

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

**Luciana dos Santos Schraiber**

**O valor sérico da alfa-fetoproteína pré-transplante hepático na predição da recorrência do hepatocarcinoma**

**UFCSPA**

Universidade Federal de Ciências da Saúde  
de Porto Alegre

Porto Alegre  
2013

**Luciana dos Santos Schraiber**

**O valor sérico da alfa-fetoproteína pré-transplante hepático na predição da recorrência do hepatocarcinoma**

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. Angelo Alves de Mattos  
Co-orientadora: Dra. Maria Lúcia Zanotelli

Porto Alegre  
2013

S377v	Schraiber, Luciana dos Santos O valor sérico da alfa-fetoproteína pré-transplante hepático na predição da recorrência do hepatocarcinoma / Luciana dos Santos Schraiber. – Porto Alegre, 2013. 54 f. : il.  Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Hepatologia – Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, 2013. Orientador: Dr. Angelo Alves de Mattos Co-orientadora: Dra. Maria Lúcia Zanotelli  1. Carcinoma hepatocelular. 2. Transplante de fígado. 3. Alfa- fetoproteína. I. Título. II. Mattos, Angelo Alves de. III. Zanotelli, Maria Lúcia.  CDD 616.994 362
-------	--

**Luciana dos Santos Schraiber**

**O VALOR SÉRICO DA ALFA-FETOPROTEÍNA PRÉ-TRANSPLANTE HEPÁTICO  
NA PREDIÇÃO DA RECORRÊNCIA DO HEPATOCARCINOMA**

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 Hepatologia. Área de Concentração: Hepatologia.

Aprovada em \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2013.

Banca Examinadora:

---

Dr. Renato Ferreira da Silva

---

Dr. Paulo Roberto Reichert

---

Dra. Gabriela Perdomo Coral

Porto Alegre  
2013

*Em especial a minha família. Essa dissertação marca o resultado mais visível de um processo de construção. Se o desafio era enorme, e o caminho foi difícil, as motivações eram grandiosas. Somadas ao estímulo que transformaram momentos de angústia em uma estrada com diversos frutos; sempre em busca do aprimoramento do saber.*

## AGRADECIMENTOS

Em nossa vida nada conquistamos sozinhos. Muitas vezes um simples gesto pode mudar a nossa vida e contribuir para o nosso sucesso. Os resultados de um trabalho de pesquisa se devem pela cooperação e pelo esforço de um grupo de pessoas com as quais convivemos. Portanto, algumas destas merecem agradecimento especial.

Aos meus pais, **Ana Maria e Vilmar Schraiber**, pelo exemplo como seres humanos, pelo carinho e apoio, e pela compreensão da minha ausência. Merecem as mais preciosas palavras; sei que estão orgulhosos por eu ter atingido mais esta etapa.

Aos meus irmãos **Tiago, Taciana e Júnior**, a melhor herança que poderia ter recebido.

Ao meu orientador, **Dr. Angelo de Alves Mattos**, por ser de grande exponência científica, admirável personalidade, responsável direto pela missão que agora se cumpre. Ao incentivo, às correções, às motivações, aos conselhos prestados e por confiar em minha capacidade.

À minha co-orientadora **Dra. Maria Lúcia Zanotelli**, coordenadora do Grupo de Transplante Hepático Adulto da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, profissional de dedicação admirável a este grupo de pacientes, pela excelente convivência e aprendizado concedido.

Aos mestres e colegas do **Hospital São Vicente de Paulo**, Passo Fundo, pelos ensinamentos e pela oportunidade de trabalho em um centro de referência médica.

À **Dra. Lísia Hoppe** e **Dr. Paulo Reichert** com os quais tive a possibilidade de conhecer, admirar e dar meus primeiros passos em direção à Hepatologia, em Passo Fundo. Profissionais que lutam constantemente para fazer o melhor pelo seu Grupo de Transplante.

Aos colegas da **Equipe de Transplante Hepático da Santa Casa de Porto Alegre**, com os quais tive o prazer de conviver. Minha admiração pela incansável luta e dedicação aos pacientes, e pelo apoio durante a realização deste trabalho.

Ao **Dr. Mário Wagner e Marcos Reina** pela preciosa ajuda na análise estatística.

A professora de português **Elisete Dalsochio** pela revisão da gramatical.

A **Sra. Luciani Spencer**, secretária do Programa de Pós-Graduação, pessoa amável, sempre atenciosa e solícita.

Aos **funcionários** do Grupo de Transplante Hepático Adulto da Santa Casa e Misericórdia de Porto Alegre, sempre solícitos na ajuda da busca para realização deste trabalho.

Ao **Programa de Pós-Graduação em Hepatologia e aos seus coordenadores**, por possibilitarem a realização do experimento.

À **Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre**, que me proporcionou a realização de um curso de Pós-Graduação de reconhecida qualidade.

## RESUMO

**Introdução:** A recidiva do carcinoma hepatocelular (CHC) é um fator limitante na sobrevida dos indivíduos submetidos a transplante ortotópico de fígado (TOF). Avaliar outros marcadores prognósticos, além do número e tamanho do tumor, grau de diferenciação histológica, invasão vascular tumoral, é um passo importante para prever a recidiva e estabelecer estratégias terapêuticas. **Objetivos:** Analisar o valor prognóstico da alfa-fetoproteína (AFP) e sua relação com a recidiva do CHC após o TOF. **Pacientes e métodos:** Foram analisados, retrospectivamente, no período de 1997 a 2010, os dados de 206 pacientes com diagnóstico histopatológico de CHC submetidos a TOF. **Resultados:** Foi registrada uma sobrevida global em 1, 3, 5 e 14 anos, respectivamente, de 78,6%, 65,4%, 60,5% e 38,7%. A frequência de recidiva foi de 15,5%, sendo que a mesma esteve relacionada com a sobrevida dos pacientes ( $p < 0,001$ ). Não foi observada uma relação entre a sobrevida e os níveis de AFP ( $p = 0,153$ ). Por outro lado, constatou-se uma correlação entre a ocorrência de recidiva tumoral e os níveis de AFP ( $p = 0,002$ ). Quando realizada a análise univariada dos fatores de risco para recidiva, observou-se que o nível de AFP maior que 200 ng/ml, o número de tumores, o grau de diferenciação histológica, a presença de invasão vascular e de nódulos satélites estiveram relacionados com a ocorrência de recidiva. Na análise multivariada, apenas o nível de AFP maior que 200 ng/ml foi considerado como fator de risco, razão de chances (RC) de 3,32 (95% IC, 1,40-7,91,  $p = 0,007$ ). **Conclusão:** No presente estudo, observou-se que a despeito dos níveis de AFP não terem se correlacionado com a sobrevida dos pacientes submetidos a TOF, estiveram associados a um aumento da chance de recidiva tumoral de 3,32 vezes .

**Palavras-chave:** Carcinoma hepatocelular. Transplante de fígado. Alfa-fetoproteína.

## ABSTRACT

**Introduction:** Recurrence of hepatocellular carcinoma (HCC) is a limiting factor in the survival of patients undergoing orthotopic liver transplantation (OLT). Evaluate other prognostic markers, beyond the number and size of the tumor, degree of histological differentiation, venous invasion, is an important step to predict recurrence and establish therapeutic strategies. **Objectives:** To analyze the prognostic value of alpha-fetoprotein (AFP) and its relationship with the recurrence of HCC after TOF. **Patients and methods:** We retrospectively analyzed the period from 1997 to 2010 data from 206 patients with histopathological diagnosis of HCC who underwent OLT. **Results:** We registered an overall survival at 1, 3, 5 and 14 years of, respectively, 78.6%, 65.4%, 60.5% and 38.7%. The frequency of recurrence was 15.5%, and the same was related to survival ( $p < 0.001$ ). No relationship was observed between survival and AFP levels ( $p = 0.153$ ). Furthermore, a correlation was found between tumor recurrence and AFP levels ( $p = 0.002$ ). When performed univariate analysis of risk factors for recurrence was observed that the AFP level greater than 200 ng/ml, the number of tumors, the degree of cell differentiation, the presence of vascular invasion and satellite nodules were related to recurrence. In multivariate analysis, only the AFP level greater than 200 ng/ml was considered as a risk factor, *Hazard Ratio* (HR) of 3.32 (95% CI, 1.40 to 7.91,  $p = 0.007$ ). **Conclusion:** In the present study, we observed that despite the AFP levels have not correlated with survival of patients undergoing OLT, were associated with an increased chance of recurrence of 3.32 times.

**Keywords:** Hepatocellular carcinoma. Liver transplantation. Alpha-photoprotein.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Sobrevida dos pacientes submetidos a transplante ortotópico de fígado. ....	40
Figura 2: Sobrevida dos pacientes, segundo a recidiva de carcinoma hepatocelular. ....	41
Figura 3: Sobrevida dos pacientes, segundo os níveis de AFP .....	42
Figura 4: Frequência cumulativa de recidiva tumoral no transplante ortotópico de fígado. .....	43
Figura 5: Recidiva tumoral segundo os níveis de AFP. ....	44

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> – Características demográficas e achados clínicos dos pacientes submetidos ao transplante ortotópico de fígado por carcinoma hepatocelular.....	38
<b>Tabela 2</b> – Etiologia da doença hepática determinante do transplante ortotópico de fígado. .....	39
<b>Tabela 3</b> – Ocorrência de recidiva em pacientes submetidos ao transplante ortotópico de fígado por carcinoma hepatocelular. ....	45

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AASLD - *American Association for the Study of the Liver*

AFP - Alfa-fetoproteína

AFP –L3- a fração da AFP reativa com aglutinina *Lens culinaris*

APASL - *Pacific Association for the Study of the Liver*

BCLC - *Barcelona Clinic Liver Cancer*

CHC - Carcinoma hepatocelular

CM - Critérios de Milão

DCP- Desgamacarboxiprotrombina

DHGNA - Doença hepática gordurosa não alcoólica

EASL - *European Association for the Study of the Liver*

HBeAg- Antígeno "e" da hepatite B

HR – *Hazard Ratio*

RC- Razão de chances

TOF - Transplante ortotópico fígado

UCSF - *University of California, San Francisco*

UNOS - *United Network for Organ Sharing*

VHB - Vírus da hepatite B

VHC - Vírus da hepatite C

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	12
<b>2</b>	<b>JUSTIFICATIVA</b> .....	23
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	24
<b>3.1</b>	<b>Objetivos gerais</b> .....	24
<b>3.2</b>	<b>Objetivos específicos</b> .....	24
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	26
<b>4</b>	<b>ARTIGO A SER PUBLICADO</b> .....	32
<b>5</b>	<b>CONCLUSÕES</b> .....	53
<b>6</b>	<b>PERSPECTIVAS FUTURAS</b> .....	54

## 1 REVISÃO DA LITERATURA

O carcinoma hepatocelular (CHC) é um problema de saúde pública em todo o mundo, causando mais de um milhão de mortes por ano. É considerado o quinto tumor maligno mais comum e a terceira causa mais frequente de morte relacionada ao câncer <sup>(1)</sup>, proporcionando aos pacientes uma taxa de sobrevida em cinco anos de apenas 7% <sup>(2)</sup>. As taxas de incidência e mortalidade variam entre diferentes áreas geográficas devido a variação da frequência dos principais fatores de risco <sup>(3)</sup>. Em um estudo realizado em nosso País, a cirrose hepática esteve presente em 98% dos doentes, sendo as causas virais aquelas de maior impacto epidemiológico <sup>(4)</sup>. Ressalta-se que os principais fatores de risco para o desenvolvimento do CHC são a hepatite crônica pelo vírus B (VHB) e C (VHC), o abuso de álcool, e doença hepática gordurosa não-alcoólica (DHGNA) <sup>(5)</sup>.

A cada ano 10,9 milhões de casos novos de câncer são diagnosticados. Os cânceres mais comumente diagnosticados são de mama, pulmão, e colorretal; no entanto, as causas mais comuns de morte por câncer são aquelas decorrentes dos tumores de pulmão, estômago e fígado <sup>(6,7,8)</sup>.

O CHC representa mais de 90% das neoplasias primárias de fígado, sendo que sua incidência aumenta progressivamente com o avançar da idade, atingindo um pico aos 70 anos, e apresenta forte preponderância do sexo masculino, com uma relação de 2,4:1 <sup>(9)</sup>. O padrão de incidência do CHC tem uma clara distribuição geográfica, com as maiores taxas de incidência na Ásia Oriental, onde ocorrem cerca de 85% dos casos <sup>(8,9)</sup>.

Aproximadamente 90% dos CHC estão associados a um fator de risco conhecido. Os fatores mais frequentes incluem o VHB, o VHC e o consumo de álcool. Atualmente tem sido valorizado o papel da DHGNA na gênese dos tumores <sup>(10)</sup>. Na África e na Ásia Oriental, a maior causa de CHC é atribuível ao VHB (60%), enquanto que nos países desenvolvidos do Ocidente, apenas 20% dos casos, pode ser atribuída à infecção pelo VHB; sendo VHC o principal fator de risco <sup>(5)</sup>.

Em todo o mundo, cerca de 54% dos casos, podem ser atribuídos à infecção pelo VHB (que afeta 400 milhões de pessoas no mundo), enquanto 31% podem ser atribuídos à infecção por VHC (que afeta 170 milhões de pessoas), restando cerca de 15% dos casos de CHC atribuídos a outras causas. A cirrose *per se* é um importante fator de risco para o CHC, independente da etiologia, porém o risco é maior em pacientes com cirrose de causa viral. Na história natural da doença, um terço dos pacientes poderá desenvolver CHC. Estudos têm

demonstrado que aproximadamente 1-8% ao ano dos pacientes com cirrose desenvolvem CHC <sup>(1)</sup>.

Vários estudos têm identificado fatores relacionados ao VHB como preditores para o desenvolvimento do CHC: soropositividade para antígeno "e" da hepatite B (HBeAg) <sup>(11)</sup>, carga viral elevada <sup>(12)</sup>, e genótipo C <sup>(13)</sup> são independentes preditores de desenvolvimento CHC. Outros fatores de risco independente da etiologia, estão envolvidos no desenvolvimento desta neoplasia: a gravidade da doença hepática (contagem de plaquetas inferior a 100 mil, presença de varizes esofágicas), a idade avançada e o sexo masculino <sup>(1,4,8)</sup>. Estudos recentes têm mostrado que a incidência do CHC aumenta em paralelo ao aumento da pressão portal <sup>(14)</sup>, ou em paralelo com o grau de fibrose do fígado conforme medido pela elastografia transitória <sup>(15)</sup>.

A incidência do CHC aumentou modestamente entre 1979 e 1988 (14,5%) e de forma mais robusta na década seguinte (90% entre 1988 e 2004). O rápido aumento na incidência correspondeu ao aumento da infecção pelo VHC. Ainda, segundo estimativas epidemiológicas, esta incidência tende a aumentar nas próximas duas décadas <sup>(16)</sup>. Considera-se que o aumento observado nas duas últimas décadas não se deve apenas ao aumento na incidência do VHC. Na verdade, neste período, experimentou-se uma melhora no suporte e manejo do paciente cirrótico. As infecções bacterianas e a hemorragia digestiva, ora tidas como principais causas de mortalidade destes indivíduos, agora são mais eficientemente prevenidas e tratadas, aumentando a sobrevida dos cirróticos e permitindo mais tempo para o desenvolvimento do tumor <sup>(17)</sup>. Atualmente, o CHC é considerado a principal causa de morte entre pacientes com cirrose <sup>(18,19)</sup>.

