

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

**Pablo Duarte Rodrigues**

**O PAPEL DA RESSECÇÃO  
HEPÁTICA NO TRATAMENTO DE  
PACIENTES HIV POSITIVOS COM  
CARCINOMA HEPATOCELULAR: UMA  
REVISÃO INTEGRATIVA**

Universidade Federal de Ciências da Saúde  
de Porto Alegre

**Porto Alegre  
2022**

**Pablo Duarte Rodrigues**

**O PAPEL DA RESSECÇÃO  
HEPÁTICA NO TRATAMENTO DE  
PACIENTES HIV POSITIVOS COM  
CARCINOMA HEPATOCELULAR: UMA  
REVISÃO INTEGRATIVA**

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

Orientador: Prof. Dr. Paulo Roberto Ott Fontes

**Porto Alegre  
2022**

### Catálogo na Publicação

Rodrigues, Pablo Duarte

O papel da ressecção hepática no tratamento de pacientes HIV positivos com Carcinoma Hepatocelular: uma revisão integrativa / Pablo Duarte Rodrigues. -- 2022. 78 p. : tab. ; 30 cm.

Dissertação (mestrado) -- Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Hepatologia, 2022.

Orientador(a): Prof. Dr. Paulo Roberto Ott Fontes.

1. HIV. 2. Carcinoma Hepatocelular. 3. Ressecção. 4. Hepatectomia. I. Título.



## **AGRADECIMENTOS**

Primeiramente gostaria de deixar o meu maior agradecimento aos meus pais, Rogério Rodrigues e Angélica Duarte, que não mediram nenhum tipo de esforço para me proporcionar o suporte necessário durante toda minha formação. Certamente não teria chegado a esse momento sem seu apoio, desde o início da Faculdade de Medicina em Pelotas, passando pela Residência Médica em Porto Alegre e culminando com minha formação em Cirurgia Hepatobiliopancreática na França. Adaptaram sua vida para satisfazer minhas necessidades, e por isso serei eternamente grato.

Ao meu orientador, Dr. Paulo Roberto Ott Fontes, presente durante toda minha formação como cirurgião e hoje, felizmente, meu colega na Equipe de Transplante Hepático da Santa Casa de Porto Alegre. É um privilégio poder seguir aprendendo diariamente com esse grande profissional, exemplo de ética e profissionalismo.

Aos meus colegas e amigos Dr. Fábio Waechter e Dr. Uirá Fernandes. O primeiro, profissional extraordinário e o grande incentivador da minha paixão pela Cirurgia de Fígado e Pâncreas; o segundo, meu incansável parceiro diário de Hospital e bloco cirúrgico. Muito do médico que sou hoje devo aos dois.

Por último, e não menos importante, deixo meu agradecimento a minha companheira Tatiana Schreiber. Seu amor, carinho, dedicação - e paciência - foram muito importantes na confecção da presente dissertação.

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** Pacientes portadores do Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) apresentam risco aumentado de desenvolvimento de Carcinoma Hepatocelular (CHC). Além disso, em comparação com não-infectados, essa neoplasia aparentemente apresenta um comportamento mais agressivo levando a piores desfechos em termos de sobrevida. Há dúvidas em relação ao melhor tratamento do CHC nessa população, principalmente relacionadas ao papel da ressecção cirúrgica. Por outro lado, há alguns trabalhos demonstrando que, após o transplante, indivíduos portadores do HIV apresentam sobrevida global comparável a não-infectados. Nesse sentido, o objetivo dessa revisão integrativa da literatura é avaliar e sumarizar os resultados em termos de sobrevida da ressecção no tratamento de pacientes com CHC e soropositivos. **MÉTODOS:** Revisão de artigos publicados na língua inglesa, nas bases de dados do PubMed e Scielo até outubro de 2021, utilizando-se os termos: *HIV*, *HCC* e *resection*. Critérios de exclusão: artigos de revisão, relatos de caso, editoriais, pacientes HIV-negativos ou com patologia não-CHC, e trabalhos nos quais não se demonstrasse os resultados específicos da ressecção na população de estudo. **RESULTADOS:** Quatro publicações foram analisadas em relação ao seu conteúdo e relevância à pergunta de pesquisa. Foram identificados 54 pacientes submetidos à ressecção cirúrgica, com grande variabilidade de sobrevida global entre os estudos (mediana entre 18 e 72 meses); apenas um estudo demonstrou a sobrevida livre de doença. Houve também grande variabilidade nas taxas de morbimortalidade após o procedimento. Esses resultados impossibilitaram qualquer tipo de comparação entre os estudos. **CONCLUSÃO:** Dados relativos aos impactos em termos de sobrevida com a utilização da ressecção cirúrgica em doentes HIV-positivos com CHC são escassos, mantendo dúvidas quanto às melhores opções de tratamento com intenção curativa nesses pacientes. Há a necessidade iminente de mais estudos sobre a temática, tendo em vista a implicação prática sobre a tomada de decisão de equipes capacitadas para oferecer todos os tipos de tratamentos possíveis. Assim, sugere-se que o manejo desses pacientes ainda seja feito à semelhança do que é indicado pelas principais diretrizes acerca do tratamento de doentes com CHC, sem distinção em relação à sorologia para o HIV.

**PALAVRAS-CHAVE:** HIV. Carcinoma Hepatocelular. Ressecção. Hepatectomia.

## **ABSTRACT**

**INTRODUCTION:** Patients with Human Immunodeficiency Virus (HIV) have an increased risk of developing Hepatocellular Carcinoma (HCC); in addition, this neoplasm apparently behaves more aggressively in this population compared to uninfected individuals, leading to worse survival outcomes. Questions remain regarding the best treatment of HCC in this group of patients, mainly related to the role of surgical resection. However, some studies show that after transplantation, this group of HIV-positive individuals has an overall survival rate comparable to that of uninfected patients. Therefore, this integrative literature review aimed to assess and summarize the survival outcome of resection in the treatment of HIV-positive patients with HCC. **METHODS:** Review of articles published in English, in PubMed and Scielo databases until October 2021, using the terms: HIV, HCC, and resection. Exclusion criteria: review articles, case reports, editorials, HIV-negative patients or those with non-HCC pathology, and studies in which the specific results of resection in the study population were not demonstrated. **RESULTS:** Four publications were analyzed in relation to their content and relevance to the research question. Were identified 54 patients who underwent surgical resection, with great variability in overall survival between studies (median between 18 and 72 months); only one study demonstrated disease-free survival. There was also great variability in morbidity and mortality rates after the procedure. These results prevented any kind of comparison between the studies. **CONCLUSION:** Data regarding the impact of surgical resection on survival in HIV-positive patients with HCC are scarce, and questions remain about the best treatment options with curative intent in this group. There is an imminent need for further studies on the topic, given the practical implications for decision-making by teams trained to offer all possible types of treatment. Therefore, we suggest that the treatment of these patients should still be conducted similarly to that indicated by the main guidelines on the treatment of individuals with HCC, without distinction in relation to HIV serology.

**KEYWORDS:** HIV. Hepatocellular Carcinoma. Resection. Hepatectomy.

## **LISTA DE FIGURAS**

Figura 1 - Algoritmo diagnóstico do CHC conforme a EASL.....	19
Figura 2 - Tabela diagnóstica conforme achados da TC/RM .....	20
Figura 3 - Algoritmo diagnóstico e de rastreio para o CHC conforme a AASLD.....	21
Figura 4 - Algoritmo de estadiamento do BCLC .....	22

## **LISTA DE TABELAS**

Tabela 1 – Matriz de síntese para revisões integrativas.....	56
--	----

## **LISTA DE SÍMBOLOS**

® Marca registrada

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AASLD – *American Association for the Study of Liver Diseases*

