nessa área,

## 5. REFERÊNCIAS

1. Mehta N, Bhangui P, Yao FY, Mazzaferro V, Toso C, Akamatsu N, et al. Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. Working Group Report from the ILTS Transplant Oncology Consensus Conference. *Transplantation*. 2020 Jun;104(6):1136–42.
2. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, Montalto F, Ammatuna M, Morabito A, Gennari L. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*. 1996 Mar 14;334(11):693-9. doi: 10.1056/NEJM199603143341104. PMID: 8594428.
3. Bzeizi KI, Abdullah M, Vidyasagar K, Alqahthani SA, Broering D. Hepatocellular carcinoma recurrence and mortality rate post liver transplantation: Meta-analysis and systematic review of real-world evidence. *Cancers (Basel)*. 2022;14(20):5114.
4. Marrone G, Leone MS, Biolato M, et al. Therapeutic approach to post-transplant recurrence of hepatocellular carcinoma: Certainties and open issues. *Cancers (Basel)*. 2023;15(23):5593.
5. World Health Organization (WHO). Number of new cases in 2022, both sexes, all ages. Consultado em 10 de outubro de 2024.
6. Hoffman D, Mehta N. Recurrence of hepatocellular carcinoma following liver transplantation. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;15(1):91–102.
7. Santos FAC, Fernandes FCGM, Santos EGO, Medeiros NBM, Souza DLB, Barbosa IR. Mortalidade por câncer de fígado e vias biliares no Brasil: tendências e projeções até 2030. *Rev Bras Cancerol*. 2019;65(4):435. doi:10.32635/2176-9745.RBC.2019v65n4.435.
8. Rungay H, Arnold M, Ferlay J, Lesi O, Cabasag CJ, Vignat J, et al. Global burden of primary liver cancer in 2020 and predictions to 2040. J World Health Organization. Number of new cases in 2020, both sexes, all ages [Internet]. Geneva: International Agency for Research on Cancer; 2020 [cited 2024 Oct 10]. Disponível em:

<https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-fact-sheets.pdf>.

9. Hepatol . 2022 Dec;77(6):1598–606.
10. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology*. 2004;127(5 Suppl 1) –50.
11. Samant H, Amiri HS, Zibari GB. Addressing the worldwide hepatocellular carcinoma: epidemiology, prevention and management. *J Gastrointest Oncol*. 2021;12(S2) –73.
12. Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int J Cancer*. 2006;118:3030–44.
13. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018 Nov;68(6):394–424.
14. Chen G, Lin W, Shen F, Iloeje UH, London WT, Evans AA. Past HBV viral load as predictor of mortality and morbidity from HCC and chronic liver disease in a prospective study. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(8):1797–803.
15. Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN, et al. REVEAL-HBV Study Group. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA*. 2006;295:65–73.
16. Liu CJ, Kao JH, Chen DS. Therapeutic implications of hepatitis B virus genotypes. *Liver Int*. 2005;25(6):1097–107.
17. Feitelson MA. Hepatitis B virus in hepato-carcinogenesis. *J Cell Physiol*. 1999;181:188–202.
18. Chen JD, Yang HI, Iloeje UH, et al. Carriers of inactive hepatitis B virus are still at risk for hepatocellular carcinoma and liver-related death. *Gastroenterology*. 2010;138:1747–54.
19. Cui F, Shen L, Li L, Wang H, Wang F, Bi S, et al. Prevention of chronic hepatitis B after 3 decades of escalating vaccination policy, China. *Emerg Infect Dis*. 2017;23:765–72.
20. Ministério da Saúde do Brasil. Cobertura vacinal do Calendário Nacional de Vacinação [Internet]. Disponível em:

[https://infoms.saude.gov.br/extensions/SEIDIGI\\_DEMAS\\_VACINACAO\\_CALENDARIO\\_NACIONAL\\_COBERTURA\\_RESIDENCIA/SEIDIGI\\_DEMAS\\_VACINACAO\\_CALENDARIO\\_NACIONAL\\_COBERTURA\\_RESIDENCIA.html](https://infoms.saude.gov.br/extensions/SEIDIGI_DEMAS_VACINACAO_CALENDARIO_NACIONAL_COBERTURA_RESIDENCIA/SEIDIGI_DEMAS_VACINACAO_CALENDARIO_NACIONAL_COBERTURA_RESIDENCIA.html). Acesso em: 16 out. 2024.