Historicamente, o CHC era diagnosticado tardiamente no curso da doença e, por conseguinte, a grande maioria dos pacientes tinha um prognóstico ruim no momento do diagnóstico, com pequena sobrevida e altas taxas de recorrência após o tratamento. Atualmente, como resultado da implementação de programas de rastreio, bem como avanços na avaliação por métodos de imagem, uma proporção crescente de pacientes tem diagnóstico da doença em fase inicial <sup>(3)</sup>. Em um paciente com cirrose, a probabilidade de que um nódulo detectado à ecografia abdominal se trate de CHC é muito elevada, especialmente quando seu diâmetro excede 1 cm (centímetro) <sup>(20)</sup>.

Quanto ao diagnóstico do CHC, de acordo com os critérios publicados em 2005 pela *American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)* <sup>(20)</sup>, o mesmo era estabelecido de forma não invasiva quando, em fígado cirrótico, um nódulo com mais de 2 cm apresentava intensa captação de contraste na fase arterial seguido de *washout* na fase venosa e tardia, por meio de uma técnica de imagem dinâmica (ecografia com contraste, ressonância nuclear

magnética ou tomografia computadorizada). Caso apresentasse um valor de AFP maior que 200 ng/ml, mesmo com padrão vascular atípico, era estabelecido o diagnóstico. Contudo, se o padrão vascular no exame de imagem fosse atípico e a AFP menor que 200 ng/ml, procedia-se à biópsia hepática. No caso de nódulos entre 1 e 2 cm de diâmetro, recomendava-se a demonstração desse padrão vascular específico em dois exames de imagem e, se o padrão vascular não fosse típico, o diagnóstico de CHC deveria ser baseado na análise histológica. Em nódulos com diâmetro inferior a 1 cm era recomendado o seguimento. Percebe-se que neste *guideline* a alfa-fetoproteína fazia parte dos critérios diagnósticos para CHC.

Recentemente, foram publicados pela AASLD <sup>(21)</sup> novos critérios para o diagnóstico para CHC. Recomenda-se que nódulos com mais de 1 cm detectados durante rastreamento com ecografia em fígado cirrótico devem ser investigados com tomografia computadorizada de quatro fases ou ressonância nuclear magnética com gadolínio. Se as características radiológicas do nódulo forem típicas fica estabelecido o diagnóstico. Se os achados não forem característicos, um segundo exame com a outra técnica de imagem deve ser realizado, ou deve-se proceder à biópsia do nódulo. Se o segundo exame de imagem afastar um padrão vascular típico ou o resultado da biópsia for negativa, fica estabelecido o seguimento com exames de imagem a cada 3 meses, até que o nódulo desapareça, aumente ou adquira características nos exames de imagem típicas de CHC. Se a lesão aumentar, mas permanecer com característica atípica, deverá ser submetido à nova biópsia. Para nódulos com menos de 1 cm, pela baixa probabilidade da natureza maligna e pela dificuldade de uma adequada avaliação da histologia, é recomendado seguimento com ecografia em intervalos de 3 meses, e se não houver crescimento da lesão em um período de 2 anos, retorna-se ao rastreamento de rotina com ecografia a cada 6 meses. Neste novo *guideline* a alfa-fetoproteína não é mais considerada no diagnóstico.

É importante ressaltar que a única esperança para o tratamento curativo do CHC repousa em um diagnóstico precoce realizado graças ao *screening* e a vigilância com ecografia abdominal dos pacientes em risco <sup>(22)</sup>. Historicamente o *screening* e a vigilância eram realizados através da ecografia e da determinação da AFP <sup>(23)</sup>. Em 1990, um grande estudo populacional determinou o valor desta abordagem, quando demonstrou que a identificação do tumor diminuiu a mortalidade em 37% <sup>(24)</sup>. No entanto, no decorrer dos anos, devido à baixa sensibilidade e especificidade da AFP, esta perdeu seu prestígio como método de vigilância. Atualmente a medida da AFP é considerada pela maioria dos estudiosos como inadequada, independentemente do valor de corte utilizado. Desde 2005, a AASLD <sup>(20)</sup> recomenda que o *screening* e a vigilância sejam realizados pela ecografia. É importante referir que este posicionamento é referendado pela *European Association for the Study of the*

*Liver* (EASL) <sup>(8)</sup>. Portanto, desde 2005, a medida da AFP foi considerada inadequada como teste para triagem. Ainda, naquele momento, tinha papel importante no diagnóstico de CHC, uma vez que em pacientes cirróticos com tumor hepático associado a uma AFP maior do que 200 ng/ml teria um alto valor preditivo positivo para a sugestão de CHC <sup>(20)</sup>, conduta que não foi mantida posteriormente <sup>(21)</sup>.

A ecografia abdominal pode ser criticada por ser um exame operador dependente e os que assim pensam, acreditam que a AFP ainda teria papel na avaliação destes pacientes. Outros, no entanto, com o intuito de evitar este viés, sugerem a tomografia computadorizada como o exame de rastreamento. Deve-se ter em conta o fato deste exame não ser isento de riscos e de ter custo elevado o que torna a sua utilização discutível nos programas de rastreamento e vigilância <sup>(25)</sup>.

A AASLD <sup>(21)</sup>, a EASL <sup>(8)</sup>, e a *Asian Pacific Association for the Study of the Liver* (APASL) <sup>(26)</sup> recomendam a vigilância do CHC com ecografia abdominal e que a mesma seja realizada em intervalos regulares, de forma semestral, em todos os pacientes que estão em risco para CHC, embora o risco de desenvolvimento de CHC possa não ser uniforme em todos os pacientes.

Estudos prévios <sup>(27)</sup> examinam o risco anual de desenvolvimento de CHC em pacientes com cirrose alcoólica em torno de 1,5%, tornando vigilância com ecografia de abdome, custo-eficaz.

A estratégia de intensificação do rastreamento contrasta com o fato de que os intervalos de rastreio não são ditados pelo risco de CHC, que pode variar de 1% a 3% por ano, mas pela taxa de crescimento do tumor, que pode levar 6 meses para dobrar o volume. Embora seja claro que uma maior frequência na vigilância permita a identificação de uma neoplasia com menor tamanho, otimizando o tratamento, a eficácia desta política é questionada. De fato, parece ser pouco saudável a relação custo-benefício desta forma de vigilância <sup>(23,28)</sup>. Recente estudo randomizado multicêntrico <sup>(29)</sup>, avaliou o aumento da frequência na vigilância para diagnóstico do CHC, comparando a periodicidade da ecografia: três meses *versus* seis meses. Este estudo concluiu que a ecografia realizada a cada três meses, detecta mais as lesões focais pequenas, porém não melhora a detecção do CHC.

Em meta-análise realizada por Singal et al. <sup>(30)</sup>, fica sugerido que a determinação da AFP não traduz uma melhoria nos programas de vigilância, atribuindo à ecografia uma sensibilidade e especificidade de 94% na identificação de um nódulo em pacientes com cirrose. Este estudo demonstrou ser mais adequado à realização da ecografia a cada 6 meses quando comparado à vigilância anual.

No que tange à necessidade de validação da utilização dos programas de vigilância a serem utilizados em um paciente com cirrose, é de relevância o estudo de Poustchi et al. <sup>(31)</sup> que, além de demonstrar a inviabilidade de novos estudos prospectivos e randomizados, aponta as implicações éticas quando de sua realização nos dias de hoje.

A AFP é uma glicoproteína que era utilizada como um marcador para o CHC. É produzida pelo fígado fetal e torna-se não detectável 8-12 meses após o nascimento, mas foi valorizada por estar elevada em câncer de células germinativas e no CHC. Cerca de metade dos pacientes com carcinoma hepatocelular têm AFP anormal <sup>(32,33)</sup>. No entanto, o nível de corte utilizado para o diagnóstico é discutível e este exame é limitado não só pela baixa sensibilidade, mas fundamentalmente pela baixa especificidade (ao redor de 60% de sensibilidade e 70% de especificidade) <sup>(33)</sup>. A razão para a baixa sensibilidade e especificidade encontradas vem sendo atribuída, em parte, ao avanço dos métodos de imagem que hoje conseguem diagnosticar tumores menores em relação aos encontrados no passado <sup>(25,33,34)</sup>.

Concentrações muito elevadas AFP no soro podem sugerir o diagnóstico de CHC, na ausência de um tumor testicular, porém até 80% dos doentes com CHC não têm AFP elevada. Os níveis de AFP se relacionam com o tamanho do tumor e com seu estadiamento <sup>(21,35,36)</sup>.

Poucas informações estão disponíveis sobre os fatores que determinam os níveis séricos da AFP entre indivíduos que não desenvolvem CHC. Um estudo retrospectivo <sup>(37)</sup> envolvendo 654 pacientes com VHC onde não havia evidências de tumor (conforme avaliado a partir de estudos de imagem), avaliou a associação de uma elevada concentração de AFP com outras variáveis e a análise multivariada revelou que a idade (maior de 55 anos), ALT superior a 150 U/L e plaquetas menor que 150 mil/mm<sup>3</sup> foram associados com níveis elevados de AFP.

Em 2001, *Morris Sherman* escreveu um obituário para a utilização da AFP, afirmando que ao longo dos últimos 10 anos, em seu serviço, foram identificados mais de 70 casos de CHC em uma coorte de portadores de hepatite B. Destes, em apenas uma instância houve o alerta para o CHC em decorrência do valor da AFP, enquanto a ecografia e a tomografia computadorizada não indicavam a presença de tumor. Ressalta-se que este estudo foi realizado antes da implementação da tomografia em espiral e da atual geração de aparelhos de ecografia. Desde então, a dosagem de AFP de forma isolada não identificou nenhum caso <sup>(38)</sup>. De acordo com *Sherman*, havia duas circunstâncias em que a AFP poderia estar elevada devido ao CHC, mesmo com exames de imagens negativos: quando a lesão fosse muito pequena para ser detectada em ecografia ou tomografia computadorizada, ou se a lesão tivesse crescimento difuso, sem margens claras entre fígado normal e tumoral. Concluiu que o uso da AFP como um teste de diagnóstico não poderia mais ser justificado, e que deveria ser retirado

dos protocolos, sendo justificado seu uso apenas quando a ecografia não tivesse disponível ou fosse de má qualidade.

Quando se considera a combinação de AFP e ecografia, observa-se um aumento de 6% a 8% de sensibilidade para a detecção de CHC precoce em comparação com o uso isolado de ecografia, porém com uma duplicação na taxa de falsos positivos <sup>(39)</sup>. Portanto, a AFP não oferece benefícios adicionais para os pacientes que já são rastreados com ecografia, como também recentemente concluído na meta-análise de Marrero et al. <sup>(40)</sup>.

Ressalta-se que em 2010, *Morris Sherman* escreveu um artigo denominado "A ressurreição da AFP", onde sua determinação poderia ter valor no acompanhamento pós-tratamento do CHC. Uma queda na concentração de AFP seria então valorizada como indicativo de resposta ao tratamento <sup>(41)</sup>.

Os tratamentos potencialmente curativos para CHC incluindo ressecção cirúrgica, transplante de fígado, e ablação local podem ser realizados em menos de 20% a 30% de todos os casos de CHC <sup>(1,42)</sup>.

O TOF é a única destas terapias que trata tanto o tumor quanto a doença de base e, portanto, seus resultados são superiores. De fato, as altas taxas de recidiva tumoral e de falência hepática após cirurgia de ressecção levaram os pesquisadores a considerar o transplante como a melhor opção terapêutica. No entanto, os resultados iniciais do TOF estavam associados a altos índices de recidiva tumoral (na ordem de 32% - 54%) com sobrevida em 5 anos inferior a 40%. A associação desta má evolução com a escassez universal de órgãos, fez com que o entusiasmo, por esta modalidade terapêutica rapidamente diminuísse <sup>(43,44)</sup>. Assim, os resultados iniciais do transplante hepático foram decepcionantes devido ao estado avançado do tumor no momento da cirurgia <sup>(1,45)</sup>. Nesta ocasião, a *United Network for Organ Sharing* (UNOS) considerou o CHC como uma contraindicação para o transplante hepático, mas sinalizou para a necessidade de definir as características tumorais que poderiam ser associadas com melhores resultados. Em 1991, foi demonstrado que, no momento da análise do explante dos pacientes submetidos a TOF, fosse identificado um CHC incidental, a sobrevida era comparável a dos doentes que foram submetidos ao transplante por outras indicações terapêuticas <sup>(46)</sup>. Em 1993, Bismuth et al. <sup>(47)</sup> demonstraram que pacientes com CHC, que no explante não tinham mais de dois tumores (nenhum maior que 3 cm), tinham boa evolução. Finalmente, em 1996 Mazzaferro et al. <sup>(48)</sup> demonstraram que os pacientes com cirrose e um nódulo único de até 5 cm, ou três nódulos nenhum maior que 3 cm e sem evidência de invasão ou disseminação extra-hepática tumoral tinham sobrevida semelhante a pacientes com doença não maligna, com uma taxa de recidiva de 8%, e sobrevida livre de tumor em 4 anos de 83%. Estes critérios defiram um subgrupo de pacientes

com doença relativamente inicial, e tornou-se conhecido como o Critério de Milão (CM). Com a adoção desses critérios, as taxas de sobrevida em 5 anos subiram para 60% a 80%<sup>(49,50)</sup>. Atualmente, as diretrizes da EASL e da AASLD recomendam que o transplante hepático deva ser realizado sempre que possível nos pacientes com CHC<sup>(8,21)</sup>.

Nos últimos anos, alguns grupos argumentam que os CM são muito restritos, sugerindo a expansão dos mesmos. A Universidade da Califórnia, em São Francisco (UCSF) propôs uma expansão dos critérios sugerindo ser o TOF possível no paciente com um tumor único que tenha menos de 6,5 cm de diâmetro, ou apresente menos de três tumores, o maior medindo menos de 4,5 cm de diâmetro, e com volume total de tumor não ultrapassando 8 cm. Usando esses critérios as taxas de livre de recidiva em 1 e 5 anos, respectivamente, foram de 90% e 75,2%<sup>(51)</sup>.

O objetivo de adotar critérios de seleção dos candidatos tem o intuito principal de evitar a recorrência e avaliar estádios avançados da doença que seriam responsáveis pelo fracasso da estratégia do transplante. A recidiva tumoral é um evento catastrófico, ocorrendo na sua maioria nos dois primeiros anos após o TOF, sendo em regra a responsável pelo óbito do paciente. Embora alguns destes doentes tratados cirurgicamente após a recidiva alcancem uma sobrevida razoável, nenhum tratamento clínico mostrou-se efetivo até o momento.