AFP – Alfafetoproteína

AIDS – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

ALBI – Escore albumina-bilirrubina

APHE – Hiperrealce arterial

BCLC – *Barcelona-Clinic Liver Cancer*

BT – Bilirrubina Total

CCI - *Comprehensive Complication Index*

CEUS – Ultrassonografia contrastada

CHC – Carcinoma Hepatocelular

CLIP - *Cancer of the Liver Italian Program*

CM - Centímetros

CSPH – Hipertensão Portal Clinicamente Significativa

CUPI - *Chinese University Prognostic Index*

DAA – Antivirais de Ação Direta

DHGNA – Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica

DNA - Ácido desoxirribonucleico

EACS - *European AIDS Clinical Society*

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

ECOG - *Eastern Cooperative Oncology Group*

EHNA – Esteato-hepatite Não Alcoólica

EUA – Estados Unidos da América

HBV – Vírus da Hepatite B

HCV – Vírus da Hepatite C

HDV – Vírus da Hepatite D

HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana

HKLC - *Hong-Kong Liver Cancer*

HVPG - Gradiente de pressão venosa hepática

ICG – Verde Indocianina

ICG-R15 - Clearance do verde indocianina 15 minutos após infusão venosa

INCA – Instituto Nacional do Câncer

IMC – Índice de massa corporal

IMV – Invasão microvascular

ITT – Análise com intenção de tratar

JBI – *Joanna Briggs Institute*

JSI - *Japan Integrated Staging*

KPA – Quilopascal

LI-RADS - *Liver Imaging Reporting and Data System*

LSM – Medida de rigidez hepática

MELD - *Model for end-stage liver disease*

MWA – Ablação por Micro-ondas

NA – Análogo de Nucleosídeo

NCCN – *National Comprehensive Cancer Network*

OPTN - *Organ Procurement and Transplantation Network*

PAGE-B – Sistema que avalia plaquetas, idade e presença da infecção pelo vírus B

PEI – Injeção percutânea de etanol

PHLF – Insuficiência hepática pós-operatória

PS – *Performance Status*

PVTT – Trombose tumoral de veia porta

RFA – Ablação por Radiofrequência

RLV-BWR – Razão entre volume hepático remanescente e o peso corporal

RM/MRI – Ressonância Magnética

SG – Sobrevida global

SLD – Sobrevida livre de doença

TACE – Quimioembolização Transarterial

TC/CT – Tomografia Computadorizada

TH – Transplante Hepático

UCSF – *University of California San Francisco*

US - Ultrassonografia

UFCSPA – Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

## SUMÁRIO

<b>1 REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	13
<b>1.1 CARCINOMA HEPATOCELULAR</b> .....	13
1.1.1 PRINCIPAIS FATORES DE RISCO.....	13
1.1.1.1 Infecção pelo HCV.....	13
1.1.1.2 Infecção pelo HBV.....	14
1.1.1.3 Doença hepática gordurosa não alcoólica.....	15
1.1.1.4 Alcoolismo.....	16
1.1.2 DIAGNÓSTICO.....	17
1.1.2.1 Especificidades das diretrizes da EASL.....	18
1.1.2.2 Especificades das diretrizes da AASLD.....	19
1.1.3 ESTADIAMENTO.....	21
1.1.4 TRATAMENTOS COM INTENÇÃO CURATIVA.....	25
1.1.4.1 Ressecção.....	25
1.1.4.2 Transplante Hepático.....	27
1.1.4.3 Terapias Ablativas.....	30
1.1.4.4 Comparações entre terapias.....	31
<b>1.2 CHC EM PACIENTES INFECTADOS PELO HIV</b> .....	32
1.2.1 FATORES DE RISCO PARA CHC EM PACIENTES COM HIV.....	32
1.2.2 TRATAMENTOS COM INTENÇÃO CURATIVA.....	33
<b>2 JUSTIFICATIVA</b> .....	35
<b>3 OBJETIVOS</b> .....	35
<b>4 REFERÊNCIAS</b> .....	36
<b>5 ARTIGO CIENTÍFICO</b> .....	46
<b>6 CONCLUSÃO</b> .....	61
<b>7 ANEXOS</b> .....	62

## **1. REVISÃO DA LITERATURA**

### **1.1 CARCINOMA HEPATOCELULAR**

O carcinoma hepatocelular (CHC) é o principal tipo de neoplasia maligna primária hepática, configurando cerca de 80% de todos os casos<sup>1</sup>. Segundo a Agência Internacional para Pesquisa em Câncer, globalmente, o câncer hepático encontra-se em 6º lugar em termos de incidência (excluindo-se o câncer de pele não-melanoma) e em 3ª posição quando o assunto é mortalidade por neoplasia maligna<sup>2</sup>. As maiores incidências e mortalidade devido ao CHC encontram-se no leste asiático e continente africano<sup>3</sup>. Dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA) dão conta de que a neoplasia primária hepática é mais rara no Brasil, não estando entre os 10 cânceres mais incidentes no país nas estimativas mais recentes<sup>4</sup>. Em 2019, segundo o Ministério da Saúde, ocorreram 10902 óbitos por conta de neoplasias malignas hepáticas, representando 0,8% de todos os óbitos por câncer no período<sup>5</sup>.

Cerca de 80% dos casos de CHC se dão em um contexto de doença hepática crônica em seu estágio final, independentemente da sua etiologia. Entre os principais fatores de risco relacionados à ocorrência de cirrose e, por conseguinte, de CHC podemos citar: a infecção pelo vírus da Hepatite C (HCV) e B (HBV), consumo de álcool, doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), hemocromatose etc<sup>6</sup>. Globalmente, estima-se que a infecção pelo HBV seja responsável por cerca de 33% das mortes relacionadas à neoplasia maligna hepática, álcool 30%, HCV 21% e outras causas 16%. Já na América do Sul, infecção pelo HCV e abuso de álcool são considerados os principais fatores etiológicos, ambos se relacionando a cerca de 40% do casos<sup>7</sup>.

#### **1.1.1 PRINCIPAIS FATORES DE RISCO**

##### **1.1.1.1 Infecção por HCV**

É a principal causa de CHC no mundo ocidental. No Brasil, em trabalhos retrospectivos, apresenta uma prevalência em torno de 65% em pacientes com hepatocarcinoma<sup>8,9</sup>. O risco de desenvolvimento dessa neoplasia em indivíduos infectados pelo HCV é da ordem de 15 a 20 vezes maior que em não-infectados, e a incidência anual pode variar entre 1-3% em pacientes cirróticos dentro de um período de 30 anos<sup>10</sup>.

Em portadores do vírus C, fatores de risco relacionados à maior ocorrência de carcinoma hepatocelular incluem: coinfeção pelo Vírus B, coinfeção com o HIV, obesidade, presença de diabetes mellitus, tabagismo, abuso de álcool e alguns genótipos específicos (3 e 6)<sup>11</sup>. Em vista do citado, algumas estratégias podem ser utilizadas com o intuito de diminuir a ocorrência do hepatocarcinoma nesses doentes. Naqueles coinfectados com HBV, o tratamento do vírus B e posterior obtenção de supressão sustentada da replicação viral (HBV DNA negativo) relaciona-se a risco da ocorrência dessa neoplasia comparável àqueles pacientes monoinfectados<sup>12</sup>. O tratamento da infecção pelo vírus C é fator primordial para diminuir a ocorrência de CHC. Como exemplo, a publicação de Kanwal *et al.*<sup>13</sup> demonstrou uma redução de risco de desenvolvimento de hepatocarcinoma da ordem de 76% nos doentes com resposta virológica sustentada, após tratamento do HCV com os novos agentes de ação viral direta (DAA).

Recomendações da European Association for the Study of the Liver (EASL) dão conta da necessidade de rastreamento mesmo para não cirróticos (F3), dado haver o risco de desenvolvimento de CHC nessa população. A avaliação através de ecografia a cada seis meses ainda parece ser a melhor escolha<sup>14</sup>.

#### **1.1.1.2 Infecção por HBV**

Fator de risco preponderante em países africanos e do Leste Asiático, sendo relacionado à cerca de 60% dos casos de CHC nesses locais<sup>14</sup>. No Brasil, encontram-se prevalências da infecção crônica pelo vírus B variando entre 4% e 22% dos pacientes diagnosticados com hepatocarcinoma<sup>8,9</sup>. Estima-se um risco 10 a 25 vezes maior da ocorrência dessa neoplasia em infectados pelo HBV em comparação com não-infectados. Há uma particularidade nesse grupo de doentes, já que - diferentemente do que ocorre naqueles infectados pelo vírus C – até 1/3 não apresenta cirrose ao diagnóstico, o que modifica o tipo de rastreamento a ser conduzido. Como principais fatores relacionados ao aumento do risco de formação de CHC em pacientes infectados por HBV, podemos citar: coinfeção pelo HCV, coinfeção pelo vírus da hepatite D (HDV), presença do HIV, sexo masculino, consumo de álcool, exposição à aflatoxinas, DHGNA e diabetes<sup>15</sup>.

Atualmente há estratégias efetivas com o intuito de prevenir a infecção pelo HBV e, assim, reduzir a incidência do carcinoma hepatocelular. A vacinação contra o vírus da hepatite B foi demonstrada por Chang *et al.*<sup>16</sup>, em sua publicação sobre os resultados a vacinação em massa de crianças em Taiwan, ser capaz de reduzir de forma efetiva a ocorrência de carcinoma

hepatocelular. Assim como o tratamento de mães infectadas, com o uso de Tenofovir, se mostrou associado a uma diminuição drástica da transmissão fetal do HBV, que em última análise, se associa a menor incidência de CHC<sup>17</sup>.

O tratamento da infecção pelo vírus B também configura o que é chamado de prevenção secundária e terciária. A prevenção secundária é definida como a prevenção de casos novos de CHC. As principais drogas utilizadas são os análogos de nucleosídeos (NA's) específicos, a saber: Lamivudina, Telbivudina, Entecavir, Adefovir e Tenofovir. Meta-análise publicada por Zhang *et al.*<sup>18</sup> demonstrou a efetividade do uso de NA's em termos de diminuição da incidência de CHC e descompensação da cirrose comparado a nenhum tratamento. Após o tratamento do hepatocarcinoma através de ressecção e/ou terapias ablativas, o uso de NA's se associa a menor risco de recorrência – prevenção terciária – e sobrevida global em comparação a não tratados<sup>19</sup>.

As recomendações de rastreio nessa população diferem daqueles relacionados a pacientes monoinfectados pelo vírus C. Em não-cirróticos, devemos estratificá-los conforme o risco para ocorrência de CHC. Para isso, pode-se usar o sistema PAGE-B (plaquetas, idade, gênero e presença de infecção pelo vírus B), no qual doentes identificados como pelo menos no risco intermediário devem ser submetidos a rastreio com ecografia abdominal semestral<sup>14</sup>.