21. Huang YT, Jen CL, Yang HI, Lee MH, Su J, Lu SN, et al. Lifetime risk and sex difference of hepatocellular carcinoma among patients with chronic hepatitis B and C. *J Clin Oncol*. 2011 Aug 22;29(27):3643. doi: 10.1200/JCO.2011.36.1545. PMID: 21859997.
22. Chang KC, Wu YY, Hung CH, et al. Clinical risk prediction guide for the development of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C patients after interferon-based therapy. *Br J Cancer*. 2013;109:2481.
23. Raimondi S, Bruno S, Mondelli MU, Maisonneuve P. Hepatitis C virus genotype 1b as a risk factor for hepatocellular carcinoma development: a meta-analysis. *J Hepatol*. 2009;50:1142.
24. Sun J, Althoff KN, Jing Y, et al. Trends in the incidence and risk of hepatocellular carcinoma among people with HIV in the US and Canada, 1996-2015. *JAMA Netw Open*. 2021;4.
25. Donato F, Tagger A, Gelatti U, Parrinello G, Boffetta P, Albertini A, et al. Alcohol and hepatocellular carcinoma: the effect of lifetime intake and hepatitis virus infections in men and women. *Am J Epidemiol*. 2002;155:323.
26. LoConte NK, Brewster AM, Kaur JS, et al. Alcohol and cancer: a statement of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol*. 2018;36:83.
27. Degasperi E, Colombo M. Distinctive features of hepatocellular carcinoma in non-alcoholic fatty liver disease. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016;1:156–64.
28. Argenziano ME, Kim MN, Montori M, Di Bucchianico A, Balducci D, Ahn SH, et al. Epidemiology, pathophysiology and clinical aspects of hepatocellular carcinoma in MAFLD patients. *Hepatol Int*. 2024 Oct;18(Suppl 2):922–40. doi: 10.1007/s12072-024-10692-4. Epub 2024 Jul 16. PMID: 39012579.

29. Jinjuvadia R, Patel S, Liangpunsakul S. The association between metabolic syndrome and hepatocellular carcinoma: Systemic review and meta-analysis. *J Clin Gastroenterol*. 2014;48(2):172–7.
30. Deugnier YM, Guyader D, Crantock L, Lopez JM, Turlin B, Yaouanq J, et al. Primary liver cancer in genetic hemochromatosis: a clinical, pathological, and pathogenetic study of 54 cases. *Gastroenterology*. 1993;104:228–34.
31. Hsu IC, Metcalf RA, Sun T, Welsh JA, Wang NJ, Harris CC. Mutational hotspot in the p53 gene in human hepatocellular carcinomas. *Nature*. 1991;350:427–8.
32. Lee Y-CA, Cohet C, Yang Y-C, Stayner L, Hashibe M, Straif K. Meta-analysis of epidemiologic studies on cigarette smoking and liver cancer. *Int J Epidemiol*. 2009;38:1497–511.
33. Llovet JM, Kelley RK, Villanueva A, et al. Hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1):6. doi: 10.1038/s41572-020-00240-3.
34. Villanueva A. Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med*. 2019;380:1450–62. doi: 10.1056/NEJMra1713263.
35. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 2018;391(10127):1301–14. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30010-2.
36. El-Serag HB. Epidemiology of Viral Hepatitis and Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*. 2012;142(6):1264–73. doi: 10.1053/j.gastro.2011.12.061.
37. European Association for the Study of the Liver, Electronic address: easloffice@easloffice.eu, European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2018;69:182.
38. American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). Practice guidance on prevention, diagnosis, and treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2023;78:1922-1965.
39. Kanwal F, Singal AG. Surveillance for Hepatocellular Carcinoma: Current Best Practice and Future Direction. *Gastroenterology*. 2019;157:54.

40. Singal AG, Llovet JM, Yarrow M, et al. AASLD Practice Guidance on prevention, diagnosis, and treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2023;78:1922.
41. American College of Radiology. Liver Imaging Reporting and Data System v 2017 [Internet]. Disponível em: <https://www.acr.org/Clinical-Resources/Reporting-and-Data-Systems/LI-RADS>.
42. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria Conjunta Nº 18, de 14 de outubro de 2022. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma Hepatocelular no Adulto.
43. Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, Sirlin CB, Abecassis MM, Roberts LR, Zhu AX, Murad MH, Marrero JA. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2018 Jan;67(1):358–80. doi: 10.1002/hep.29086. PMID: 28130846.
44. Bruix J, Reig M, Rimola J, Forner A, Burrel M, Fuster J, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J Hepatol*. 2022;76(3):681-93. doi:10.1016/j.jhep.2021.11.018.
45. Schwartz M. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2004 Nov;127(5 Suppl 1):S268-76. doi: 10.1053/j.gastro.2004.09.041. Erratum in: *Gastroenterology*. 2005 Feb;128(2):523. PMID: 15508093.
46. De Stefano N, Patrono D, Colli F, Rizza G, Paraluppi G, Romagnoli R. Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma in the Era of Immune Checkpoint Inhibitors. *Cancers (Basel)*. 2024 Jun 28;16(13):2374. doi: 10.3390/cancers16132374. PMID: 39001436; PMCID: PMC11240403.
47. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, Bacchetti P, Ascher NL, Roberts JP. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: comparison of the proposed UCSF criteria with the Milan criteria and the Pittsburgh modified TNM criteria. *Liver Transpl*. 2002 Sep;8(9):765-74. doi: 10.1053/jlts.2002.34892. PMID: 12200775.