Infelizmente, os melhores fatores preditivos da recorrência tumoral só estão disponíveis depois do transplante hepático pela análise histopatológica do fígado explantado (invasão vascular tumoral, grau de diferenciação histológica do tumor e presença de nódulo satélite). A distinção entre biologia e morfologia em termos simples pode ser descrita como o comportamento *versus* a aparência. No entanto, em última análise, é o comportamento biológico do CHC o fator determinante do prognóstico, e a capacidade em prever este comportamento é um dos focos atuais das pesquisas. Os critérios atuais para transplante contemplam apenas a morfologia (aparência), baseados no número e tamanho dos tumores, uma vez que a presença de linfonodos, invasão macro-vascular ou metástases exclui o paciente como candidato ao transplante. O sistema de estadiamento e seleção atual baseiam-se no componente T, do sistema TNM da Classificação dos Tumores Malignos, onde T descreve a extensão do tumor T (T0, T1, T2, etc.); N a invasão ganglionar regional (N0, N1, N2, etc.) e M a ausência ou existência de metástases à distância (M0 ou M1). Diversos estudos têm tentado identificar fatores tumorais capazes de prever os resultados após o transplante. Em algumas séries, o tamanho do tumor, a multinodularidade, a má diferenciação celular e a invasão vascular demonstraram estar associados a uma maior recidiva, pior sobrevida e sobrevida livre de doença<sup>(52-56)</sup>. Em última análise, o grau de diferenciação e a invasão vascular (passo primordial para disseminação tumoral) são os fatores de grande impacto

associados à recidiva tumoral, porém, em regra, não são avaliados antes do transplante. Ressalta-se existir uma forte correlação entre estes fatores e o tamanho do tumor<sup>(53,54,55)</sup>.

Há um consenso de que os marcadores de comportamento da biologia tumoral, poderiam ser úteis para selecionar pacientes para o transplante. No entanto, os potenciais marcadores, seja histológico, biológico ou molecular, ainda não foram implementados.

Embora a importância da AFP em pacientes cirróticos para rastreamento e diagnóstico seja desconsiderada<sup>(57)</sup>, seu valor prognóstico nos pacientes tratados tem sido observado.

Um estudo retrospectivo chinês<sup>(34)</sup> avaliando 97 pacientes transplantados demonstrou que o valor de AFP pré-transplante poderia prever a recorrência do tumor após o TOF. Observou-se uma taxa de recorrência de 32,9% (32/97), e a média de tempo da recorrência foi de  $7,2 \pm 3,2$  meses. Este estudo concluiu que níveis de AFP pré-transplante maiores que 400 ng/ml foram associados com maior recorrência do tumor. Além disso, a não diminuição da AFP pós-transplante (20 ng/ml dentro de 2 meses) foi igualmente preditivo de maior risco de recorrência.

Vibert et al.<sup>(58)</sup> demonstraram em um grupo de 153 transplantados que a elevação da AFP superior a 15 ng/ml por mês antes do TOF traduzia uma pior sobrevida após o transplante. Os pacientes foram divididos em dois grupos. Conclui-se, neste estudo, que a sobrevida em cinco anos no grupo de pacientes em que houve aumento progressivo da AFP foi pior do que no grupo onde os níveis desta glicoproteína eram estáveis (54% *versus* 77%) e a sobrevida livre de recidiva foi, respectivamente, 47% *versus* 74%. A análise multivariada mostrou que a progressão da AFP e a presença de mais de três nódulos em exames de imagem pré-transplante foram associados com diminuição da sobrevida. Os autores sugerem que a AFP poderia ser um marcador pré-operatório a ser considerado. Esta avaliação dinâmica da AFP era mais precisa do que qualquer valor “estático” da mesma em doentes com CHC aguardando transplante de fígado.

Recentemente, Duvoux et al.<sup>(59)</sup> estudaram preditores de recorrência, por uma análise do modelo de Cox. Um escore prognóstico foi desenvolvido e validado em uma coorte de 435 pacientes acompanhados prospectivamente. O objetivo deste estudo foi o de gerar um modelo prognóstico para prever recorrência em candidatos a transplante hepático com CHC. Baseado na análise multivariada criou-se um “Modelo AFP”, combinando níveis de AFP, tamanho e número de lesões tumorais (baseado em exames de imagem) e este demonstrou importante ganho em prever recorrência tumoral, quando comparado aos Critérios de Milão. Assim, através deste “Modelo AFP” pacientes com 1 a 3 tumores de até 6 cm, ou mais de 4 lesões menores que 3 cm poderiam ser considerados para TOF, enquanto aqueles dentro dos Critérios de Milão, porém com AFP > 1000 ng/ml não estariam aptos ao TOF. Este estudo

demonstrou que a previsão de recorrência tumoral é melhorada de forma significativa por um modelo que incorpora a AFP. Estes pesquisadores propuseram a adoção de novos critérios de seleção de candidatas a transplante por CHC, baseado no modelo que considera o valor da AFP.

Yaprak et al. <sup>(60)</sup> realizaram em 102 pacientes com CHC uma análise clínico-patológica de fatores de risco que poderiam afetar a sobrevida após o transplante de fígado. As variáveis estudadas foram: sexo, idade, etiologia da hepatopatia, níveis pré-operatórios de AFP, escore Child-Pugh e MELD, etiologia, critérios de estadiamento prognósticos (Milão e UCSF) e variáveis baseadas no explante: número de tumores, maior tamanho do tumor, tamanho total do tumor, presença de metástase à distância, presença de invasão microvascular tumoral, localização do tumor e grau de diferenciação histológica. A análise univariada mostrou que a AFP, a presença de invasão microvascular tumoral, o grau de diferenciação histológica e critérios UCSF foram fatores preditores significativos relacionados com a sobrevida e recorrência do CHC. A análise multivariada mostrou que o valor de AFP e o grau de diferenciação foram os fatores independentes para tal ocorrência. Portanto os autores sugerem que na seleção de pacientes para TOF, os critérios prognósticos relacionados com a biologia do tumor (especialmente nível de AFP e grau de diferenciação histológica) devem ser considerados.

No que tange à cirurgia de ressecção, quando se analisa a relação dos valores de AFP pré e pós-hepatectomia, ressaltamos o estudo realizado por Yamamoto et al. <sup>(61)</sup>, que estudou retrospectivamente 714 pacientes com diagnóstico de CHC. Os níveis da AFP e da desgama-carboxiprotrombina (DCP) tornou-se negativo (valores de corte de 20 ng/ml para a AFP e 40 mAU/ml de DCP;  $p < 0,0001$ ) em 6 meses após a cirurgia em 184/229 (80,3%) e 245/246 (99,6%) pacientes, respectivamente. Os níveis de AFP e DCP apresentaram relação significativa com a recorrência em 6 meses.

Kamiyama T et al. <sup>(62)</sup> analisaram os fatores de risco para a morte devido à recidiva da doença ou sua progressão em 521 pacientes submetidos à hepatectomia por CHC. Destes, 48 pacientes apresentaram recorrência da doença dentro do primeiro ano após hepatectomia. A análise multivariada identificou como fatores de risco pré-transplante específicos para morte por recidiva: nível de AFP > 1.000 ng/ml, um número de tumores  $\geq 4$ , tamanho do tumor  $\geq 5$  cm, baixo grau de diferenciação histológica e invasão da veia porta. Este grupo acredita que a hepatectomia deve ser indicada com muita cautela nestes pacientes.

As terapias loco-regionais, tais como a ablação, a quimioembolização transarterial e a radioembolização têm demonstrado um papel promissor no tratamento do CHC. Avaliando-se a resposta ao tratamento utilizando critérios de imagem observa-se que as alterações pós-

tratamento (tamanho e necrose da lesão) são preditores confiáveis de resposta ao tratamento. Porém, alguns autores acreditam que alterações nos níveis dos marcadores tumorais, como a AFP também poderiam ser usados para correlacionar a resposta do tumor ao tratamento proposto <sup>(63)</sup>.

Em um estudo realizado por Riaz et al. <sup>(63)</sup> foi demonstrado que em pacientes tratados com terapia locorregional existe uma correlação da AFP com a resposta à radiológica, tempo de progressão tumoral, sobrevida livre de progressão e sobrevida global. Assim, a utilização da resposta baseada nos níveis de AFP após uma terapia locorregional pode ser utilizada como um meio auxiliar para avaliar a resposta do tumor e a sobrevida. Os autores acreditam que o ponto alto do seguimento com AFP é a facilidade e custos da aferição, podendo prever a resposta ao tratamento mais precocemente que a radiologia.

Sawhny et al. <sup>(64)</sup> estudaram a relação dos parâmetros clínicos e bioquímicos antes e após o procedimento em um grupo de 60 pacientes que foram submetidos à quimioembolização transarterial para o tratamento de CHC. De acordo com a análise de regressão de Cox, um valor de AFP maior do que 200 ng/mL e um MELD maior do que 10 foram associados com maior risco de mortalidade por progressão tumoral.

Chan et al. <sup>(65)</sup>, em um estudo randomizado fase III de quimioterapia sistêmica para CHC, observaram que pacientes com diminuição da AFP tiveram melhor sobrevida que os “não-respondedores” (13,5 *versus* 5,6 meses,  $p < 0,0001$ ) e que a diminuição dos níveis da AFP estava associada com a resposta radiológica. A análise multivariada confirmou que valores de AFP estavam significativamente associados com a sobrevida. Portanto, este estudo sugere que a medida de AFP é útil no prognóstico e monitoramento da resposta do tratamento em pacientes com CHC, devendo ser incorporada na avaliação dos resultados do tratamento.

O estudo de Toyoda et al. <sup>(66)</sup> avaliaram três marcadores tumorais: a fração da AFP reativa com aglutinina *Lens culinaris* (AFP-L3), a DCP e a AFP como preditores de resposta no tratamento do CHC na hepatectomia, na quimioembolização e nas terapias ablativas locorregionais. Embora a diminuição destes marcadores tenha sido mais acentuada em pacientes submetidos à hepatectomia, o estudo concluiu que os três marcadores tumorais podem ser utilizados como marcadores de progressão tumoral e de resposta ao tratamento instituído.

A terapia antiangiogênica tornou-se a modalidade de tratamento mais importante para os pacientes com CHC avançado. Shao et al. <sup>(67)</sup> investigaram os níveis de APF como um biomarcador potencial para a eficácia deste tratamento. Foram estudados pacientes que utilizaram sorafenibe, bevacizumabe ou talidomida. Em uma análise multivariada, a redução da AFP, definida como uma diminuição maior que 20% em relação aos níveis de bases após 2

a 4 semanas de tratamento, mostrou-se um preditor independente significativo de melhor taxa livre de recidiva e de sobrevida livre de doença.

Chen et al. <sup>(68)</sup> avaliaram a resposta em pacientes submetidos a tratamento com talidomida. Quarenta e dois pacientes foram incluídos e seus níveis de AFP foram medidos a cada 4 semanas. Resposta radiológica e da AFP foram observados em 7% e 24% dos pacientes, respectivamente. Na análise multivariada, a resposta da AFP foi fator prognóstico independente para a sobrevida livre de progressão da doença e de sobrevida global. Esse estudo concluiu que a resposta da AFP pode refletir com mais precisão à resposta biológica do CHC avançado do que à resposta radiológica neste grupo de pacientes.

Em recente estudo fase II <sup>(69)</sup> incluindo pacientes tratados com sorafenibe, a resposta a AFP foi definida como uma redução da AFP maior do que 20% do nível basal, após 6 semanas de tratamento. A análise multivariada indicou que a resposta da AFP foi associada de forma significativa à melhora da sobrevida global e também de sobrevida livre de doença.

Em outro estudo recente <sup>(70)</sup>, com 85 doentes com CHC avançado tratados com sorafenibe, também demonstrou uma relação positiva entre a resposta a AFP e a taxa de sobrevida deste grupo de doentes. Portanto, a AFP parece ser um marcador útil para prever a resposta ao tratamento e prognóstico em pacientes com CHC avançado que recebem terapia antiangiogênica.

Em estudo de coorte, Rodríguez et al. <sup>(71)</sup> estudaram prospectivamente 136 pacientes com CHC com os seguintes objetivos: estimar curvas de sobrevida de acordo com a classificação BCLC e os níveis de AFP; avaliar a classificação BCLC na prática clínica e conhecer o valor prognóstico da AFP. A sobrevida de acordo com as categorias de AFP  $\leq 20$  ng/ml: 62,27 meses;  $> 20-200$  ng/ml: 22,08 meses e  $> 200$  ng/ml: 5,39 mês ( $p < 0,0001$ ); e do BCLC; a sobrevida média em cada grupo foi: BCLC A: 62,27 mês; BCLC B: 12,72 mês; BCLC C: 4,83 mês, e BCLC D: 0,62 meses ( $p < 0,0001$ ). Além disso, o risco de morte aumentou com o aumento da concentração de AFP. A análise multivariada mostrou que a AFP e a classificação BCLC foram fatores prognósticos independentes para sobrevida. Assim, este estudo conclui que a adição de AFP poderia melhorar o sistema BCLC para estimar prognóstico do CHC.

Tendo em vista a discussão existente na literatura, o objetivo deste estudo foi avaliar se o valor da AFP pré-transplante está relacionado com a recidiva do tumor em um grupo de pacientes transplantados por CHC.

## 2 JUSTIFICATIVA

O transplante de fígado é o melhor tratamento para o CHC porque remove o tumor, bem como trata a doença de base subjacente. No entanto, como resultado da escassez de órgãos, as diretrizes têm restringido o transplante para pacientes com uma taxa de sobrevida esperada em 5 anos de mais de 50%; semelhante à sobrevida alcançada para doenças benignas do fígado.

Neste cenário, o critério de Milão foi adotado como ferramenta pela maioria dos programas de transplante, e tem demonstrado ser um critério consistente para identificar um subgrupo de pacientes com taxas de sobrevida de 5 anos que vão de 65% a 80%, com um risco de recorrência do tumor aceitável de 8% a 15%. Estudos recentes têm demonstrado sobrevida em 5 anos de 70% a 80% em grupos selecionados de pacientes com critério expandido, o que indica que o critério de Milão pode ser demasiado restritivo e pode ser melhorado. No entanto, não há consenso sobre novos critérios de seleção para estes pacientes. Idealmente, esses critérios deveriam levar em conta o comportamento biológico do tumor. A recidiva tumoral é um evento catastrófico, ocorrendo na sua maioria nos dois primeiros anos após o transplante hepático, sendo em regra a responsável pelo óbito do paciente. Infelizmente, os melhores fatores preditivos da recorrência tumoral só estão disponíveis após o transplante hepático; pela análise anatomopatológica do fígado explantado (ou seja, invasão vascular tumoral, grau de diferenciação do tumor, e presença de nódulo satélite).

Recentemente a AFP vem encontrando respaldo na literatura como fator prognóstico dos doentes tratados por carcinoma hepatocelular; podendo então ser utilizada como possível preditor de sobrevida e recorrência tumoral neste grupo de doentes.

Tendo em vista a frequência de recorrência do CHC após transplante hepático e o impacto na sobrevida dos pacientes, entendemos de extrema importância dispor de dados que demonstrem o papel prognóstico da AFP.