### **1.1.1.3 Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica**

A DHGNA é definida como a presença de esteatose em mais de 5% dos hepatócitos, de acordo com análises histológicas ou por exames de imagem específicos, em pacientes que não apresentam outros fatores de risco para doença hepática crônica (hepatites virais, hemocromatose, medicações que causam esteatose etc.)<sup>20</sup>. Para confirmação do diagnóstico é necessário avaliar o consumo de álcool, que não deve superar 30g em homens e 20g para mulheres<sup>21</sup>. Sabe-se que um subgrupo de indivíduos com DHGNA pode desenvolver esteato-hepatite não alcoólica (EHNA), forma mais grave, e que pode evoluir com uma variedade de apresentações conforme a severidade da doença (fibrose em seus diferentes graus e a cirrose). Os fatores de risco associados à ocorrência de DHGNA são: obesidade, diabetes tipo II, dislipidemia, hipertensão, consumo de calorias em excesso<sup>21</sup>.

Estimativas acerca da prevalência global de DHGNA dão conta que 25% da população apresenta esta alteração, com os maiores níveis identificados na América do Sul e Oriente Médio (30% e 31% respectivamente). Em portadores de DHGNA, a prevalência de EHNA pode variar entre 30-60%, dependendo da população estudada<sup>20</sup>. A esteato-hepatite é reconhecida como uma das principais causas de cirrose em adultos nos Estados Unidos da América (EUA),

além de configurar a segunda indicação para transplante de fígado nesse país<sup>22</sup>. No Brasil, em estudos retrospectivos com pacientes diagnosticados com cirrose, a prevalência de DHGNA como etiologia foi identificada em 3-7% dos casos<sup>8,9</sup>.

A incidência anual de CHC em pacientes com DHGNA foi identificada como sendo 0,44 por 1000 pessoas/ano, enquanto que para EHNA esses valores são de 5,29 por 1000 pessoas/ano<sup>20</sup>. Em comparação ao hepatocarcinoma que se origina a partir de doenças virais, aquele relacionado à esteatose hepática tende a ocorrer em indivíduos mais idosos, diagnosticado em estágios mais avançados e associado a pior sobrevida<sup>23</sup>. Por outro lado, em pacientes cirróticos com esteato-hepatite a incidência de CHC tende a ser menor que aquela em cirróticos com HCV (11% *versus* 30%, em estudo japonês publicado por Yatsuji *et al.*<sup>24</sup>). À semelhança do que ocorre em indivíduos infectados pelo HBV, uma grande parcela dos pacientes com hepatocarcinoma não apresentam cirrose ao diagnóstico (cerca de 38%)<sup>25</sup>. De maneira alarmante, a DHGNA tem se mostrado como o fator de risco para ocorrência do carcinoma hepatocelular que mais cresce em algumas localidades do mundo, muito provavelmente relacionada à epidemia de obesidade<sup>26</sup>.

Até o presente momento, não há evidências suficientes para indicar qualquer tratamento preventivo para ocorrência de CHC nessa população. Entretanto, é notório que a perda de peso se associa a melhores desfechos em termos de resolução de EHNA e DHGNA, independentemente da forma como é conquistada (programas de exercício, cirurgia bariátrica etc.)<sup>27</sup>. Como rastreamento, a EASL indica a realização de ecografia a cada seis meses em pacientes com esteato-hepatite ou síndrome metabólica, identificados como sendo portadores de pelo menos fibrose avançada à elastografia ou biópsia hepática<sup>14</sup>.

#### **1.1.1.4 Alcoolismo**

Globalmente, o consumo de álcool se relaciona a ocorrência de cerca de 30% das neoplasias malignas primárias hepáticas. Em países do leste europeu esses valores podem chegar a 63%<sup>28</sup>. No Brasil, dados retrospectivos em pacientes com diagnóstico de hepatocarcinoma demonstram incidências variáveis dessa etiologia – entre 6,9 e 21%<sup>8,9</sup>. Segundo estudo prospectivo conduzido por Ganné-Carrie *et al.*<sup>29</sup>, indivíduos com cirrose alcoólica apresentam uma incidência anual de CHC da ordem de 2,9%. Como fatores de risco associado ao alcoolismo que podem aumentar as chances da ocorrência de hepatocarcinoma, podemos citar a obesidade, diabetes, infecção por hepatites virais, sexo masculino etc.

Estudo prospectivo recente publicado por Constantin *et al.*<sup>30</sup>, comparando desfechos de pacientes com cirrose alcoólica e os comparando àqueles indivíduos com outras etiologias, demonstrou pior sobrevida global em usuários de álcool (5,7 *versus* 9,7 meses). Tal resultado se deu, principalmente, pelo fato desse grupo de pacientes ter se apresentado com neoplasias mais avançadas e em doentes com pior função hepática. Quando os resultados foram avaliados em função do estadiamento da neoplasia, o alcoolismo não se mostrou fator de risco relacionado a piores desfechos. Assim, muito provavelmente, esses resultados refletem um pior *screening* nessa população. Os *guidelines* da EASL recomendam o rastreio para CHC apenas em pacientes com fibrose F3 ou cirróticos, com ecografia abdominal semestral<sup>14</sup>.

A abstinência do álcool relaciona-se a melhora dos marcadores de função hepática, mesmo em cirróticos<sup>31</sup>. Revisão sistemática e meta-análise da literatura publicada por Heckley *et al.*<sup>32</sup> sugere que a cada ano de abstinência alcoólica o risco de desenvolvimento de CHC é reduzido em 6-7%. Ainda, seriam necessários cerca de 23 anos de abstinência para o risco de hepatocarcinoma ser o mesmo daqueles pacientes que não fazem uso de bebida alcoólica (apesar de uma grande variação de tempo demonstrada, oscilando entre 14 e 70 anos).

Nesse contexto, é preciso relatar uma particularidade em relação ao tratamento dessa população. Muitos serviços – inclusive aqui no Brasil - que realizam transplante hepático solicitam um período de abstinência de pelo menos 6 meses para listar esse tipo de doente. Algumas publicações<sup>33</sup> demonstram que esse período se relaciona a um menor risco de recaídas relacionadas à libação alcoólica, apesar desse número arbitrário ser ainda motivo de debate ao redor do mundo.

### 1.1.2 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico do Carcinoma Hepatocelular é feito através de exames de imagem contrastados e/ou através de análise anatomopatológica da lesão. Os achados típicos de exames de imagem são o hiperrealce na fase arterial - *wash-in* - e a “lavagem” do contraste na fase venosa ou tardia – *wash-out*. Os principais exames de imagem contrastados utilizados no diagnóstico do CHC são a Tomografia Computadorizada Multifásica (TC) e a Ressonância Magnética (RM). Particularmente em lesões pequenas (< 2cm), a RM apresenta maior sensibilidade que a TC (62% *versus* 48%, respectivamente), com especificidades comparáveis (variando entre 85 e 100%). Quando utilizadas em conjunto podem apresentar especificidade de 100%, mesmo em lesões pequenas, fato que corrobora a preponderância dos exames de

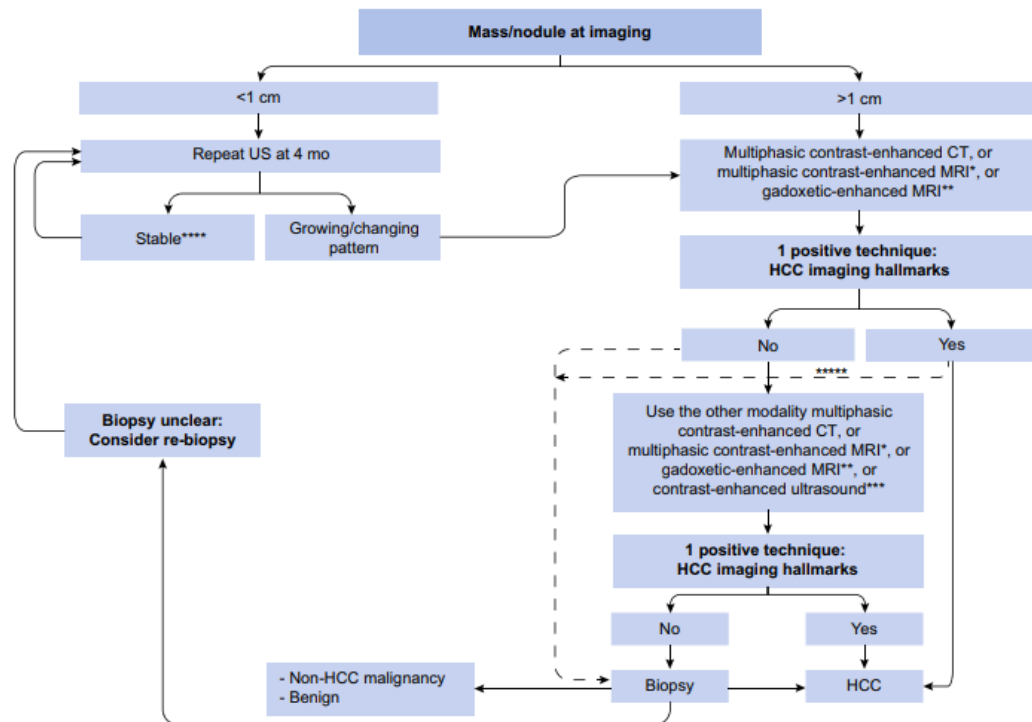
imagem no diagnóstico dessas lesões em detrimento da necessidade de procedimentos invasivos para tal<sup>14</sup>. Mais especificamente, a RM com o uso de contrastes hepatoespecíficos (por ex. o ácido gadoxético ou Primovist) têm se associado à melhor sensibilidade que a RM com agentes extracelulares (gadólíneo)<sup>14</sup>. Em relação ao uso da Ultrassonografia Contrastada (CEUS), quando utilizado o critério de hiperrealce na fase arterial associado à *wash-out* mais tardio (> 60 segundos), apresenta sensibilidade ao redor de 62% e especificidade de 92%. No entanto, quando comparada à TC e à RM, apresenta sensibilidade menor, podendo não identificar até 13% dos nódulos visíveis nesses exames multiplanares<sup>14</sup>. Segundo os *guidelines* da EASL, a CEUS não deve ser utilizada como exame de primeira linha. No entanto, pode-se lançar mão desse exame em pacientes com contraindicações à TC e RM e naqueles em que o diagnóstico é duvidoso<sup>14</sup>.