48. de'Angelis N, Landi F, Carra MC, Azoulay D. Managements of recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation: A systematic review. *World J Gastroenterol.* 2015 Oct 21;21(39):11185-98. doi: 10.3748/wjg.v21.i39.11185. PMID: 26494973; PMCID: PMC4607916.
49. Halazun KJ, Sapisochin G, von Ahrens D, Agopian VG, Tabrizian P. Predictors of outcome after liver transplantation for hepatocellular carcinoma (HCC) beyond Milan criteria. *Int J Surg.* 2020 Oct;82S:61-69. doi: 10.1016/j.ijssu.2020.07.029. Epub 2020 Jul 21. PMID: 32707331.
50. Hasan B, Colak Y, Khalid RA, et al. Early Detection of Hepatocellular Carcinoma Recurrence in the Posttransplant Population: A Comparison of RETREAT and Cleveland Clinic Florida Scoring System. *Transplant Proc.* 2021;53(1):193-199.
51. Ma E, Li J, Xing H, et al. Development of a predictive nomogram for early recurrence of hepatocellular carcinoma in patients undergoing liver transplantation. *Ann Transl Med.* 2021;9(6):468. doi:10.21037/atm-21-334.
52. Tran BV, Moris D, Markovic D, Zaribafzadeh H, Henao R, Lai Q, Florman SS, Tabrizian P, Haydel B, Ruiz RM, Klintmalm GB, Lee DD, Taner CB, Hoteit M, Levine MH, Cillo U, Vitale A, Verna EC, Halazun KJ, Tevar AD, Humar A, Chapman WC, Vachharajani N, Aucejo F, Lerut J, Ciccarelli O, Nguyen MH, Melcher ML, Viveiros A, Schaefer B, Hoppe-Lotichius M, Mittler J, Nydam TL, Markmann JF, Rossi M, Mobley C, Ghobrial M, Langnas AN, Carney CA, Berumen J, Schnickel GT, Sudan DL, Hong JC, Rana A, Jones CM, Fishbein TM, Busuttil RW, Barbas AS, Agopian VG. Development and validation of a REcurrent Liver cAncer Prediction ScorE (RELAPSE) following liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: Analysis of the US Multicenter HCC Transplant Consortium. *Liver Transpl.* 2023 Jul 1;29(7):683-697.
53. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, Zhu AX, Finn RS, Abecassis MM, et al. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018

- Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018 Aug; 68(2):723–50.
54. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*. 1996 Mar 14;334(11):693–9.
  55. Chagas AL, Mattos AA, Carrilho FJ, Bittencourt PL, et al. Brazilian Society of Hepatology updated recommendations for diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Arq Gastroenterol*. 2020;57(suppl 1):1–20. doi: 10.1590/S0004-2803.202000000-20.
  56. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 656, de 1º de abril de 2020. Altera a Portaria de Consolidação nº 4/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, para atualizar o regulamento técnico do Sistema Nacional de Transplantes. *Diário Oficial da União*. 1 abr. 2020. Disponível em: <https://www.bsgestaopublica.com.br/portaria-ms-no-656-de-1o-de-abril-d-e-2020/>. Acesso em: 21 out. 2024.
  57. Tabrizian P, Holzner ML, Mehta N, Halazun K, Agopian VG, Yao F, et al. Ten-Year Outcomes of Liver Transplant and Downstaging for Hepatocellular Carcinoma. *JAMA Surg*. 2022 Sep 1;157(9):779–88.
  58. Yao FY, Xiao L, Bass NM, Kerlan R, Ascher NL, Roberts JP. Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: Validation of the UCSF-Expanded Criteria Based on Preoperative Imaging. *Am J Transplant*. 2007 Nov ;7(11):2587–96.
  59. Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, Bhoori S, Schiavo M, Mariani L, et al. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol*. 2009 Jan;10(1):35–43.
  60. Brasil. Portaria 1.160, de 29 de maio de 2006 [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2006 [cited 2023 Dec 07]. Disponível em: <http://bvsms.saude>.
  61. Lee SG, Hwang S, Moon DB, Ahn CS, Kim KH, Sung KB, et al. Expanded indication criteria of living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma at one large-volume center. *Liver Transpl*. 2008 Jul;14(7):935–45.