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo geral**

- Analisar o valor prognóstico da alfa-fetoproteína e sua relação com a recidiva do carcinoma hepatocelular após o transplante hepático.

#### **3.2 Objetivos específicos**

- Realizar análise descritiva do grupo de transplantados por carcinoma hepatocelular na Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre.
- Descrever a sobrevida global dos pacientes transplantados por carcinoma hepatocelular.
- Comparar a sobrevida de acordo com a presença de recidiva.
- Descrever a frequência cumulativa de recidiva tumoral.
- Comparar a sobrevida e a frequência de recidiva tumoral de acordo com os diferentes níveis de alfa-fetoproteína.
- Correlacionar a recidiva do CHC com fatores prognósticos: número de nódulos, tamanho dos nódulos, presença de invasão vascular, grau de diferenciação histológica, presença de nódulo satélite e presença de critérios de Milão.
- Comparar as características dos tumores incidentais e não incidentais; como tamanho do tumor, valor de alfa-fetoproteína, MELD, tempo em lista.

- Comparar a sobrevida e frequência de recidiva de acordo com a presença de tumor incidental.
- Descrever os locais de recidiva do CHC.

## REFERÊNCIAS

1. Bosch FX, Ribes J, Cléries R, Díaz M. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis.* 2005;9(2):191-211.
2. Verhoef C, Visser O, de Man RA, de Wilt JH, IJzermans JN, Janssen-Heijnen ML. Hepatocellular carcinoma in the Netherlands incidence, treatment and survival patterns. *Eur J Cancer* 2004;40(10):1530-8.
3. Silva MF, Sherman M. Criteria for liver transplantation for HCC: what should the limits be? *J Hepatol.* 2011;55(5):1137-47.
4. Carrilho FJ, Kikuchi L, Branco F, Goncalves CS, Mattos AA, Brazilian HCC Study Group. Clinical and epidemiological aspects of hepatocellular carcinoma in Brazil. *Clinics.* 2010;65(12):1285-90.
5. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* 2005;55(2):74-108.
6. Ferenci P, Laferl H, Scherzer TM, Maieron A, Hofer H, Stauber R, et al. Peginterferon alfa-2a/ribavirin for 48 or 72 weeks in hepatitis C genotypes 1 and 4 patients with slow virologic response. *Gastroenterology.* 2010;138(2):503-12.
7. Cancer Mondial [homepage na internet]. Lyon-France: IARC International Agency for Research on Cancer. World Health Organization; 2010 [acesso em 2013 june 10]. Disponível em: <http://www-dep.iarc.fr/>.
8. European Association for the Study of the Liver; European Organisation for Research and Treatment of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2012;56(4):908-43.
9. El-Serag HB, Mason AC. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *N Engl J Med.* 1999;340(10):745-50.
10. Alexander J, Torbenson M, Wu TT, Yeh MM. Nonalcoholic fatty liver disease contributes to hepatocarcinogenesis in non-cirrhotic liver: a clinical and pathological study. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013;28(5):848-54.
11. Yang HI, Lu SN, Liaw YF, You SL, Sun CA, Wang LY et al. Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2002;347(3):168-74.
12. Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA.* 2006;295(1):65-73.
13. Yu MW, Yeh SH, Chen PJ, Liaw YF, Lin CL, Liu CJ et al. Hepatitis B vírus genotype and DNA level and hepatocellular carcinoma: a prospective study in men. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(4):265-72.

14. Ripoll C, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Grace N, Burroughs A et al. Hepatic venous pressure gradient predicts development of hepatocellular carcinoma independently of severity of cirrhosis. *J Hepatol*. 2009;50(5):923-8.
15. Masuzaki R, Tateishi R, Yoshida H, Goto E, Sato T, Ohki T et al. Prospective risk assessment for hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis C by transient elastography. *Hepatology*. 2009;49(6):1954-61.
16. Everhart JE, Ruhl CE. Burden of digestive disease in the United States Part III: Liver, biliary tract, and pancreas. *Gastroenterology*. 2009;136(4):1134-44.
17. Llovet JM, Beaugrand M. Hepatocellular carcinoma: present status and future prospects. *J Hepatol*. 2003;38(Suppl 1):S136-49.
18. Sangiovanni A, Del Ninno E, Fasani P, De Fazio C, Ronchi G, Romeo R et al. Increased survival of cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma detected during surveillance. *Gastroenterology*. 2004;126(4):1005-14.
19. Lopez PM, Villanueva A, Llovet JM. Systematic review: evidence-based management of hepatocellular carcinoma – an updated analysis of randomized controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23(11):1535-47.
20. Bruix J, Sherman M; Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2005;42(5):1208-36.
21. Bruix J, Sherman M; American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology*. 2011;53(3):1020-2.
22. Sangiovanni A, Colombo M. Surveillance for hepatocellular carcinoma: a standard of care, not a clinical option. *Hepatology*. 2011;54(6):1898-900.
23. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma: conclusions of the Barcelona-2000 EASL Conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol*. 2001;35(3):421-30.
24. Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2004;130(7):417-22.
25. Murakami T, Imai Y, Okada M, Hyodo T, Lee WJ, Kim MJ et al. Ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging of hepatocellular carcinoma: toward improved treatment decisions. *Oncology*. 2011;81(Suppl 1):86-99.
26. Omata M, Lesmana LA, Tateishi R, Chen PJ, Lin SM, Yoshida H et al. Asian Pacific Association for the Study of the Liver consensus recommendations on hepatocellular carcinoma. *Hepatol Int*. 2010;4(2):439-74.
27. Mayorga C, Yopp AC, Singal AG. Hepatocellular carcinoma surveillance: all cirrhotic patients may not be equal. *Gastroenterology*. 2012;143(5):1393-5.

28. Davila JA, Henderson L, Kramer JR, Kanwal F, Richardson PA, Duan Z et al. Utilization of surveillance for hepatocellular carcinoma among hepatitis C virus-infected veterans in the United States. *Ann Intern Med.* 2011;154(2):85-93.
29. Trinchet JC, Chaffaut C, Bourcier V, Degos F, Henrion J, Fontaine H et al. Ultrasonographic surveillance of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a randomized trial comparing 3- and 6-month periodicities. *Hepatology.* 2011;54(6):1987-97.
30. Singal A, Volk ML, Waljee A, Salgia R, Higgins P, Rogers MA et al. Meta-analysis: surveillance with ultrasound for early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;30(1):37-47.
31. Poustchi H, Farrell GC, Strasser SI, Lee AU, McCaughan GW, George J. Feasibility of conducting a randomized control trial for liver cancer screening: is a randomized controlled trial for liver cancer screening feasible or still needed? *Hepatology.* 2011;54(6):1998-2004.
32. Chen LT, Shiah HS, Chao Y, Chang JY, Cheng LT, Whang-Peng J. Alpha-fetoprotein response in advanced hepatocellular carcinoma receiving cytostatic agent. *J Clin Oncol.* 2009;27(36):271-2.
33. Forner A, Reig M, Bruix J. Alpha-fetoprotein for hepatocellular carcinoma diagnosis: the demise of a brilliant star. *Gastroenterology.* 2009;137(1):26-9.
34. Xu X, Ke QH, Shao ZX, Wu J, Chen J, Zhou L et al. The value of serum alpha-fetoprotein in predicting tumor recurrence after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Dig Dis Sci.* 2009;54(2):385-8.
35. Rapaccini GL, Pompili M, Caturelli E, Covino M, Lippi ME, Beccaria S et al. Hepatocellular carcinomas <2 cm in diameter complicating cirrhosis: ultrasound and clinical features in 153 consecutive patients. *Liver Int.* 2004;24(2):124-30.
36. Sherman M, Peltekian KM, Lee C. Screening for hepatocellular carcinoma in chronic carriers of hepatitis B virus: incidence and prevalence of hepatocellular carcinoma in a North American urban population. *Hepatology.* 1995;22(2):432-8.
37. Tai WC, Hu TH, Wang JH, Hung CH, Lu SN, Changchien CS et al. Clinical implications of alpha-fetoprotein in chronic hepatitis C. *J Formos Med Assoc.* 2009;108(3):210-8.
38. Sherman M. Alphafetoprotein: an obituary. *J Hepatol.* 2001;34(4):603-5.
39. Giannini EG, Farinati F, Trevisani F. Alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma surveillance: wake not the dead. *Hepatology.* 2011;54(1):376-7.
40. Marrero JA, El-Serag HB. Alpha-fetoprotein should be included in the hepatocellular carcinoma surveillance guidelines of the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2010;53(3):1060-1.
41. Sherman M. The resurrection of alphafetoprotein. *J Hepatol.* 2010;52(6):939-40.
42. Davila J, Duan Z, McGlynn K A, El-Serag HB. Utilization and outcomes of palliative therapy for hepatocellular carcinoma: a population-based study in the United States. *J Clin Gastroenterol.* 2012;46(1):71-7.

43. Llovet JM. Updated treatment approach to hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol.* 2005;40(3):225-35.
44. Pichlmayr R, Weimann A, Ringe B. Indications for liver transplantation in hepatobiliary malignancy. *Hepatology.* 1994;20(1 Pt 2):33s-40s.
45. Figueras J, Jaurrieta E, Valls C, Benasco C, Rafecas A, Xiol X et al. Survival after liver transplantation in cirrhotic patients with and without hepatocellular carcinoma: a comparative study. *Hepatology.* 1997;25(6):1485-9.
46. Iwatsuki S, Starzl TE, Sheahan DG, Yokoyama I, Demetris AJ, Todo S et al. Hepatic resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg.* 1991;214(3):221-9.
47. Bismuth H, Chiche L, Adam R, Castaing D, Diamond T, Dennison A. Liver resection versus transplantation in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Ann Surg.* 1993;218(2):145-51.
48. 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;334(11):693-9.
49. American Liver Tumor Study Group. A randomized prospective multi- institutional trial of orthotopic liver transplantation or partial hepatic resection with or without adjuvant chemotherapy for hepatocellular carcinoma. Investigator Booklet and Protocol. 1998.
50. International Union Against Cancer (UICC). Sobin LH, Wittekind Ch, editors. TNM classification of malignant tumors. 5<sup>th</sup> ed. New York: Wiley-Liss, 1997.
51. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, Watson JJ, Bacchetti P, Venook A et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology.* 2001;33(6):1394-403.
52. Jonas S, Bechstein WO, Steinmüller T, Herrmann M, Radke C, Berg T et al. Vascular invasion and histopathologic grading determine outcome after liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Hepatology.* 2001;33(5):1080-6.
53. Herrero JI, Sangro B, Quiroga J, Pardo F, Herraiz M, Cienfuegos JA et al. Influence of tumor characteristics on the outcome of liver transplantation among patients with liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl.* 2001;7(7):631-6.
54. Qin LX, Tang ZY. The prognostic significance of clinical and pathological features in hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2002;8(2):193-9.
55. Zavaglia C, De Carlis L, Alberti AB, Minola E, Belli LS, Slim AO et al. Predictors of long-term survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol.* 2005;100(12):2708-16.
56. Tamura S, Kato T, Berho M, Misiakos EP, O'Brien C, Reddy KR et al. Impact of histological grade of hepatocellular carcinoma on the outcome of liver transplantation. *Arch Surg.* 2001;136(1):25-30.

57. Farinati F, Marino D, De Giorgio M, Baldan A, Cantarini M, Cursaro C et al. Diagnostic and prognostic role of alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma: both or neither? *Am J Gastroenterol.* 2006;101(3):524-32.
58. Vibert E, Azoulay D, Hoti E, Iacopinelli S, Samuel D, Salloum C et al. Progression of alphafetoprotein before liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: a critical factor. *Am J Transpl.* 2010;10(1):129-37.
59. 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;143(4):986-94.
60. Yaprak O, Akyildiz M, Dayangac M, Demirbas BT, Guler N, Dogusoy GB et al. AFP level and histologic differentiation predict the survival of patients with liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2012;11(3):256-61.
61. Yamamoto K, Imamura H, Matsuyama Y, Hasegawa K, Beck Y, Sugawara Y et al. Significance of alpha-fetoprotein and des-gamma-carboxy prothrombin in patients with hepatocellular carcinoma undergoing hepatectomy. *Ann Surg Oncol.* 2009;16(10):2795-804.
62. Kamiyama T, Nakanishi K, Yokoo H, Kamachi H, Tahara M, Kakisaka T et al. Analysis of the risk factors for early death due to disease recurrence or progression within 1 year after hepatectomy in patients with hepatocellular carcinoma. *World J Surg Oncol.* 2012;10:107.
63. Riaz A, Ryu RK, Kulik LM, Mulcahy MF, Lewandowski RJ, Minocha J et al. Alpha-fetoprotein response after locoregional therapy for hepatocellular carcinoma: oncologic marker of radiologic response, progression, and survival. *J Clin Oncol.* 2009;27(34):5734-42.
64. Sawhney S, Montano-Loza AJ, Salat P, McCarthy M, Kneteman N, Meza-Junco J et al. Transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma: predictors of survival. *Can J Gastroenterol.* 2011;25(8):426-32.
65. Chan SL, Mo FK, Johnson PJ, Hui EP, Ma BB, Ho WM et al. New utility of an old marker: serial alpha-fetoprotein measurement in predicting radiologic response and survival of patients with hepatocellular carcinoma undergoing systemic chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2009;27(3):446-52.
66. Toyoda H, Kumada T, Kaneoka Y, Osaki Y, Kimura T, Arimoto A et al. Prognostic value of pretreatment levels of tumor markers for hepatocellular carcinoma on survival after curative treatment of patients with HCC. *J Hepatol.* 2008;49(2):223-32.
67. Shao Y; Lin Z; Hsu C, Shen Y, Hsu CH, Cheng AL. Early alpha-fetoprotein response predicts treatment efficacy of antiangiogenic systemic therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer.* 2010;116(19):4590-6.
68. Chen LT, Liu TW, Chao Y, Shiah HS, Chang JY, Juang SH et al. Alpha-fetoprotein response predicts survival benefits of thalidomide in advanced hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;22(3):217-26.
69. Yau T, Yao TJ, Chan P, Wong H, Pang R, Fan ST et al. The significance of early alpha-fetoprotein level changes in predicting clinical and survival benefits in advanced hepatocellular carcinoma patients receiving sorafenib. *Oncologist.* 2011;16(9):1270-9.

70. Personeni N, Bozzarelli S, Pressiani T, Rimassa L, Tronconi MC, Sclafani F et al. Usefulness of alpha-fetoprotein response in patients treated with sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2012;57(1):101-7.

71. Gómez-Rodríguez R, Romero-Gutiérrez M, Artaza-Varasa T, González-Frutos C, Ciampi-Dopazo JJ, de-la-Cruz-Pérez G et al. The value of the Barcelona Clinic Liver Cancer and alpha-fetoprotein in the prognosis of hepatocellular carcinoma. *Rev Esp Enferm Dig.* 2012;104(6):298-304.