Especificamente sobre a realização da biópsia hepática para diagnóstico do CHC, algumas complicações podem ocorrer e, dentre elas, as mais comuns são o sangramento e a disseminação tumoral no trajeto da agulha de biópsia. Sangramentos não significativos podem ocorrer em 3-4% dos casos, enquanto que complicações mais severas ocorrem em até 0,5% das punções. A disseminação tumoral hepática pós-punção pode ocorrer em até 2,7% dos casos, o que é especialmente importante em pacientes possivelmente transplantáveis<sup>14</sup>.

#### **1.1.2.1 – Especificidades das diretrizes da *European Association for the Study of the Liver (EASL)***<sup>14</sup>

Em cirróticos, o diagnóstico do carcinoma hepatocelular é baseado primeiramente nos exames de imagem contrastados – TC e RM – em lesões maiores de 1 cm. Quando um deles demonstra os principais achados de CHC (*wash-in* e *wash-out*), o diagnóstico está firmado. Quando há dúvidas no primeiro exame de imagem, é necessária a realização de outro com o intuito de identificar ambos padrões – TC, RM com gadólíneo/ácido gadoxético ou CEUS. Se persistir a dúvida diagnóstica, poderá ser utilizada a biópsia hepática para diagnóstico diferencial. O algoritmo diagnóstico da EASL encontra-se na Figura 1. Em pacientes não-cirróticos, a análise histológica é recomendada para diagnóstico.

Figura 1. Algoritmo diagnóstico de Carcinoma Hepatocelular conforme a EASL



Fonte: Galle *et al.* (2018)<sup>14</sup>.

**US:** ultrassonografia. **CT:** tomografia computadorizada. **MRI:** ressonância magnética. \*utilizando contraste extracelular ou gadobenato de dimeglubina (MultiHance®). \*\*segundo o seguinte critério: hiperrealce arterial e *wash-out* na fase portal. \*\*\*segundo o seguinte critério: hiperrealce arterial e *wash-out* após 60 segundos. \*\*\*\* lesão < 1cm estável por 12 meses pode ser novamente acompanhada semestralmente.

### 1.1.2.2 – Especificidades das diretrizes da *American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)*<sup>6</sup>

Os *guidelines* da AASLD recomendam a utilização do sistema *Liver Imaging Reporting and Data System (LI-RADS)* para realização, interpretação e descrição dos achados em exames de imagem. Lesões maiores que um centímetro são classificadas conforme a probabilidade de serem benignas, CHC ou outras lesões malignas (como o colangiocarcinoma e o hepatocolangiocarcinoma.). Diferentemente dos *guidelines* da EASL, quando da identificação de alfafetoproteína (AFP) maior que 20 ng/ml, há a necessidade de realização de TC ou RM, mesmo quando não se identificam nódulos na ecografia de rastreamento.


Lesões LI-RADS 1 e 2 são caracterizadas como sendo muito provavelmente benignas: cistos, hemangiomas etc. LI-RADS 3 são lesões com probabilidade baixa de serem CHC (ao

redor de 33%), enquanto nódulos LI-RADS 4 são definidos como prováveis hepatocarcinomas (probabilidade de até 87%). Nódulos LI-RADS 5 são considerados diagnósticos de CHC. Por fim, lesões LI-RADS M são aquelas altamente sugestivas de malignidade, mas não são específicas de hepatocarcinoma - hiperrealce periférico, realce central retardado, restrição à difusão em forma de alvo etc. – com uma probabilidade de CHC por volta de 50%. Nesse último, há indicação de biópsia hepática para confirmação do diagnóstico. Um resumo das características diagnósticas contidas no sistema LI-RADS encontra-se na figura 2<sup>34</sup>.

Figura 2 - Tabela diagnóstica conforme achados da TC/RM.

**CT/MRI diagnostic table**

APHE		No APHE		Nonrim APHE		
Observation size (mm)		<20	≥20	<10	10–19	≥20
Count additional major features: • Enhancing "capsule" • Nonperipheral "washout" • Threshold growth	None	LR-3	LR-3	LR-3	LR-3	LR-4
	One	LR-3	LR-4	LR-4	LR-4 LR-5	LR-5
	≥Two	LR-4	LR-4	LR-4	LR-5	LR-6

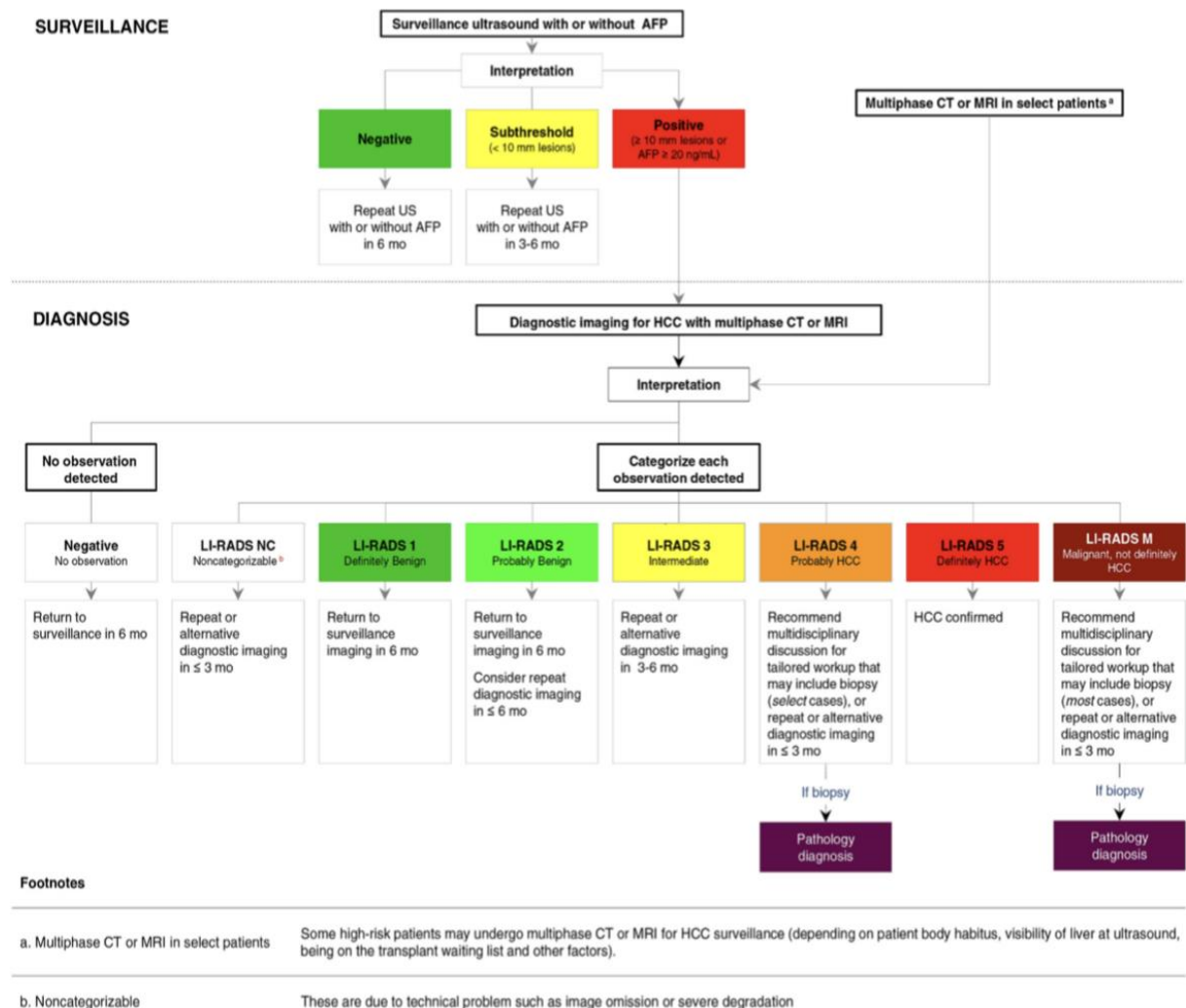
 Observations in this cell are categorized based on one additional major feature:  
• LR-4 – if enhancing "capsule"  
• LR-5 – if nonperipheral "washout" **OR** threshold growth

Fonte: Elsayes *et al.* (2019)<sup>34</sup>.

**APHE:** Hiperrealce arterial. **Threshold Growth:** definido como crescimento nodular maior ou igual a 50% em um período de até seis meses.