62. Duvoux C, Roudot–Thoraval F, Decaens T, Pessione F, Badran H, Piardi T, et al. Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: A Model Including  $\alpha$ -Fetoprotein Improves the Performance of Milan Criteria. *Gastroenterology*. 2012 Oct;143(4):986-994.e3.
63. Mazzaferro V, Sposito C, Zhou J, Pinna AD, De Carlis L, Fan J, et al. Metroticket 2.0 Model for Analysis of Competing Risks of Death After Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*. 2018 Jan;154(1):128–39.
64. Lerut J, Foguene M, Lai Q. Hepatocellular cancer selection systems and liver transplantation: from the tower of babel to an ideal comprehensive score. *Updates Surg*. 2021 Oct:1599–614.
65. Cillo U, Vitale A, Grigoletto F, Gringeri E, D’Amico F, Valmasoni M, et al. Intention-to-Treat Analysis of Liver Transplantation in Selected, Aggressively Treated HCC Patients Exceeding the Milan Criteria. *Am J Transplant*. 2007 Apr; 7(4):972–81.
66. DuBay D, Sandroussi C, Sandhu L, Cleary S, Guba M, Cattral MS, et al. Liver Transplantation for Advanced Hepatocellular Carcinoma Using Poor Tumor Differentiation on Biopsy as an Exclusion Criterion. *Ann Surg*. 2011 Jan; 253(1):166–72.
67. Sapisochin G, Goldaracena N, Laurence JM, Dib M, Barbas A, Ghanekar A, et al. The extended Toronto criteria for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: A prospective validation study. *Hepatology*. 2016 Dec; 64(6):2077–88.
68. Marsh JW, Dvorchik I, Subotin M, Balan V, Rakela J, Popechitelev EP, et al. The prediction of risk of recurrence and time to recurrence of hepatocellular carcinoma after orthotopic liver transplantation: A pilot study. *Hepatology*. 1997 Aug; 26(2):444–50.
69. Agopian VG, Harlander-Locke M, Zarrinpar A, Kaldas FM, Farmer DG, Yersiz H, et al. A Novel Prognostic Nomogram Accurately Predicts Hepatocellular Carcinoma Recurrence after Liver Transplantation: Analysis of 865 Consecutive Liver Transplant Recipients. *J Am Coll Surg*. 2015 Apr; 220(4):416–27.
70. Mehta N, Heimbach J, Harnois DM, Sapisochin G, Dodge JL, Lee D, et al. Validation of a Risk Estimation of Tumor Recurrence After Transplant

- (RETREAT) Score for Hepatocellular Carcinoma Recurrence After Liver Transplant. *JAMA Oncol.* 2017 Apr 1;3(4):493–500.
71. Halazun KJ, Najjar M, Abdelmessih RM, Samstein B, Griesemer AD, Guarrera JV, et al. Recurrence After Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: A New MORAL to the Story. *Ann Surg.* 2017 Mar;265(3):557–64.,
  72. Straś WA, Wasiak D, Łągiewska B, Tronina O, Hreńczuk M, Gotlib J, et al. Recurrence of Hepatocellular Carcinoma After Liver Transplantation: Risk Factors and Predictive Models. *Ann Transplant.* 2022 Jan 26;27.
  73. Victor DW, Monsour HP, Boktour M, Lunsford K, Balogh J, Graviss EA, et al. Outcomes of Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma Beyond the University of California San Francisco Criteria: A Single-center Experience. *Transplantation.* 2020 Jan;104(1):113–21..
  74. Berenguer M, Burra P, Ghobrial M, Hibi T, Metselaar H, Sapisochin G, et al. Posttransplant Management of Recipients Undergoing Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. Working Group Report From the ILTS Transplant Oncology Consensus Conference. *Transplantation.* 2020;104:1143–9.
  75. Lee DD, Sapisochin G, Mehta N, Gorgen A, Musto KR, Hajda H, et al. Surveillance for HCC after Liver Transplantation: Increased monitoring may yield aggressive treatment options and improved postrecurrence survival. *Transplantation.* 2020;104:2105–12.
  76. Mauro E, Sanduzzi-Zamparelli M, Jutras G, et al. Challenges in Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: A Review of Current Controversies. *Cancers (Basel).* 2024;16(17):3059. Published 2024 Sep 2. doi:10.3390/cancers16173059.