## 4 ARTIGO

(Elaborado segundo as normas de publicação da revista *Liver International*)

### **O VALOR SÉRICO DA ALFA-FETOPROTEÍNA PRÉ-TRANSPLANTE HEPÁTICO NA PREDIÇÃO DA RECORRÊNCIA DO HEPATOCARCINOMA**

Luciana dos Santos Schraiber <sup>(1)</sup>, Angelo Alves de Mattos <sup>(2)</sup>, Maria Lúcia Zanotelli <sup>(3)</sup>, Guido Pio Cracco Cantisani <sup>(3)</sup>, Ajácio Bandeira de Mello Brandão <sup>(3)</sup>, Cláudio Augusto Marroni <sup>(3)</sup>, Guilherme Kiss <sup>(3)</sup>, Lucas Ernani <sup>(4)</sup>.

<sup>1</sup> Médica Gastroenterologista, Mestranda em Hepatologia do Curso de Pós-Graduação em Medicina: Hepatologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), BR.

<sup>2</sup> Médico Gastroenterologista, Professor Titular da Disciplina de Gastroenterologia e do Curso de Pós-Graduação em Medicina: Hepatologia, UFCSPA, BR.

<sup>3</sup> Médicos do Grupo de Transplante Hepático Adulto, Santa de Misericórdia de Porto Alegre, BR.

<sup>4</sup> Acadêmico em Medicina na UFCSPA, BR.

Dados para correspondência:

Luciana dos Santos Schraiber

Rua Uruguaí 1953/7 andar. CEP 99010-000. Passo Fundo / RS.

Telefone: (55 54) 9955 1511

Email: lucianasschr@yahoo.com.br

## RESUMO

**Introdução:** A recidiva do carcinoma hepatocelular (CHC) é um fator limitante na sobrevida dos indivíduos submetidos a transplante ortotópico de fígado (TOF). Avaliar outros marcadores prognósticos, além do número e tamanho do tumor, grau de diferenciação histológica, invasão vascular tumoral, é um passo importante para prever a recidiva e estabelecer estratégias terapêuticas. **Objetivos:** Analisar o valor prognóstico da alfa-fetoproteína (AFP) e sua relação com a recidiva do CHC após o TOF. **Pacientes e métodos:** Foram analisados, retrospectivamente, no período de 1997 a 2010, os dados de 206 pacientes com diagnóstico histopatológico de CHC submetidos a TOF. **Resultados:** Foi registrada uma sobrevida global em 1, 3, 5 e 14 anos de, respectivamente, 78,6%, 65,4%, 60,5% e 38,7%. A frequência de recidiva foi de 15,5%, sendo que a mesma esteve relacionada com a sobrevida dos pacientes ( $p < 0,001$ ). Não foi observada uma relação entre a sobrevida e os níveis de AFP ( $p = 0,153$ ). Por outro lado, constatou-se uma correlação entre a ocorrência de recidiva tumoral e os níveis de AFP ( $p = 0,002$ ). Quando realizada a análise univariada dos fatores de risco para recidiva, observou-se que o nível de AFP maior que 200 ng/ml, o número de tumores, o grau de diferenciação histológica, a presença de invasão vascular e de nódulos satélites estiveram relacionados com a ocorrência de recidiva. Na análise multivariada, apenas o nível de AFP maior que 200 ng/ml foi considerado como fator de risco, razão de chances (RC) de 3,32 (95% IC, 1,40-7,91,  $p = 0,007$ ). **Conclusão:** No presente estudo, observou-se que a despeito dos níveis de AFP não terem se correlacionado com a sobrevida dos pacientes submetidos a TOF, estiveram associados a um aumento da chance de recidiva tumoral de 3,32 vezes. **Palavras-chave:** Carcinoma hepatocelular, Transplante de fígado, Alfa-fetoproteína.

## ABSTRACT

**Introduction:** Recurrence of hepatocellular carcinoma (HCC) is a limiting factor in the survival of patients undergoing orthotopic liver transplantation (OLT). Evaluate other prognostic markers, beyond the number and size of the tumor, degree of histological differentiation, venous invasion, is an important step to predict recurrence and establish therapeutic strategies. **Objectives:** To analyze the prognostic value of alpha-fetoprotein (AFP) and its relationship with the recurrence of HCC after TOF. **Patients and methods:** We retrospectively analyzed the period from 1997 to 2010 data from 206 patients with confirmed histopathological diagnosis of HCC who underwent OLT. **Results:** We registered an overall survival at 1, 3, 5 and 14 years of, respectively, 78.6%, 65.4%, 60.5% and 38.7%. The frequency of relapse was 15.5%, and the same was related to survival ( $p < 0.001$ ). No relationship was observed between survival and AFP levels ( $p = 0.153$ ). Furthermore, a correlation was found between tumor recurrence and AFP levels ( $p = 0.002$ ). When performed univariate analysis of risk factors for recurrence was observed that the AFP level greater than 200 ng/ml, the number of tumors, the degree of cell differentiation, the presence of vascular invasion and satellite nodules were related to relapse. In multivariate analysis, only the AFP level greater than 200 ng/ml was considered as a risk factor, *Hazard Ratio* (HR) of 3.32 (95% CI, 1.40 to 7.91,  $p = 0.007$ ). **Conclusion:** In the present study, we observed that despite the AFP levels have not correlated with survival of patients undergoing OLT, were associated with an increased chance of recurrence of 3.32 times.

**Keywords:** Hepatocellular carcinoma. Liver transplantation. Alpha-protein.

## INTRODUÇÃO

O carcinoma hepatocelular (CHC) é o quinto câncer mais comum no mundo, e a terceira causa de morte por neoplasias <sup>(1,2)</sup>. A cirrose hepática está presente na maioria dos doentes, sendo de grande relevância neste cenário as infecções crônicas pelos vírus da hepatite B e C <sup>(3,4,5)</sup> e mais recentemente a esteatohepatite não alcoólica <sup>(6)</sup>.

A *American Association for the Study of Liver Diseases* (AASLD) recomenda que a vigilância dos pacientes com cirrose, no intuito de detecção do CHC, deva ser realizada utilizando a ecografia abdominal a cada 6 meses <sup>(7)</sup>. Atualmente a alfa-fetoproteína (AFP) é considerada inadequada no *screening*, na vigilância, ou como teste diagnóstico do CHC devido a sua baixa sensibilidade e especificidade <sup>(8,9)</sup>.

O transplante ortotópico de fígado (TOF) é o melhor tratamento disponível para o CHC. Nos últimos anos, os resultados do TOF melhoraram, principalmente, em decorrência dos cuidados na seleção dos pacientes. Em 1996, Mazzafero et al. <sup>(10)</sup> propuseram os critérios de Milão como proposta de elegibilidade para a indicação do TOF em pacientes cirróticos com CHC (nódulo solitário de até 5 cm ou até três nódulos menores que 3 cm sem invasão vascular ou metástases a distância). Pacientes transplantados dentro destes critérios têm uma sobrevida livre de recidiva estimada, em cinco anos, de cerca de 83% <sup>(10)</sup>. Este critério foi adotado pela *United Network for Organ Sharing* (UNOS) nos Estados Unidos e, também, no Brasil.

O principal objetivo de adotar parâmetros na seleção dos doentes é o de detectar doença avançada, responsável pela recidiva precoce e pelo fracasso da terapia. No entanto, os melhores preditores para o estadiamento estão disponíveis após o TOF, através da análise histológica do explante (invasão vascular, grau de diferenciação tumoral, e presença de nódulos satélite) <sup>(11)</sup>.

Mais recentemente, níveis elevados de AFP pré-transplante hepático têm sido valorizados como um fator de mau prognóstico <sup>(9)</sup>. Assim, embora o significado da AFP em pacientes não transplantados permaneça alvo de discussão, seu valor nos pacientes candidatos a transplante por CHC e o seu impacto sobre os resultados do transplante tem sido enaltecido. Recentes estudos têm demonstrado que a determinação da AFP em pacientes listados para o TOF é um importante preditor de recorrência tumoral e sobrevida após o transplante <sup>(12,13,14)</sup>.

O objetivo deste estudo foi avaliar o valor prognóstico da AFP pré-transplante e sua relação com a recidiva do tumor.

## PACIENTES E MÉTODOS

O presente trabalho é um estudo retrospectivo, transversal, que avaliou pacientes em acompanhamento no ambulatório de Transplante Hepático Adulto do Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre, Brasil.

No período de dezembro de 1997 a setembro de 2010 foram realizados 768 TOF, nos quais duzentos e treze pacientes tiveram diagnóstico histológico confirmado de CHC na análise do explante. Sete pacientes foram excluídos por falta de dados no prontuário médico. Assim, foram analisados 206 pacientes, avaliando os dados do pré e do pós-transplante hepático. As informações foram coletadas até maio de 2012, quando foi encerrado o seguimento do estudo.

Para caracterização da população estudada, foram avaliadas as seguintes variáveis no pré-transplante hepático: idade, sexo, etiologia da cirrose, classificação Child-Pugh na inclusão em lista, escore *Model for End-Stage Liver Disease* (MELD) no momento do transplante, valor da AFP no momento da inclusão em lista (estratificou-se em três níveis: até 50 ng/ml; de 50 a 200 ng/ml e maior ou igual a 200 ng/ml), realização de procedimentos pré-transplante (quimioembolização, alcoolização, radiofrequência e ressecção hepática); critérios de Milão e da Universidade de São Francisco. Após o TOF, baseadas na análise do explante foram avaliadas as seguintes variáveis: presença de tumor incidental, número de nódulos, tamanho do maior nódulo, grau de diferenciação histológica baseado na classificação de Edmondson-Steiner<sup>(15,16)</sup>, presença de invasão vascular, presença de nódulo satélite.

O diagnóstico pré-operatório de CHC foi realizado seguindo as recomendações do *Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC)<sup>(17)</sup> referendado pela *European Association for the Study of the Liver* (EASL) e pela AASLD publicados em 2001 e 2005<sup>(18,19)</sup> uma vez que a população do estudo foi avaliada no período de 1997 a 2010. Aqueles transplantados antes deste período obtiveram seu diagnóstico por biópsia hepática.

O TOF foi realizado nos pacientes que apresentaram nódulo único com diâmetro menor ou igual a 5 cm ou até três nódulos menores ou iguais a 3 cm cada, sem evidências de invasão vascular ou metástases a distância.

Quando o tempo previsto em lista era superior a 6 meses, principalmente antes de 2006, quando houve mudança dos critérios de alocação de órgãos no Brasil (critérios cronológico para critérios de gravidade)<sup>(20)</sup>, os pacientes eram submetidos a tratamento locorregional de acordo com o número, tamanho e localização das lesões. Não foram transplantados pacientes com critérios expandidos.

O projeto de pesquisa foi registrado no Comitê de Ética e Pesquisa da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, sob o número do protocolo 378/11 e o parecer foi de número: 3615/11.

Considerando uma ocorrência de 10% de recidiva ao final de 5 anos, estimou-se que seriam necessários 200 indivíduos para detectar um *hazard ratio* (HR)  $\geq 3$  para aumento na recidiva com um poder de 80% em um nível de significância de 5%.

Os dados quantitativos simétricos foram descritos por média e desvio-padrão. Na presença de assimetria, foram utilizados para descrição a mediana e os valores de amplitude interquartil (P25 a P75), acrescidos dos valores mínimo e máximo. Para dados categóricos, foram feitas contagens e percentuais.

A comparação de variáveis quantitativas entre dois grupos foi realizada pelo teste t de Student. No caso de dados assimétricos, utilizamos o teste U de Mann-Whitney. Para dados categóricos as comparações bivariadas foram realizadas pelo procedimento de qui-quadrado.

A sobrevida dos pacientes e a recidiva de carcinoma hepatocelular foram descritas por curvas de Kaplan-Meier, seguidas de comparações bivariadas baseadas no teste de *log-rank*. Para a avaliação simultânea do impacto de diferentes níveis de alfa-fetoproteína na recidiva ajustados por potenciais fatores confundidores, utilizamos uma modelagem multivariável baseada na regressão de Cox.

Os dados foram processados e analisados utilizando o programa SPSS versão 18.0.

## RESULTADOS

A presente casuística foi composta de 206 pacientes com cirrose e CHC. As características demográficas e os achados clínicos dos pacientes podem ser observados na tabela 1.

**Tabela 1** – Características demográficas e achados clínicos dos pacientes submetidos ao transplante ortotópico de fígado por carcinoma hepatocelular (1997-2010).

Variável	n = 206
Idade, anos	56,3±7,3 (29 a 75)
Sexo, n° (%)	
Masculino	154 (74,8)
Feminino	52 (25,2)
Child, n° (%)	
A	59 (28,6)
B	94 (45,6)
C	53 (25,7)
MELD tumor	n = 168 26,3±3,4 (20 a 29)
MELD	n = 206 14,0±4,6 (6 a 32)
AFP, ng/ml (%)	
≤ 50,0 ng/ml	152 (73,8)
50,0 a 200,0 ng/ml	32 (15,5)
≥ 200,0 ng/ml	22 (10,7)
Alcoolização, n° (%)	62 (30,1)
Quimioembolização, n° (%)	45 (21,8)
Alcoolização e quimioembolização, n° (%)	14 (6,8)
Radiofrequência, n° (%)	2 (1,0)
Ressecção, n° (%)	10 (4,9)
Presença de critérios de Milão, n° (%)	160 (78,0)
Presença de critérios de UCSF, n° (%)	186 (91,2)
Tumor incidental, n° (%)	38 (18,4)
Número de nódulos (%)	
1	135 (65,5)
2	38 (18,4)
3	21 (10,2)
≥ 4	12 (5,8)
Tamanho do tumor, cm (%)	
até 3,00 cm	147 (71,4)
3,01 a 5,00 cm	43 (20,9)
> 5,00 cm	16 (7,8)

Os dados são apresentados como contagens (%) ou média±desvio-padrão com valores mínimo a máximo.  
UCSF: University of California, San Francisco; MELD: Model for End-stage Liver Disease.

As principais causas da hepatopatia foram a infecção crônica pelo vírus da hepatite C em 136 pacientes (66%), seguida da associação desta com álcool em 23 pacientes (11,1%). Na tabela 2 podemos observar de forma mais detalhada a etiologia das hepatopatias.