Mais interessante é avaliar os resultados do acompanhamento dessas lesões conforme a classificação inicial. No *follow-up* durante 24 meses, até 15% dos nódulos LI-RADS 3 são diagnosticados como malignos, enquanto que isso também ocorre em até 68% das lesões LI-RADS 4. Apesar da alta probabilidade de CHC em pacientes com LI-RADS 4, há indicação de biópsia nesses pacientes para confirmação diagnóstica ou acompanhamento extremamente restrito dessas lesões. O algoritmo para rastreio e diagnóstico conforme os *guidelines* da AASLD encontram-se na figura 3.

Figura 3 - Algoritmo diagnóstico e de rastreo para Carcinoma Hepatocelular conforme a AASLD.



Fonte: Marrero *et al.* (2018)<sup>6</sup>

**A:** Alguns pacientes podem realizar o rastreo através de TC ou RM – má visualização do fígado à US (ultrassonografia) como, por exemplo, em pacientes obesos. **B:** LI-RADS é não categorizável quando há problemas técnicos com a imagem.

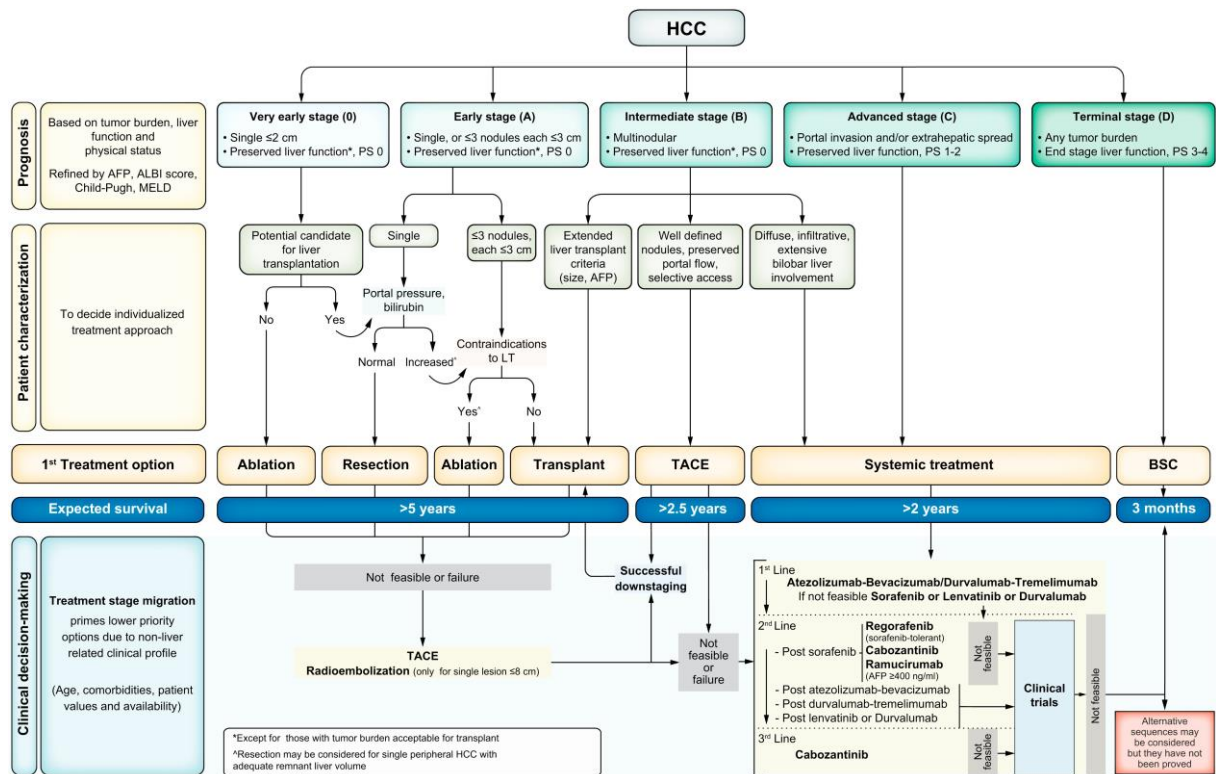
### 1.1.3 ESTADIAMENTO

O estadiamento do CHC tem por objetivo estabelecer prognóstico e auxiliar o profissional na tomada de decisão em relação ao melhor tratamento específico para cada indivíduo. Vários sistemas de estadiamento do hepatocarcinoma estão disponíveis na literatura, cada qual com sua particularidade e relacionados ao local no qual os pacientes incluídos estão

inseridos, por exemplo: as classificações do *Cancer of the Liver Italian Program (CLIP)*, *Barcelona-Clinic Liver Cancer (BCLC)*, *Chinese University Prognostic Index (CUPI)*, *Japan Integrated Staging (JIS)*, *Hong-Kong Liver Cancer (HKLC)* etc. Apenas 2 classificações contém os principais fatores prognósticos e indicam algum tipo de tratamento baseado nas subclassificações – o HKLC e o BCLC<sup>14</sup>.

Os *guidelines* da EASL<sup>14</sup> e AASLD<sup>6</sup> indicam a utilização do modelo BCLC que, em 2022, foi atualizado e suas classificações serão descritas a seguir<sup>35</sup>. Um resumo do modelo é identificado na figura 4.

Figura 4 - Algoritmo de estadiamento do BCLC.



Fonte: Reig *et al.* (2022)<sup>35</sup>

\* Exceto para pacientes passíveis para o transplante, que não necessariamente devem ter função hepática preservada. ^ Ressecção pode ser considerada mesmo quando bilirrubinas alteradas e hipertensão portal, quando CHC periférico e com volume hepático residual adequado.

A presente atualização tem novas definições para avaliação da função hepática. Sinais e sintomas como icterícia, ascite e encefalopatia refletem uma perda de função, independentemente do score Child-Pugh ou MELD (*model for end-stage liver disease*). O grau de funcionamento do fígado também pode ser estratificado conforme o score ALBI (albumina-

bilirrubina). No BCLC anterior, de 2018, a definição de função hepática preservada era estritamente para pacientes Child A e sem ascite<sup>37</sup>.

### **BCLC 0 ou *Very Early Stage***

Definido como lesão única, de até 2 cm, sem sinais de invasão vascular ou doença extra-hepática e sem sintomas associados à neoplasia (PS = 0) – a forma como os sintomas impactam nas atividades diárias dos pacientes é avaliada conforme a escala *Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status (PS)*, com valores variando entre 0 e 5. Primeiramente, os pacientes nesse estadió devem ser avaliados quanto à possibilidade de se realizar o transplante hepático (TH) – se positivo, e em doentes passíveis de ressecção, deve-se dar prioridade à hepatectomia como tratamento de escolha. Em pacientes nos quais o TH não é possível (por exemplo, comorbidades que contraindiquem procedimento cirúrgico maior), o tratamento com terapias ablativas deve ser escolhido. Doentes descompensados em termos de função hepática devem ser considerados para o transplante e se, não passíveis de realização por conta de fatores não relacionados ao CHC (por exemplo, comorbidades), têm de ser incluídos no estágio D.

### **BCLC A ou *Early Stage***

Quando há CHC unifocal, independentemente do tamanho, ou multifocal com no máximo 3 nódulos (com até 3 cm); mantendo-se sem sinais de invasão vascular ou doença extra-hepática, função hepática preservada e PS igual a zero. O tratamento varia conforme o número de nódulos e o grau de comprometimento hepático:

#### Nódulo Solitário:

A avaliação da função hepática deve levar em conta o grau de hipertensão portal. Quando classificado como hipertensão portal clinicamente significativa (CSPH) – definido como o gradiente de pressão venosa hepática (HVPG) como sendo maior que dez – prediz maior morbidade pós-operatória e pior sobrevida.

Em pacientes sem hipertensão portal significativa, a ressecção deve ser considerada. Se na análise anatomopatológica for identificado uma lesão de alto risco para recidiva – lesões satélites ou invasão microvascular – o TH deve ser avaliado. Se nenhuma modificação na conduta pode ser feita a partir da análise do espécime cirúrgico (por exemplo, indivíduos que não se enquadram nos critérios de transplante) e a lesão apresenta no máximo 3 cm, terapias ablativas são a preferência. Essas últimas devem levar em conta a localização da lesão, já que

há a possibilidade de piores resultados quando periféricas, junto da vesícula biliar ou quando próximas a estruturas vasculares (*heat sink effect*) e/ou biliares.

Em doentes com CSPH, primeiramente, deve se considerar a indicação para o TH. Se fora de critério para o transplante e terapias ablativas com pouca efetividade (por exemplo, nódulo de 6 cm e critério de Milão) pode-se avaliar a possibilidade de ressecção por via videolaparoscópica (se localização apropriada e CSPH de grau leve) - já que a morbidade pós-operatória é menor em comparação com o procedimento aberto.

#### Doença Multifocal dentro dos Critérios de Milão (até 3 nódulos com até 3 cm)

Nesse caso o transplante deve ser a primeira escolha, dado melhores desfechos em relação à ressecção e ablação. Quando paciente não passível de realização do TH, a indicação de terapias com intenção curativa ou TACE não é clara frente às dúvidas quanto ao tratamento que fornece melhores desfechos em termos de sobrevida.

#### **BCLC B ou *Intermediate Stage***

Definido como doença multifocal – além do estágio BCLC A -, com função hepática preservada, PS igual a zero, sem invasão vascular ou lesões extra-hepáticas. Como esse estágio é heterogêneo, no presente BCLC ele foi dividido em 3 subgrupos.

O primeiro subgrupo é definido por pacientes que apresentam lesões bem definidas, passíveis de inclusão em critérios estendidos de transplante. Na presente publicação não são definidos quais critérios poderiam ser usados, entretanto, um artigo de revisão publicado por Kwong e Mehta<sup>36</sup> é citado como referência e nele são listados os seguintes critérios: o *University of California San Francisco* (UCSF), critério *Up-to-Seven*, de Valência, etc. Outro fator importante nesse subgrupo é o valor de alfafetoproteína (AFP), que se superior a 1000 ng/dl, é fator de exclusão para o TH.

O segundo subgrupo é daqueles doentes que não apresentam critérios para o TH e têm carga tumoral bem definida com fluxo portal preservado. Esses pacientes seriam candidatos a quimioembolização transarterial (TACE). Contraindicações a esse procedimento nesse grupo incluem: bilirrubinas totais (BT) maior que 2 mg/dl, carga tumoral comprometendo até 50% do volume total hepático, fluxo hepatofugal ou trombo em tronco portal e indivíduos com anastomoses biliodigestivas (dado o alto risco de abscesso hepático). Se alguma das anteriores, há indicação de tratamento sistêmico.

Por fim, o terceiro grupo inclui pacientes com lesões difusas, infiltrativas e com comprometimento extenso do parênquima hepático – apesar de não haver um *cut-off* claro para essa consideração. Tais doentes devem ser submetidos ao tratamento sistêmico.

### **BCLC C ou *Advanced Stage***

O estágio avançado inclui pacientes com invasão vascular ou comprometimento extra-hepático, PS menor ou igual a dois e que mantêm função hepática preservada. Esses devem ser avaliados para tratamento sistêmico.

A combinação de Atezolizumab com Bevacizumab é a terapia de primeira escolha por apresentar melhor sobrevida em comparação com o Sorafenib. Sorafenib e Levantinib ainda podem ser utilizados como tratamento de primeira linha. Outras opções para linhas subsequentes de tratamento são: Regorafenib, Cabozantinib e Ramucirumab

### **BCLC D ou *End Stage***

São pacientes com PS maior que dois ou cirrose descompensada em indivíduos com contraindicação ao transplante hepático. Esses devem receber tratamento de suporte.

## **1.1.4 TRATAMENTOS COM INTENÇÃO CURATIVA**

### **1.1.4.1 Ressecção**

É o tratamento de escolha em não cirróticos, que representam 5% dos casos no Ocidente e até 40% no Oriente<sup>14</sup>. Nessa população o diagnóstico tende a ser feito em um período mais avançado da neoplasia em comparação com cirróticos (tumores maiores, com maior índice de invasão vascular)<sup>38</sup>, muito provavelmente pelo fato desses doentes não serem submetidos a programas de rastreio. Entretanto, de maneira geral, as análises de sobrevida demonstram uma superioridade dos resultados em pacientes não cirróticos em comparação com cirróticos<sup>38</sup>. Como exemplo, a publicação de Arnaoutakis *et al.*<sup>39</sup> relatando desfechos após ressecção em mais de 300 indivíduos sem cirrose, demonstrou uma mediana de sobrevida global (SG) de 5,9 anos após ressecção e SG em 5 anos de 54,5%. A principal causa de morte nesse grupo de doentes é a recidiva tumoral. Contraindicações ao procedimento incluem pacientes com doença extra-hepática e questões técnicas relacionadas à segurança das hepatectomias<sup>40</sup>.

Em cirróticos, o caso “ideal” para indicação de ressecção seria aquele de apenas uma lesão (independentemente do tamanho) com função hepática preservada (Child A, HVPG  $\leq$ 10

e plaquetas  $>100.000$ )<sup>14</sup>. Nesse subgrupo de pacientes a sobrevida global chega a 74% em 5 anos, comparável ao desfecho pós-transplante<sup>41</sup>. No entanto, indivíduos fora desses critérios podem se beneficiar das hepatectomias, e algumas características em especial devem ser avaliadas:

### Função Hepática

É de suma importância a avaliação isolada da função hepática antes da indicação de ressecções, já que esse grupo de doentes é de risco para quadros de insuficiência hepática pós-operatória (PHLF). Existem algumas formas de avaliá-la:

- a. Escore Child-Pugh: Pacientes classificados como Child A apresentam melhor sobrevida global em comparação com aqueles Child B, independentemente do BCLC<sup>42,43</sup>.
- b. Escore MELD: MELD maior que 9 foi identificado como fator de risco independente para pior sobrevida após a ressecção em cirróticos<sup>43</sup>.
- c. Volume Hepático Residual: em termos de avaliação do volume residual, em relação ao volume total hepático, o valor mínimo de 40% se relaciona a melhores desfechos em pacientes cirróticos<sup>44</sup>. A medida da razão entre o volume remanescente (em gramas) e o peso corpóreo (RLV-BWR) é critério mais específico para avaliar o risco de insuficiência hepática pós-operatória nesse grupo de doentes<sup>45</sup>, com um valor menor que 1,4% sendo relacionado a esse desfecho.
- d. Medida de Rigidez Hepática (LSM): com a utilização, principalmente, da elastografia hepática é possível avaliar o grau de rigidez hepática. Valores maiores que 12 a 14 KPa (quilopascal) são relacionados a maior risco de PHLF<sup>14</sup>.
- e. Clearance do Verde Indocianina (ICG): consiste na avaliação do clearance do ICG 15 minutos após infusão venosa (ICG-R15); Makuuchi *et al.*<sup>46</sup> publicaram algoritmo com o intuito de auxiliar na tomada de decisão em relação ao tipo de cirurgia que poderia ser realizada em cada paciente. De forma resumida, em indivíduos com BT abaixo de 1 e sem ascite, nos quais o ICG-R15 for menor que 10% (valor normal), hepatectomias maiores poderiam ser realizadas. Por outro lado, se maior que 30% apenas ressecções limitadas podem ser indicadas.
- f. Score ALBI: esse método utiliza os valores de bilirrubina total e albumina séricos e classifica os pacientes em três graus de severidade de disfunção hepática. Zhang *et al.*<sup>47</sup> demonstraram que mais de 60% dos doentes com escore ALBI de grau 3 apresentaram PHLF.

### Grau de Hipertensão Portal

Apesar de a hipertensão portal clinicamente significativa (HVPG > 10mmhg) ser associado a piores desfechos após a ressecção hepática, ela não pode ser mais considerada contraindicação ao procedimento. Formas alternativas de se avaliar a presença de CSPH são a identificação de plaquetas acima de 100.000, LSM menor que 20 kpa e presença de varizes esofágicas<sup>48</sup>. Os *guidelines* da EASL estratificam os desfechos pós-operatórios conforme a extensão da hepatectomia em pacientes com CSPH. Se realização de hepatectomia menor, a mortalidade relacionada ao procedimento é de cerca de 9%, enquanto que a realização de hepatectomias maiores se relacionam a alto risco de mortalidade (ao redor de 25%)<sup>14</sup>.

Diferentemente do que é proposto pelo novo BCLC, conforme relatado acima, algumas publicações demonstram bons desfechos após hepatectomias em indivíduos classificados como BCLC B e C. Como demonstrado por Fukami *et al.*<sup>49</sup>, pacientes no estágio intermediário (no caso, mais de uma lesão e maior de 3 cm) submetidos a ressecção apresentaram sobrevida global em cinco anos significativamente superior àqueles submetidos a TACE (respectivamente, 53% *versus* 32,7%). Doentes com trombose tumoral de veia porta (PVTT), conforme publicado por Kokudo *et al.*<sup>50</sup>, podem apresentar melhor sobrevida global quando submetidos a ressecção em comparação com outras terapias (excluindo-se, obviamente, o transplante hepático), desde que o trombo tumoral esteja presente até o sistema porta de primeira ordem (PVTT do tipo 1 até o tipo 3).

Por fim, a forma de abordagem cirúrgica também apresenta implicações nos resultados. Claramente, em pacientes cirróticos, há o benefício da realização de procedimentos minimamente invasivos (videolaparoscopia, cirurgia robótica) em contrapartida à cirurgia aberta. Revisão sistemática com meta-análise publicada por Xiangfei *et al.*<sup>51</sup>, comparando os desfechos entre procedimento laparoscópico e o realizado por via aberta, demonstrou menor sangramento, transfusão, mortalidade em 30 dias e tempo de internação hospitalar na população submetida ao procedimento minimamente invasivo. Além disso, demonstrou melhor sobrevida global em cinco anos a favor desse último.

#### **1.1.4.2 Transplante Hepático**

Teoricamente, o TH é o melhor tratamento para o carcinoma hepatocelular, já que é uma cirurgia considerada oncológicamente ótima em termos de margens tumorais e por resolver as intercorrências relacionadas à doença hepática crônica e cirrose. No entanto, como ocorre na grande maioria dos países, há escassez de órgãos em relação ao número de possíveis receptores

e, assim, há a necessidade de selecionar os candidatos com prognóstico pós transplante pelo menos comparável àqueles que possuem patologia hepática benigna.