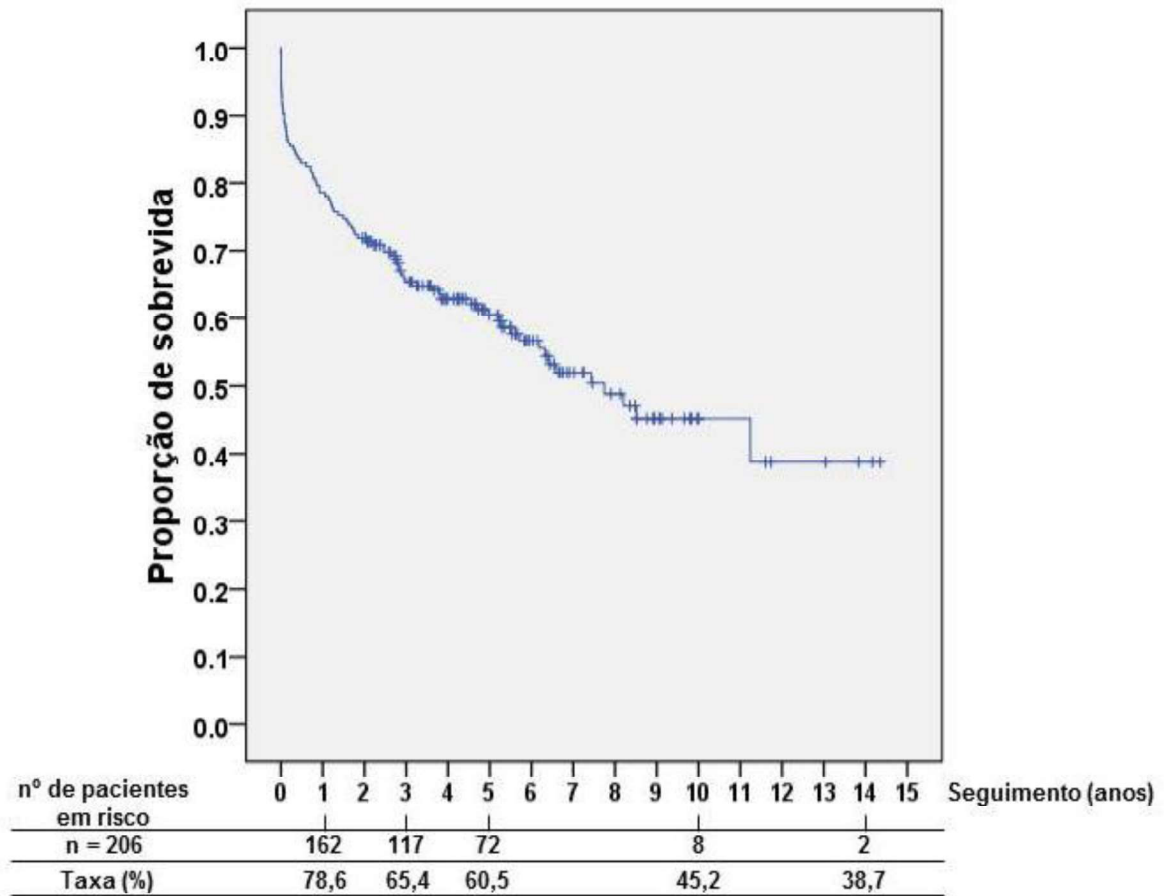
**Tabela 2** – Etiologia da doença hepática determinante do transplante ortotópico de fígado.

Etiologia	n = 206
Cirrose de etiologia viral (%)	
VHC	136 (66,0)
VHB	11 (5,3)
VHC + VHB	2 (1,0)
VHB + vírus Delta	1 (0,5)
Cirrose de etiologia alcoólica (%)	
álcool + VHC	23 (11,1)
somente álcool	8 (3,9)
álcool + VHC + hemocromatose	3 (1,5)
Outras causas de cirrose (%)	16 (7,8)
Cirrose criptogênica (%)	6 (2,9)

VHC: vírus da hepatite C, VHB: vírus da hepatite B.

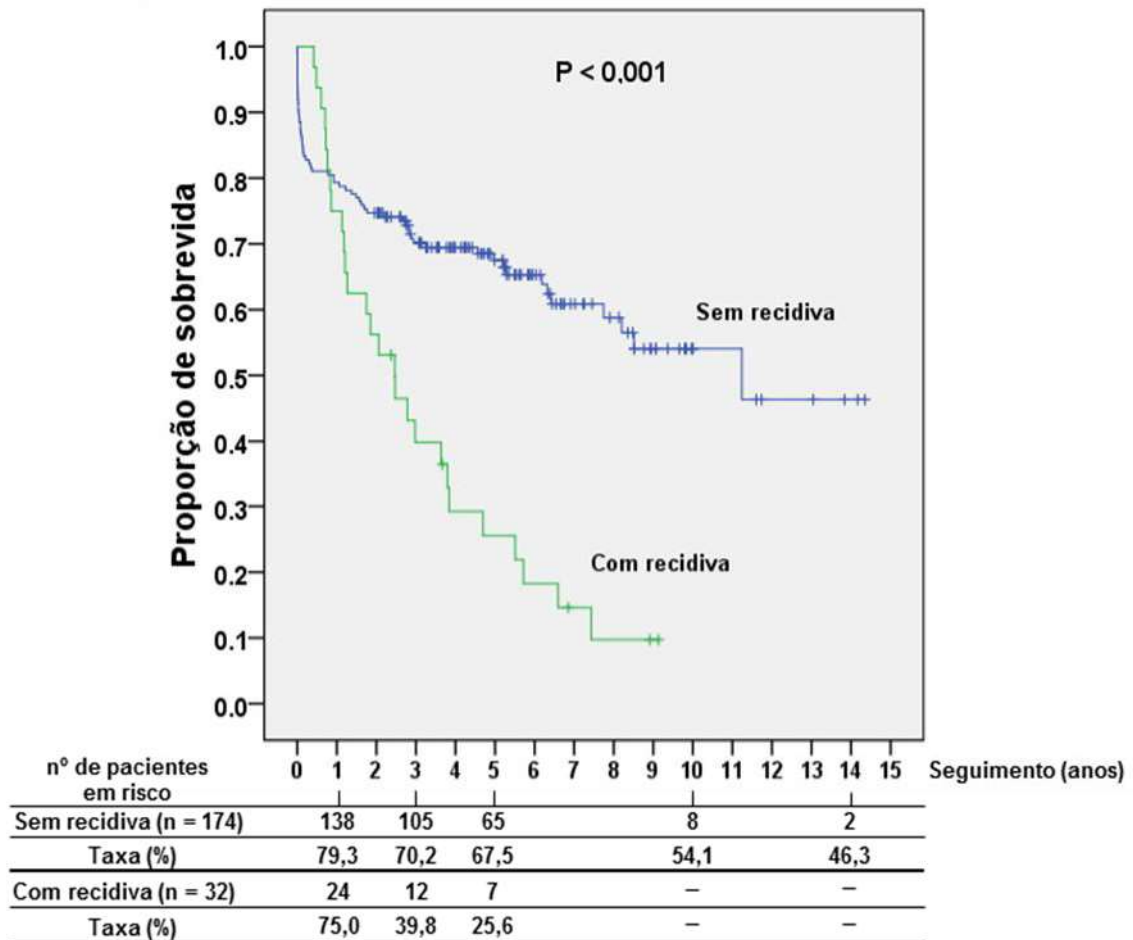
Os pacientes foram acompanhados por um período máximo de 173 meses (média de 49,8 meses e mediana de 43,6). A sobrevida deste grupo de pacientes transplantados em 1, 3, 5 e 14 anos foi respectivamente, 78,6%, 65,4%, 60,5%, 38,7% (Figura 1).

**Figura 1** – Sobrevida dos pacientes submetidos a transplante ortotópico de fígado.



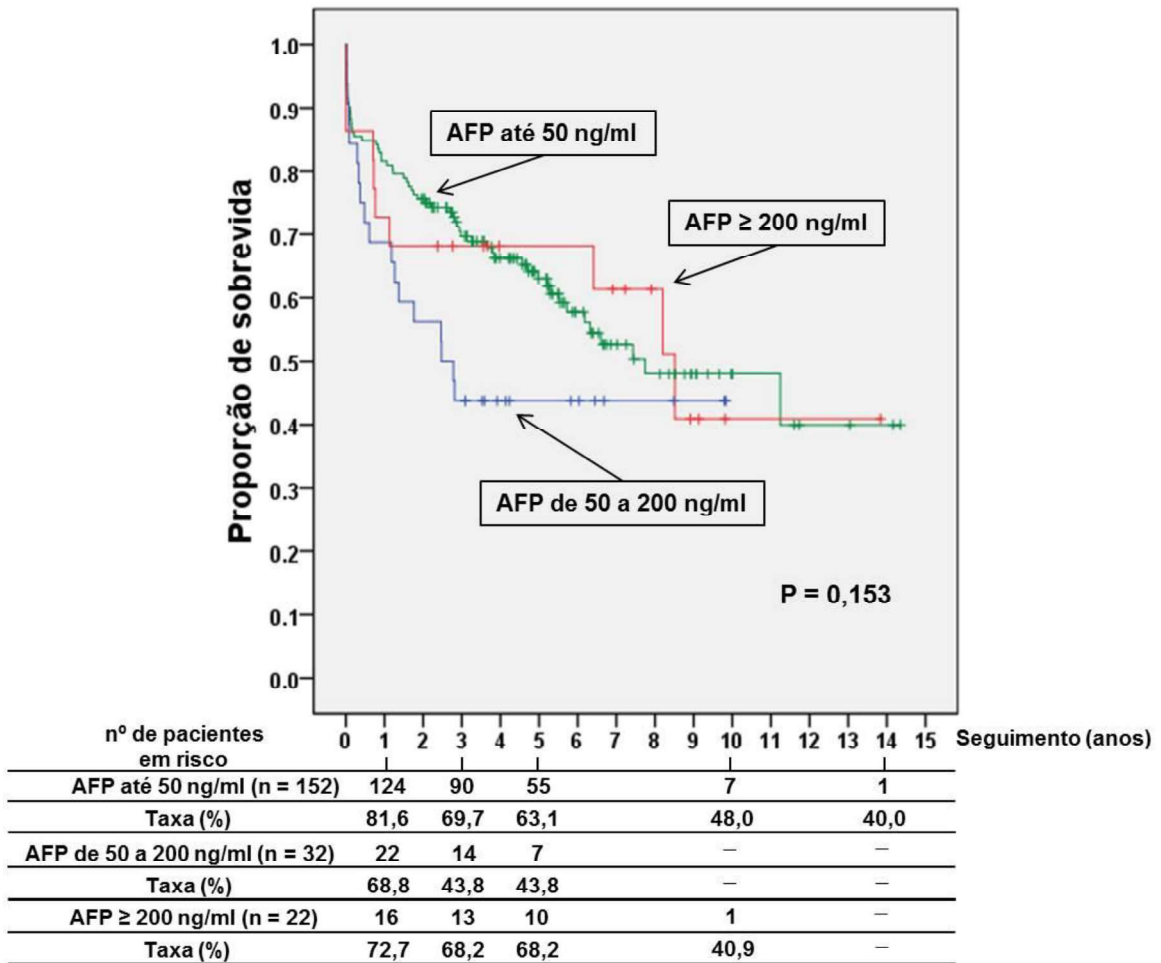
Quando comparada a sobrevida entre os pacientes com e sem recidiva do CHC, observamos que a mesma foi maior nos pacientes sem recidiva. Até o primeiro ano, a diferença entre os dois grupos foi pequena, mas após a diferença entre os grupos aumenta. A taxa de sobrevida no primeiro ano nos pacientes sem recidiva foi de 79,3%, *versus* 75% no grupo em que ocorreu recidiva; e aos 3 e 5 anos observamos uma sobrevida, respectivamente, de 70,2% e 67,5% *versus* 39,8% e 25,6%, havendo diferença significativamente estatística ( $p < 0,001$ ). (Figura 2).

**Figura 2** – Sobrevida dos pacientes, segundo a recidiva de carcinoma hepatocelular.



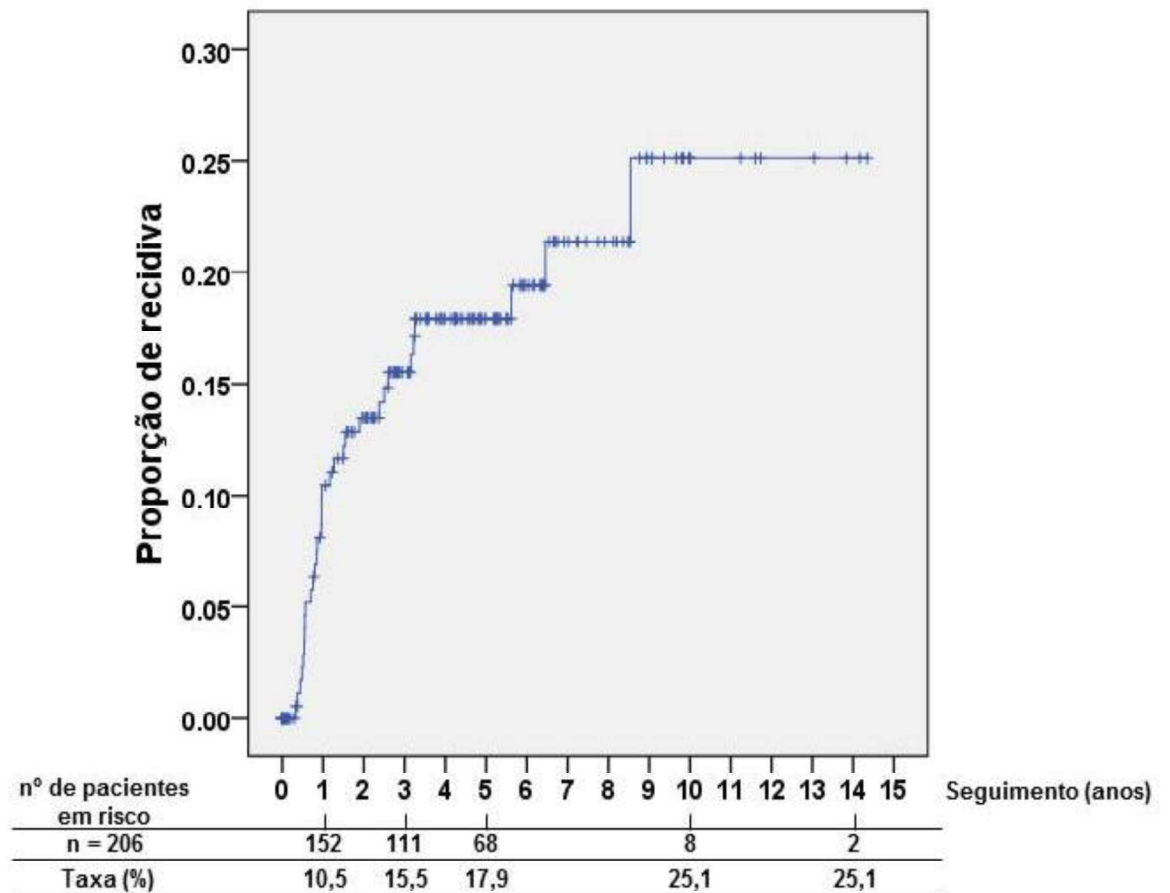
Quando se avaliou a sobrevida dos pacientes, de acordo com os níveis de AFP, não observamos uma correlação significativa (Figura 3).