Desde a publicação de Mazzafero *et al.*<sup>52</sup>, os critérios de Milão – 1 nódulo de até 5 cm ou até 3 nódulos de até 3 cm cada - são os principais métodos para selecionar candidatos para o TH. O transplante nesses critérios apresenta sobrevida global variando entre 65-80% em cinco anos<sup>14</sup>, com uma taxa de recorrência entre 10% e 15%<sup>53</sup>. Dados americanos publicados pela *Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN)*<sup>54</sup> em 2018 dão conta de uma sobrevida em três e cinco anos pós TH de 81,7% e 76,6%, respectivamente. No entanto, outros critérios são externamente validados e apresentam desfechos comparáveis, como por exemplo: critério da UCSF<sup>55</sup> (nódulo único menor ou igual a 6,5 cm ou até 3 nódulos menores ou iguais a 4,5 cm com um diâmetro total menor que 8 cm), critério *Up-To-Seven*<sup>56</sup> (definido como a soma entre o diâmetro da maior lesão e o número de tumores sendo menor ou igual a sete) e o escore AFP<sup>57</sup> (que utiliza uma combinação entre número, tamanho de nódulo e valor de AFP).

No Brasil é utilizado o critério chamado Milão-Brasil, definido como sendo os critérios de Milão associados à exclusão de nódulos menores de 2 cm do diagnóstico – Sá *et al.*<sup>58</sup> publicaram os resultados de 414 pacientes submetidos ao transplante nesse sistema, não identificando diferenças em termos de sobrevida em comparação com Milão original. Indivíduos listados nesses parâmetros recebem pontuação especial de MELD igual a 20, chegando a 29 se não transplantados em seis meses<sup>59</sup>.

Durante o tempo de espera em lista de transplante, é possível que alguns pacientes com CHC tenham que ser excluídos da mesma por vários motivos. A taxa de *drop-out* varia entre as instituições (dependente do volume de doentes listados, volume de transplantes realizados anualmente etc.), mas uma publicação de Mehta *et al.*<sup>60</sup> – com todos indivíduos listados no banco de dados da UNOS entre 2005 e 2014 - demonstrou que até 15% dos pacientes incluídos em lista acabam sendo excluídos. Os principais fatores de risco para esse desfecho foram: idade aumentada, AFP maior que 20, MELD maior que 15 e a presença de nódulos maiores de 3 cm ou múltiplos. Com o intuito de reduzir o risco de exclusão da lista de transplante por conta de progressão tumoral, é possível lançar mão de alguns procedimentos para controle local da neoplasia – chamados de terapias ponte ou *bridge therapies*. De acordo com os *guidelines* da AASLD<sup>6</sup> há orientação de realização de terapias ponte em todos doentes listados e caracterizados como T2 (lesões maiores de 2 cm, mas dentro dos critérios de Milão) e não há recomendação específica em termos de qual tratamento é o mais recomendado (entre TACE, terapias ablativas etc.). Entretanto, revisão sistemática recente publicada por Kulik *et al.*<sup>61</sup>

demonstrou apenas uma tendência não-significativa relacionada a melhora nos desfechos pós transplante e em termos de *drop-out*.

Existe também um subgrupo de pacientes fora dos critérios para indicação de TH, nos quais pode-se indicar terapias locoregionais com o intuito de torná-los transplantáveis – tal conduta é denominada *downstaging*. As diretrizes da EASL e da AASLD são unânimes em definir que se deve utilizar os critérios de Milão como referência para definição de sucesso com essa estratégia. Além disso, não há recomendações específicas quanto ao tipo de tratamento a ser empregado ou quais seriam os melhores candidatos. Ambos sugerem, entretanto, que a indicação de *downstaging* seja feita a subgrupos de pacientes segundo critérios pré-estabelecidos, com o objetivo de aumentar a sua eficácia. A publicação de Yao *et al.*<sup>62</sup> é citada por ambos, e utiliza como critério de inclusão em programa de *downstaging* os seguintes: (1) uma lesão menor ou igual a 8 cm; (2) duas a três lesões menores ou iguais a 5 cm com a soma não excedendo 8 cm; (3) quatro ou cinco lesões menores ou iguais a 3 cm com a soma não excedendo 8 cm. Indivíduos que responderam à estratégia e foram efetivamente transplantados apresentaram sobrevida global e livre recorrência semelhantes àqueles não submetidos à *downstaging*; mais interessante, na avaliação com intenção de tratar as análises de sobrevida também foram comparáveis.

Por fim, pacientes submetidos à ressecção e que acabam por apresentar recorrência tumoral no acompanhamento também podem ser avaliados quanto à possibilidade de realizar o TH – essa estratégia é chamada de *salvage liver transplantation* ou transplante hepático de resgate. De maneira geral, transplantados dentro dessa estratégia apresentam ótimos resultados em termos de sobrevida global, podendo chegar a 85% em cinco anos em algumas publicações<sup>63</sup>. Por outro lado, também foi identificado que menos de 50% dos pacientes que apresentam recorrência são efetivamente submetidos ao transplante – muitos recorrem fora dos critérios de Milão (~25%) e há um alto número de *drop-outs* (~25%) - o que deve ser levado em conta pelas equipes no momento de indicar essa estratégia para indivíduos potencialmente ressecáveis e transplantáveis ao diagnóstico<sup>63</sup>. No Brasil, segundo portaria do Ministério da Saúde de 2020, se houver recidiva tumoral dentro dos critérios de Milão em doentes que foram submetidos à ressecção dentro desses critérios (em um período de dois anos de pós-operatório), o paciente poderá ser listado para o transplante e a data da concessão da situação especial será igual à data da cirurgia<sup>64</sup>.

### 1.1.4.3 Terapias Ablativas

Existem várias formas de destruição tumoral descritas na literatura e, dentre as mais comuns, podemos citar o tratamento por alcoolização, radiofrequência e micro-ondas. A alcoolização ou injeção percutânea de etanol (PEI) é capaz de gerar necrose tumoral em até 90% das lesões com até 2 cm. Entretanto, em tumores maiores há alto risco de recorrência tumoral (podendo chegar a até 50% dos casos), o que torna sua indicação mais restrita nos dias de hoje. Ainda, em comparação com a radiofrequência, seus resultados em termos de sobrevida são inferiores<sup>14</sup>.

A ablação por radiofrequência (RFA), por sua vez, utiliza o calor gerado por correntes de alta frequência para induzir necrose de coagulação. Seus resultados são comparáveis àqueles de pacientes submetidos à ressecção, principalmente em lesões com até 2 cm. Em nódulos de até 3 cm, tal estratégia apresenta sobrevida global em cinco anos ao redor de 60% e sobrevida livre de doença (SLD) de cerca de 27%. Reconhecidamente, apresenta uma baixa taxa de morbidade (~9% dos procedimentos) e mortalidade extremamente baixa em muitos trabalhos (menos de 1%)<sup>65,66</sup>. As principais complicações são sangramento, lesões em outros órgãos adjacentes, progressão tumoral e queimaduras de pele. A contraindicação absoluta é naquelas tumorações próximas a vesícula biliar e via biliar principal (< 1 cm); enquanto que nódulos superficiais (pelo risco de disseminação tumoral e tratamento incompleto) e próximos de grandes vasos ou ramos portais (efeito *heat sink*) são considerados contraindicações relativas<sup>66</sup>.

A ablação por micro-ondas (MWA) utiliza ondas eletromagnéticas para gerar calor e necrose tumoral. Apresenta as mesmas indicações da RFA com a vantagem de gerar maiores temperaturas intratumorais, capacidade de ablação de maiores volumes tumorais, maior rapidez e menor risco do efeito *heat sink*<sup>67</sup>. Em revisão sistemática e meta-análise de estudos prospectivos e randomizados comparando RFA e MWA<sup>67</sup>, foram identificados: (1) taxas de necrose tumoral completa comparáveis (em lesões menores que 3 cm, 97% de necrose, enquanto que em lesões maiores, 80%), (2) sobrevida global comparável, (3) maior taxa de recorrência extra-hepática relacionada a RFA (com um risco relativo de 0,6 para MWA) com melhor sobrevida livre de doença em cinco anos com MWA (risco relativo de 3,6) e (4) taxas de complicações comparáveis. Não há uma recomendação formal em favor da utilização da MWA sobre a RFA ou qualquer outra terapia ablativa<sup>14,6</sup>.

#### 1.1.4.4 Comparações entre terapias

Há algumas revisões sistemáticas e meta-análises comparando os resultados do transplante hepático e da ressecção no tratamento do CHC. Como ratificado pelo BCLC de 2022, pacientes classificados como BCLC 0 e BCLC A, dentro dos critérios de Milão e com função hepática preservada podem ser submetidos a ambos tratamentos. De 24 a 37% dos pacientes se apresentam dentro desses critérios ao diagnóstico<sup>68</sup>. Com o intuito de avaliar de forma mais fidedigna os desfechos em termos de sobrevida desses doentes, é necessário que a análise seja feita a partir do momento da listagem para o transplante ou ressecção (assim incluindo indivíduos excluídos da lista do TH) – uma análise com intenção de tratar (ITT). As revisões sistemáticas de publicações com análises em ITT entre as terapêuticas citadas demonstram sobrevida global em cinco anos comparável entre os grupos. Mais interessante, a maioria dessas publicações demonstram sobrevida livre de doença maior no subgrupo de transplantados<sup>69</sup>. A revisão publicada por Menahem *et al.*<sup>70</sup> apenas incluindo trabalhos com ITT identificou sobrevida global em cinco anos semelhante entre as estratégias (47,9% nos ressecados e 59,3% nos transplantados). No entanto, quando analisada SG em 10 anos houve superioridade do TH sobre hepatectomias (50% *versus* 29,8%, respectivamente). Melhores desfechos em termos de sobrevida livre de doença também foram identificados em pacientes transplantados (62,5% *versus* 35,6% em cinco anos) com menor recorrência tumoral (12,9% *versus* 53,3%). A sobrevida global comparável entre as estratégias se deve, em parte a: (1) apesar de uma alta taxa de recorrência tumoral nos ressecados eles podem ser submetidos a mais tratamentos de resgate que os transplantados<sup>71,72</sup>; (2) *drop-out* de listados para o TH, com alta variabilidade entre os serviços (9% a 31%)<sup>70</sup>. Uma estratégia para superar o obstáculo da exclusão da lista de transplante é o transplante intervivos, que na publicação de Kaido *et al.*<sup>73</sup>, não demonstrou superioridade em termos de SG em relação à ressecção.