**Figura 3** – Sobrevida dos pacientes, segundo os níveis de AFP.

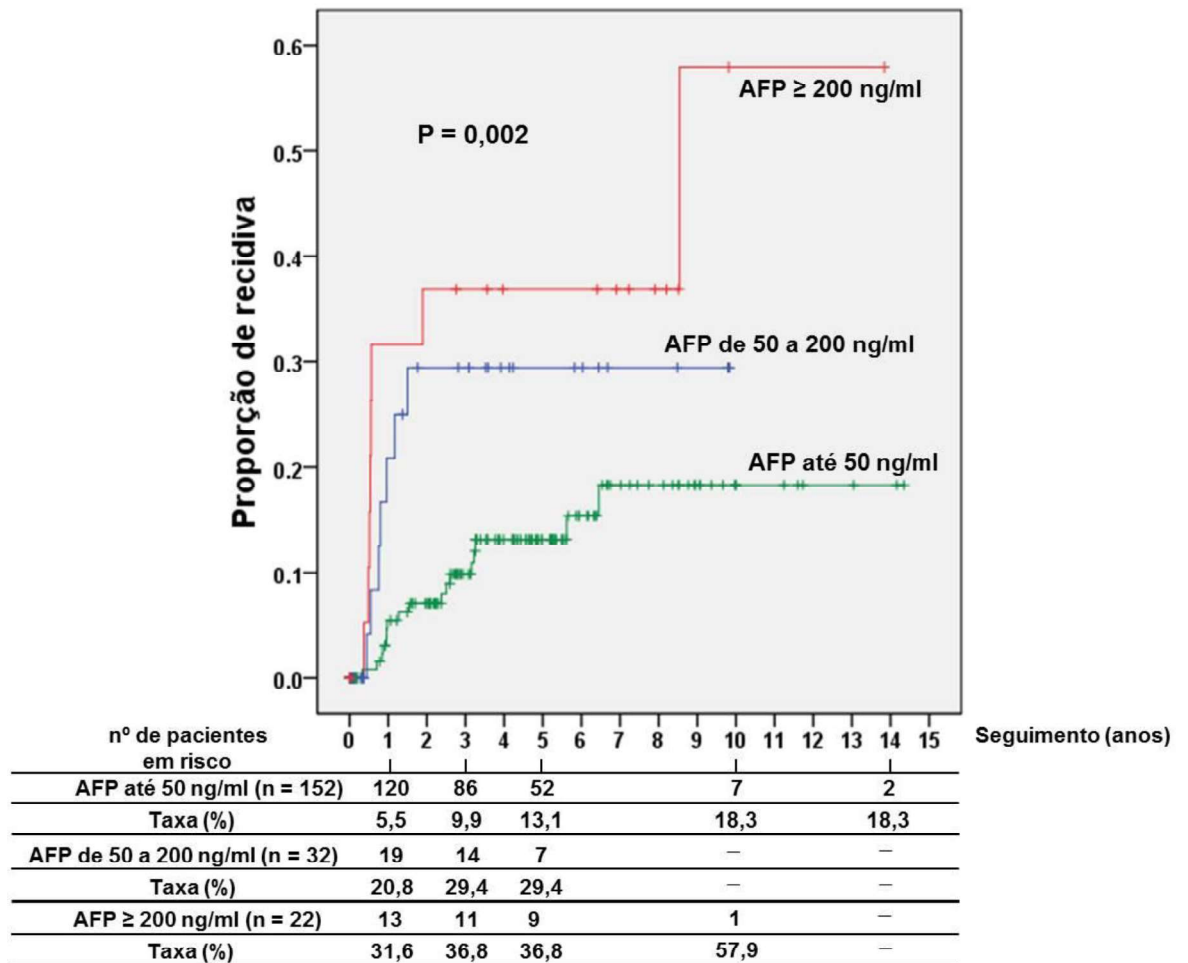


Conforme observado na Figura 4, a frequência cumulativa de recidiva do CHC no primeiro ano após TOF foi de 10,5%, no terceiro ano de 15,5%, no quinto ano de 17,9%, atingindo 25,1% aos 10 anos, quando então se manteve estável.

**Figura 4** – Frequência cumulativa de recidiva tumoral no transplante ortotópico de fígado.



Quando se analisou a frequência de recidiva, concluiu-se que esta foi progressivamente maior quanto maiores foram os níveis de AFP. Aos 5 anos de acompanhamento pós-transplante observamos que a recidiva do CHC em pacientes com AFP até 50 ng/ml foi de 13,1%, *versus* 29,4% nos pacientes com AFP de 50 a 200 ng/ml e de 36,8% naqueles com AFP maior ou igual a 200 ng/ml, havendo uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos,  $p=0,002$  (Figura 5).

**Figura 5** – Recidiva tumoral segundo os níveis de AFP.

Quando realizada a análise univariada para as variáveis possivelmente relacionadas à recidiva do CHC, observamos para valores de AFP  $\geq 200$  ng/ml um HR de 3,85 (95% IC, 1,66-8,93;  $p = 0,002$ ). Também foram considerados fatores de risco para ocorrência de recidiva: número de tumores (HR 1,37, 95% IC, 1,20-1,56,  $p < 0,001$ ), o grau de diferenciação histológica pela classificação de Edmondson-Steiner (HR 2,28, 95% IC, 1,18-4,39,  $p = 0,014$ ), a presença de invasão vascular (HR 4,82, 95% IC, 2,08-11,17,  $p < 0,001$ ) e de nódulo satélite (HR 3,33, 95% IC, 1,66-6,68,  $p = 0,001$ ). Já a presença dos critérios de Milão reduziu em 76% a chance de apresentar recidiva (HR 0,24, 95% IC, 0,12-0,88,  $p < 0,001$ ). Na análise multivariada, apenas o nível de AFP  $\geq 200$  ng/ml foi considerado como fator de risco, HR de 3,32 (95% IC, 1,40-7,91,  $p = 0,007$ ). Estes dados podem ser observados na tabela 3.

**Tabela 3** – Ocorrência de recidiva em pacientes submetidos ao transplante ortotópico de fígado por carcinoma hepatocelular.

Grupo	Análise univariada			Análise multivariada		
	HR	IC95%	P	HR*	IC95%	P
AFP, ng/ml						
≤ 50 ng/ml	1,00			1,00	–	–
50 a 200 ng/ml	2,10	0,87 a 5,08	0,098	1,84	0,71 a 4,77	0,213
≥ 200 ng/ml	3,85	1,66 a 8,93	0,002	3,32	1,40 a 7,91	0,007
Tam. do tumor, cm	1,13	0,88 a 1,45	0,353	0,93	0,68 a 1,27	0,638
Nº de tumores	1,37	1,20 a 1,56	<0,001	1,12	0,91 a 1,38	0,298
Grau de diferenciação histológica	2,28	1,18 a 4,39	0,014	1,67	0,80 a 3,48	0,170
Invasão vascular	4,82	2,08 a 11,17	<0,001	1,40	0,48 a 4,08	0,539
Nódulo satélite	3,33	1,66 a 6,68	0,001	1,69	0,76 a 3,75	0,197
Critérios de Milão	0,24	0,12 a 0,48	<0,001	0,42	0,15 a 1,15	0,092

HR: *hazard ratio*, HR\*: *hazard ratio* ajustado obtido em modelo de regressão de Cox, IC: intervalo de confiança, P: significância estatística. AFP: alfa-fetoproteína.

Quando avaliados os tumores incidentais observamos, em relação ao tamanho do tumor, valores medianos de 1,8 cm *versus* 2,5 cm nos pacientes com tumor não-incidental ( $p < 0,001$ ). A mediana dos níveis de AFP foi de 11,7 ng/ml *versus* 15,7 ng/ml quando avaliados em pacientes com diagnóstico de CHC prévio ao TOF ( $p = 0,061$ ). Em relação às demais variáveis estudadas (número de tumores, MELD e tempo em que os pacientes ficaram em lista), não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos.

A sobrevida em 5 anos dos pacientes segundo a presença ou não de tumor incidental foi, respectivamente, de 71,1% *versus* 57,2% sem haver diferença significativa,  $p = 0,312$ .

No grupo de pacientes com tumor incidental observamos uma menor recidiva, aos 5 e 10 anos, sendo respectivamente de 13,5 e 13,5% *versus* 19,1 e 30,5%, não havendo, no entanto, uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos ( $p = 0,258$ ).

Durante o tempo de seguimento ocorreram 32 (15,5%) recidivas do CHC. Os principais locais de recidivas foram fígado (6 casos), fígado e pulmão (6 casos), ossos (6 casos), linfonodos (5 casos) e os 9 casos restantes em fígado e ossos (3), pulmão (2), múltiplos locais (2), palato (1) e suprarrenal (1).

## DISCUSSÃO

O aumento da incidência do CHC reflete um aumento da prevalência das doenças hepáticas crônicas. O TOF é considerado o tratamento de escolha para pacientes com CHC em estágio inicial, mas sua disponibilidade é limitada pelo escasso número de doadores de órgãos. Até a década de 90, a experiência acumulada com o transplante em paciente com CHC amargava um resultado pouco animador, tendo em vista uma sobrevida livre de doença em 5 anos inferior a 40% e uma recidiva tumoral superior a 50%<sup>(21,22,23)</sup>. No entanto, essa experiência inicial permitiu que fosse individualizado um subgrupo de pacientes com tumores em estágios iniciais com prognóstico mais favorável quando comparado a ressecção cirúrgica<sup>(24,25)</sup>. Inicialmente destacado por Bismuth et al.<sup>(26)</sup> e posteriormente difundido pelo grupo de Milão<sup>(10)</sup>, foram propostos critérios de seleção a partir de um estudo com pacientes com CHC em estágio precoce submetidos a TOF onde a sobrevida em 4 anos foi semelhante à dos pacientes transplantados sem CHC.

Embora a utilização de critérios eletivos para a indicação do transplante no CHC tenha melhorado de forma significativa a sobrevida dos pacientes, ainda são relatados índices de recidiva entre 3% e 26%<sup>(27,28,29)</sup>. Assim se faz mister a identificação de critérios prognósticos que possam ser identificados no pré-operatório com o intuito de indicar o melhor tratamento para esta população de doentes. A este respeito, mais recentemente, tem sido enaltecido o papel da AFP<sup>(9,12,13,14)</sup>.

No presente estudo, acompanhando duzentos e seis pacientes transplantados por CHC observamos uma sobrevida global em 1, 3, 5 e 14 anos de 78,6%, 65,4%, 60,5% e 38,7%. Em recente estudo, Viber et al.<sup>(12)</sup> acompanhando 153 pacientes transplantados por CHC encontraram taxas de sobrevida de 89%, 77% e 72% em 1, 3 e 5 anos, respectivamente. Em outro estudo realizado por Yaprak et al.<sup>(14)</sup> acompanhando 102 pacientes, a estimativa de sobrevida global em 5 anos foi de 62,2%. Em regra, de acordo com recente revisão<sup>(30)</sup>, em pacientes transplantados dentro do critério de Milão a sobrevida em 5 anos varia entre 50,9% e 89,9%. Em dois estudos brasileiros<sup>(31,32)</sup>, a sobrevida ao final do primeiro ano de um grupo de 71 de pacientes transplantados por CHC foi de 74,6% e no outro estudo que envolveu 84 pacientes a mesma foi, respectivamente, de 87,7%, 74,5% e 65,3% aos 1, 3 e 5 anos para aqueles pacientes dentro do critério de Milão.

A recidiva tumoral no grupo de pacientes avaliados foi de 15,5% dos casos. Embora a utilização de critérios mais restritos para indicação do transplante no CHC tenha melhorado de forma significativa a sobrevida dos pacientes, ainda são relatados índices de recidiva entre 3 e 26%<sup>(10,27,28,33,34)</sup>. Em recente estudo brasileiro<sup>(35)</sup>, quando acompanhados

prospectivamente, por período de 5 anos, 130 pacientes submetidos a TOF dentro do critério de Milão, encontrou-se um índice de recidiva de 6,9%.

O prognóstico de pacientes com recorrência do CHC permanece pobre. Quando comparada a sobrevida entre os pacientes com e sem recidiva do CHC, observamos que a mesma foi significativamente menor (70,2% e 67,5% *versus* 39,8% e 25,6%, respectivamente, aos 3 e 5 anos). Recente estudo <sup>(34)</sup>, incluindo 126 pacientes transplantados por CHC, demonstrou na análise das curvas de sobrevida, taxas globais de 52,9% e 45,4% no grupo de doentes com recidiva *versus* 87,5% e 87,5% no grupo de pacientes sem recidiva, aos 3 e 5 anos, respectivamente ( $p < 0,001$ ). Em regra, os estudos mostram menor sobrevida na presença de recidiva <sup>(34,36)</sup>.

Quando avaliamos o papel da AFP como o índice prognóstico da sobrevida, não se encontrou correlação positiva. Por outro lado, quando se analisou a frequência de recidiva, concluiu-se que esta foi significativamente maior quanto maiores foram os níveis de AFP. No estudo conduzido por Viber et al. <sup>(12)</sup> os autores dividiram os pacientes conforme a progressão dos níveis da AFP. Observaram uma sobrevida global significativamente menor para os pacientes do grupo em que houve uma progressão nos níveis desta oncoproteína (84%, 60% e 54% *versus* 90%, 80% e 77% em 1, 3 e 5 anos, respectivamente). É importante lembrar que no presente estudo de forma distinta ao estudo de Viber et al. <sup>(12)</sup>, só foi considerado o valor de uma determinação da AFP antes do TOF, o que poderia justificar o fato de não termos observado uma relação com a sobrevida. Por outro lado, quando analisamos a presença de recidiva tumoral com os níveis de AFP houve uma correlação significativa. Este fato já fora descrito na literatura <sup>(9,40,41)</sup>. Ho et al. <sup>(37)</sup> relataram que níveis de AFP pré-transplante maior que 200 ng / ml, resultaram numa maior recorrência do CHC. Xu et al. também demonstraram em um estudo <sup>(9)</sup> que dividiu os níveis de AFP em três categorias ( menor do que 20 ng / ml, entre 20 e 400; e maior que 400 ng/ml) taxas de recorrência tumoral de 14,3%, 22,2% e 52,3% na dependência dos níveis de AFP.

Os fatores considerados de risco para recidiva do CHC, na análise univariada, foram valores de AFP maiores ou iguais a 200 ng/ml, número de tumores, o grau de diferenciação histológica, presença de invasão vascular e a presença de nódulo satélite. Na análise multivariada, apenas o nível de AFP maior ou igual a 200 ng/ml foi considerado como fator de risco. Em um estudo que acompanhou por 12 anos, 289 pacientes transplantados por CHC, na análise multivariada, também foi demonstrado a importância da determinação dos níveis da AFP antes do TOF <sup>(38)</sup>.

Diversos fatores relacionados à recidiva tumoral têm sido destacados pela literatura. Iwatsuki et al. <sup>(25)</sup> foram um dos primeiros a destacar a importância de transplantar pacientes

com tumores precoces, identificando a presença de nódulo satélite, invasão vascular, tamanho tumoral, número de nódulos e bilobaridade como fatores relacionados a mau prognóstico. Dentre os fatores atualmente apontados pela literatura como de valor prognóstico destacamos a invasão vascular, o grau de diferenciação histológica, o tamanho do tumor, número de nódulos e o valor da AFP <sup>(39,40,41,42,43,44)</sup>. Em relação a AFP, diferentes níveis (8,5 até 1000 ng/ml) têm sido associados com a recidiva após o transplante <sup>(43,45,46)</sup>. Em duas outras séries, o valor de corte utilizado para sugerir um mau prognóstico foi de 300 ng/ml <sup>(43,46)</sup>.

Uma taxa elevada da AFP também tem sido associada com um maior abandono na lista de espera devido a exclusão destes pacientes em decorrência ao avanço da doença <sup>(47,48)</sup>.

Ressalta-se que, apesar destes resultados, os níveis elevados de AFP não contraindicavam o TOF em pacientes cirróticos com CHC, ainda mais quando os critérios de Milão foram cumpridos.

A prevalência de CHC incidental entre pacientes cirróticos submetidos a transplante de fígado varia de 4.2% a 40% <sup>(49,50)</sup>. Na presente casuística observou-se 38 casos (18,44%). Quando avaliados os tumores incidentais constatou-se, a semelhança de outros autores <sup>(51)</sup> que apresentavam menor diâmetro do que quando comparado com os tumores diagnosticados previamente ao transplante. A sobrevida foi maior e a recidiva menos frequente nesta população de pacientes, embora sem atingir significância estatística quando comparado aos demais pacientes do estudo. Ressalta-se que o pequeno número de pacientes com tumores incidentais impede uma conclusão mais definitiva. Na literatura existe controvérsia sobre o impacto dos tumores incidentais em relação a sobrevida e a recidiva do CHC. Molmenti et al. <sup>(52)</sup> em sua análise encontraram vantagem na sobrevida e recidiva nesse grupo de pacientes. No entanto, outros autores relatam melhor prognóstico na população dos tumores não incidentais <sup>(51,53)</sup>.

Os principais locais de recidivas foram fígado, pulmão, ossos, linfonodos (em 72% dos casos), o que vai ao encontro da literatura <sup>(9,28,34)</sup>.

Atualmente um dos grandes desafios no tratamento dos doentes com CHC é uma seleção adequada dos doentes com o intuito de direcioná-los a uma melhor proposta terapêutica. Desta forma, a busca de índices prognósticos prévios a conduta a ser orientada é fundamental. O presente estudo demonstrou que níveis elevados de AFP antes do TOF estão relacionados a uma maior frequência de recidiva. Estes achados devem levar a uma reflexão dos hepatologistas quando da indicação do transplante.

## REFERÊNCIAS

1. Bosch FX, Ribes J, Cléries R, Díaz M. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis.* 2005;9(2):191-211.
2. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. *Int J Cancer.* 2001;94(2):153-6.
3. El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology.* 2007;132(7):2557-76.
4. Benvegnù L, Gios M, Boccato S, Alberti A. Natural history of compensated viral cirrhosis: a prospective study on the incidence and hierarchy of major complications. *Gut.* 2004;53(5):744-9.
5. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology.* 2004;127(5 Suppl 1):35-50.
6. Alexander J, Torbenson M, Wu TT, Yeh MM. Nonalcoholic fatty liver disease contributes to hepatocarcinogenesis in non-cirrhotic liver: a clinical and pathological study. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013;28(5):848-54.
7. Bruix J, Sherman M; American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology.* 2011;53(3):1020-2.
8. Forner A, Reig M, Bruix J. Alpha-fetoprotein for hepatocellular carcinoma diagnosis: the demise of a brilliant star. *Gastroenterology.* 2009;137(1):26-9.
9. Xu X, Ke QH, Shao ZX, Wu J, Chen J, Zhou L et al. The value of serum alpha-fetoprotein in predicting tumor recurrence after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Dig Dis Sci.* 2009;54(2):385-8.
10. 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;334(11):693-9.
11. Parfitt JR, Marotta P, Alghamdi M, Wall W, Khakhar A, Suskin NG et al. Recurrent hepatocellular carcinoma after transplantation: use of a pathological score on explanted livers to predict recurrence. *Liver Transpl.* 2007;13(4):543-51.
12. Vibert E, Azoulay D, Hoti E, Iacopinelli S, Samuel D, Salloum C et al. Progression of alphafetoprotein before liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: a critical factor. *Am J Transpl.* 2010;10(1):129-37.
13. 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;143(4):986-94.
14. Yaprak O, Akyildiz M, Dayangac M, Demirbas BT, Guler N, Dogusoy GB et al. AFP level and histologic differentiation predict the survival of patients with liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2012;11(3):256-61.

15. Edmondson HA, Steiner PE. Primary carcinoma of the liver: a study of 100 cases among 48,900 necropsies. *Cancer* 1954;7(3):462–503
16. Zhou L, Rui JA, Ye DX, Wang SB, Chen SG, Qu Q. Edmondson-Steiner grading increases the predictive efficiency of TNM staging for long-term survival of patients with hepatocellular carcinoma after curative resection. *World J Surg.* 2008;32(8):1748-56.
17. Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis.* 1999;19(3):329-38.
18. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma: conclusions of the Barcelona-2000 EASL Conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol.* 2001;35(3):421-30.
19. Bruix J, Sherman M; Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2005;42(5):1208-36.
20. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 1.160, de 29.5.2006: Critérios para distribuição de fígado de doadores cadáveres para transplante [homepage na internet]. Brasília: MS; 2006 [acesso em 2013 maio 10]. Disponível em: <http://dtr2001.saude.gov.br/sas/PORTARIAS/Port2006/GM/GM-1160.htm>
21. Lopez PM, Villanueva A, Llovet JM. Systematic review: evidence-based management of hepatocellular carcinoma – an updated analysis of randomized controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;23(11):1535-47.
22. Llovet JM. Updated treatment approach to hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol.* 2005;40(3):225-35.
23. Ishizaki Y, Kawasaki S. The evolution of liver transplantation for hepatocellular carcinoma (past, present, and future). *J Gastroenterol.* 2008;43(1):18-26.
24. Selby R, Kadry Z, Carr B, Tzakis A, Madariaga JR, Iwatsuki S. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *World J Surg.* 1995;19(1):53-8.
25. Iwatsuki S, Starzl TE, Sheahan DG, Yokoyama I, Demetris AJ, Todo S et al. Hepatic resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg.* 1991;214(3):221-9.
26. Bismuth H, Chiche L, Adam R, Castaing D, Diamond T, Dennison A. Liver resection versus transplantation in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Ann Surg.* 1993;218(2):145-51.
27. Leung JY, Zhu AX, Gordon FD, Pratt DS, Mithoefer A, Garrigan K et al. Liver transplantation outcomes for early-stage hepatocellular carcinoma: results of a multicenter study. *Liver Transpl.* 2004;11(11):1343–54.
28. Roayaie S, Schwartz JD, Sung MW, Emre SH, Miller CM, Gondolesi GE et al. Recurrence of hepatocellular carcinoma after transplant: patterns and prognosis. *Liver Transpl.* 2004;10(4):534-40.

29. Zhou J, Fan J, Wu ZQ, Qiu SJ, Huang XW, Yu Y et al. Liver transplantation for patients with hepatocellular carcinoma at the Liver Cancer Institute of Fudan University, China. *Chin Med J*. 2005;118(8):654-9.
30. Fortune BE, Umman V, Gilliland T, Emre S. liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a surgical perspective. *J Clin Gastroenterol*. 2013;47(Suppl):S37-42.
31. Freitas AC, Parolin MB, Stadnik L, Coelho JC. Hepatocellular carcinoma: impact of waiting list and pre-operative treatment strategies on survival of cadaveric liver transplantation in pre-MELD era in one center in Brazil. *Arq Gastroenterol*. 2007;44(3):189-94.
32. de Ataíde EC, Garcia M, Mattosinho TJ, Almeida JR, Escanhoela CA, Boin IF. Predicting survival after liver transplantation using up-to-seven criteria in patients with hepatocellular carcinoma. *Transplant Proc*. 2012;44(8):2438-40.
33. Hemming AW, Cattral MS, Reed AI, Van Der Werf WJ, Greig PD, Howard RJ. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg*. 2001;233(5):652-9.
34. Chan KM, Chou HS, Wu TJ, Lee CF, Yu MC, Lee WC. Characterization of hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation: perioperative prognostic factors, patterns, and outcome. *Asian J Surg*. 2011;34(3):128-34.
35. Felga G, Evangelista AS, Salvalaggio PR, Curvelo LA, Della Guardia B, Almeida MD et al. Hepatocellular carcinoma recurrence among liver transplant recipients within the Milan criteria. *Transplant Proc*. 2012;44(8):2459-61.
36. Zimmerman MA, Ghobrial RM, Tong MJ, Hiatt JR, Cameron AM, Hong J et al. Recurrence of hepatocellular carcinoma following liver transplantation: a review of preoperative and postoperative prognostic indicators. *Arch Surg*. 2008;143(2):182-8.
37. Ho MC, Wu YM, Hu RH, Ko WJ, Yang PM, Lai MY et al. Liver transplantation for patients with hepatocellular carcinoma. *Transplant Proc*. 2004;36(8):2291-2.
38. Cescon M, Ravaioli M, Grazi GL, Ercolani G, Cucchetti A, Bertuzzo V et al. Prognostic factors for tumor recurrence after a 12-year, single-center experience of liver transplantations in patients with hepatocellular carcinoma. *J Transplant*. 2010;(2010). ID 904152.
39. Herrero JI, Sangro B, Quiroga J, Pardo F, Herraiz M, Cienfuegos JA et al. Influence of tumor characteristics on the outcome of liver transplantation among patients with liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl*. 2001;7(7):631-6.
40. Qin LX, Tang ZY. The prognostic significance of clinical and pathological features in hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2002;8(2):193-9.
41. Zavaglia C, De Carlis L, Alberti AB, Minola E, Belli LS, Slim AO et al. Predictors of long-term survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(12):2708-16.
42. Tamura S, Kato T, Berho M, Misiakos EP, O'Brien C, Reddy KR et al. Impact of histological grade of hepatocellular carcinoma on the outcome of liver transplantation. *Arch Surg*. 2001;136(1):25-30.

43. Shetty K, Timmins K, Brensinger C, Furth EE, Rattan S, Sun W et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma validation of present selection criteria in predicting outcome. *Liver Transpl.* 2004;10(7):911–8.
44. Shimoda M, Ghobrial RM, Carmody IC, Anselmo DM, Farmer DG, Yersiz H et al. Predictors of survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma associated with hepatitis C. *Liver Transpl.* 2004;10(12):1478-86.
45. Figueras J, Ibañez L, Ramos E, Jaurrieta E, Ortiz-de-Urbina J, Pardo F et al. Selection criteria for liver transplantation in early-stage hepatocellular carcinoma with cirrhosis: results of a multicenter study. *Liver Transpl.* 2001;7(10):877–83.
46. De Carlis L, Giacomoni A, Pirotta V, Lauterio A, Slim AO, Sammartino C et al. Surgical treatment of hepatocellular cancer in the era of hepatic transplantation. *J Am Coll Surg.* 2003;196(6):887–97.
47. Yamashiki N, Gaynor JJ, Kato T, Reddy KR, Sobhonslidsuk A, Levi D et al. Competing risks analysis of predictors of delisting owing to tumor progression in liver transplant candidates with hepatocellular carcinoma. *Am J Transplant.* 2004;4(5):774–81.
48. Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. *Hepatology.* 1999;30(6):1434–40.
49. Cho CS, Knechtle SJ, Heisey DM, Hermina M, Armbrust M, D'Alessandro AM et al: Analysis of tumor characteristics and survival in liver transplant recipients with incidentally diagnosed hepatocellular carcinoma. *J Gastrointest Surg.* 2001;5(6):594-601.
50. Klintmalm GB: Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a registry report of the impact of tumor characteristics on outcome. *Ann Surg.* 1998;228(4):479-90.
51. Castillo E, Pelletier S, Kumer S, Abouljoud M, Divine G, Moonka D. Incidental hepatocellular carcinoma after liver transplantation: population characteristics and outcomes. *Transplant Proc.* 2009;41(1):219-21.
52. Molmenti EP, Klintmalm GB. Liver transplantation in association with hepatocellular carcinoma: an update of the International Tumor Registry. *Liver Transpl.* 2002;8(9):736-48.
53. Sotiropoulos GC, Malagó M, Molmenti EP, Nadalin S, Radtke A, Brokalaki EI et al. Liver transplantation and incidentally found hepatocellular carcinoma in liver explants: need for a new definition? *Transplantation.* 2006;81(4):531-5.

## 5 CONCLUSÕES

A AFP mostrou ter importância prognóstica uma vez que níveis elevados estiveram relacionados a uma maior frequência de recidiva tumoral.

Os pacientes transplantados por CHC eram predominantemente do sexo masculino, com uma média de idade de 56 anos. O VHC foi a principal etiologia da hepatopatia sendo que a maior parte era *Child B*, com uma média de MELD de 14 pontos. A terapia adjuvante mais frequentemente utilizada foi a alcoolização, estando a maioria dos casos, dentro dos critérios de Milão.

A sobrevida global no grupo de transplantados por carcinoma hepatocelular em 1, 3, 5 e 14 anos foi de, respectivamente, 78,6%, 65,4%, 60,5% e 38,7%.

A sobrevida entre os pacientes com recidiva do carcinoma hepatocelular foi menor à daqueles sem recidiva.

A recidiva tumoral no grupo de pacientes avaliados foi de 15,5% dos casos.

Quando avaliamos a AFP como o índice prognóstico da sobrevida, não se encontrou correlação positiva. Por outro lado, quando se analisou a frequência de recidiva, concluiu-se que esta foi significativamente maior quanto maiores foram os níveis de AFP.

Os fatores considerados de risco para recidiva do CHC, na análise univariada, foram valores de AFP maior do que 200 ng/ml, número de tumores, o grau de diferenciação histológica, presença de invasão vascular e a presença de nódulo satélite. Os pacientes que respeitavam os critérios de Milão tiveram menor recidiva. Na análise multivariada, apenas o nível de AFP maior do que 200 ng/ml foi considerado como fator de risco.

Em relação aos tumores incidentais estes apresentavam menor diâmetro quando comparado com os tumores diagnosticados previamente ao transplante. As demais variáveis (número de tumores, MELD e tempo em que os pacientes ficaram em lista) não mostraram diferença significativa quando comparados aos pacientes com diagnóstico de CHC prévio ao TOF.

A sobrevida foi maior e a recidiva menos frequente na população de pacientes com tumor incidental, embora sem atingir significância estatística.

Os principais locais de recidivas foram fígado, pulmão, ossos, linfonodos.

## 6 PERSPECTIVAS FUTURAS

Com base em dados da história natural do CHC, os principais fatores prognósticos neste grupo de doentes estão relacionados com o estágio do tumor (definido pelo número e tamanho dos nódulos, presença de invasão vascular, nódulos satélites e na disseminação extra-hepática) e com a função hepatocelular.

Até o momento, numerosos estudos tem procurado estabelecer uma relação entre a presença de biomarcadores e o prognóstico dos pacientes com CHC. Nenhum dos biomarcadores testados, até o momento, foi incorporado como índice prognóstico de relevância no tratamento dos pacientes com CHC. Espera-se que em um futuro próximo, sejam identificados marcadores moleculares que permitam uma conduta mais adequada para esta população de pacientes.