Algumas publicações comparando a ressecção hepática e as terapias ablativas demonstram superioridade em termos de sobrevida a favor da cirurgia. Revisão sistemática e meta-análise incluindo mais de 16.000 pacientes<sup>65</sup> demonstraram superioridade da hepatectomia em termos de sobrevida global e livre de doença em cinco anos, em lesões entre 2 e 3 cm; já em tumores menores de 2 cm não houve diferenças nesses desfechos. Quanto aos resultados pós procedimento, claramente as técnicas ablativas se associam a menor taxa de complicação e menor tempo de internação hospitalar. Chu *et al.*<sup>74</sup> avaliaram os desfechos em termos de sobrevida em 15 anos na população com lesões únicas de até 2 cm e identificaram superioridade em termos de sobrevida global e sobrevida livre de doença para a ressecção. Por

fim, Zhao *et al.*<sup>75</sup> identificaram que um subgrupo de pacientes submetidos a RFA apresenta prognóstico comparável aqueles ressecados: grau 0 de Edmondson, F0 e AFP não positiva.

## **1.2 CARCINOMA HEPATOCELULAR EM PACIENTES INFECTADOS PELO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA**

O vírus da imunodeficiência humana (HIV) apresenta alta prevalência no Brasil. Dados do Ministério da Saúde dão conta de que mais de 900.000 pessoas viviam com HIV em 2020<sup>76</sup>. As principais causas de morte nesses pacientes são os cânceres relacionados à AIDS, neoplasias não relacionadas à AIDS e doenças hepáticas (cerca de 13% dos óbitos)<sup>77</sup>, e há relatos de que o carcinoma hepatocelular corresponde a 40% dos óbitos relacionados a patologias hepáticas nessa população<sup>78</sup>. Ainda, são identificadas incidências crescentes de CHC nesse grupo de doentes em alguns países<sup>79,80</sup>. Esses dados alarmantes se devem, principalmente, ao fato de que muitos pacientes com HIV estão também expostos a fatores de risco relacionados à ocorrência de doença hepática crônica. Dessa maneira, há publicações demonstrando que soropositivos têm risco duas a quatro vezes maior de desenvolver o hepatocarcinoma em comparação a não infectados<sup>81</sup>.

### **1.2.1 Fatores de Risco para CHC em pacientes com HIV**

Devido a vias de contaminação semelhantes, globalmente acredita-se que cerca de 5% da população infectada pelo HIV apresente coinfeção pelo vírus da hepatite B (HBV)<sup>81</sup> e 26% com o vírus C (HCV), eventualmente apresentando coinfeção por ambos os vírus. De maneira geral, o vírus da imunodeficiência humana compromete o funcionamento de células T CD4 e CD8, favorecendo a replicação viral de vírus hepatotrópicos e a progressão da doença hepática crônica, com consequente formação do CHC<sup>82</sup>. Clifford *et al.*<sup>83</sup> demonstraram essa associação em um estudo de caso-controle, no qual foi evidenciado que a baixa contagem de CD4 se associou positivamente à ocorrência de hepatocarcinoma. Por outro lado, Torgersen *et al.*<sup>84</sup> identificaram a presença de carga viral positiva por doze meses como fator associado a ocorrência de CHC. A concorrência de outros fatores pode piorar esse cenário, como o uso de antirretrovirais para o tratamento do HIV, uso de álcool, disbiose da microbiota intestinal etc.

Em relação à DHGNA, algumas publicações sugerem que a sua prevalência em pacientes soropositivos é maior que na população não-infectada (variando entre 30% e 50%), e com aparente progressão mais rápida<sup>85</sup>. Como exemplo, o estudo de caso-controle publicado

por Vodkin *et al.*<sup>86</sup>, demonstrou que indivíduos HIV-positivos apresentavam maior índice de EHNA que os controles (63% *versus* 37%). Mais recentemente, Fourman *et al.*<sup>87</sup> demonstraram que quase 50% dos pacientes com DHGNA apresentavam fibrose ao diagnóstico. Um dos possíveis mecanismos para maior incidência de DHGNA nesses doentes é o uso de terapias antirretrovirais para o tratamento do HIV – algumas se relacionam a dislipidemia, resistência insulínica e ganho de peso, fatores estritamente relacionados à ocorrência de esteatose.<sup>85</sup>

Na prática, múltiplas publicações demonstram que, provavelmente, o CHC nesses pacientes se apresenta de uma forma mais agressiva em comparação aos não-infectados pelo HIV – ocorrendo em doentes mais jovens<sup>88</sup>, se associando a doença multinodular, tumores infiltrativos<sup>89</sup> e níveis de AFP elevados<sup>90</sup>. Nesse contexto, algumas publicações em que os grupos de indivíduos com e sem HIV são comparáveis em termos de características de base, a presença da soropositividade se associa a piores desfechos em termos de sobrevida global de forma independente<sup>81</sup>. Apesar do possível pior prognóstico em soropositivos, é notório que o tratamento com intenção curativa, quando possível, se associa aos melhores desfechos. Beretta *et al.*<sup>91</sup> demonstraram em seu estudo de caso-controle multiinstitucional que a sobrevida de pacientes com e sem HIV (52 *versus* 62 meses, respectivamente) foi semelhante quando submetidos a terapias potencialmente curativas. Por outro lado, quando submetidos a outros tratamentos, a sobrevida global de soropositivos foi quase a metade dos pacientes não infectados (35 *versus* 65 meses, respectivamente).

Quanto ao rastreio, os *guidelines* da *European AIDS Clinical Society* (EACS) orientam seguir as diretrizes do EASL quando coinfeção com HCV ou HBV<sup>92</sup>. Importante frisar que na publicação de Lim *et al.*<sup>93</sup> comparando os desfechos entre pacientes com e sem a infecção pelo HIV, demonstrou-se que aqueles aderentes a programas de rastreio de CHC tiveram uma sobrevida global muito melhor que doentes não aderentes (SG em três anos de 61% *versus* 15%, respectivamente).

### **1.2.2 Tratamentos com intenção curativa**

O transplante hepático é, de longe, a terapêutica com intenção curativa mais estudada em pacientes com Carcinoma Hepatocelular e HIV. As publicações mais recentes dão conta de resultados em termos de sobrevida global e sobrevida livre de doença semelhantes entre os grupos com e sem a infecção pelo HIV após o transplante<sup>94,95,96,97</sup>. Di Benedetto *et al.*<sup>94</sup> demonstraram sobrevida global em dez anos de 71,6% em infectados em comparação a 61% em não-infectados (valor de p não significativo). Apesar dos resultados animadores em termos

de sobrevida, é importante ressaltar que há estudos demonstrando piores desfechos no pós-operatório imediato: Eman *et al.*<sup>96</sup> identificaram risco de óbito em 90 dias pós transplante 3,8 vezes maior em pacientes HIV-positivos, com a principal causa sendo complicações sépticas. Além disso, em um estudo de coorte retrospectivo avaliando os resultados do TH nesses grupos foi demonstrado que quando realizada uma análise com intenção de tratar, HIV-positivos apresentaram uma tendência maior a *drop-out's* (23% versus 10%)<sup>95</sup>. Os principais fatores de risco relacionados a piores desfechos em termos de sobrevida em transplantados com HIV foram: coinfeção pelo HCV, lesões maiores que 3 cm e valores crescentes de MELD<sup>94,96,97</sup>. Especificamente em relação à coinfeção pelo vírus C, pacientes tratados após 2014 – era das novas drogas antivirais de ação direta (DAA's) - demonstraram melhora da sobrevida após o TH em comparação a pacientes tratados antes de 2014 (respectivamente, 84% versus 62,5% em três anos). Perdas do enxerto por reinfeção pelo HCV e ocorrência de Hepatite Colestática Fibrosante são mais comuns em indivíduos não tratados em relação ao vírus C, explicando essa diferença de desfechos entre os períodos analisados<sup>98</sup>. Por fim, cada vez mais surgem publicações acerca do transplante entre doador e receptor portadores do HIV, o que pode aumentar o pool de doadores, sem piora de sobrevida nesses pacientes<sup>99</sup>.

Os resultados da ressecção cirúrgica em HIV-positivos são escassos na literatura. A maioria das publicações apenas citam a realização de procedimentos cirúrgicos nesses pacientes, sem elencar as características de base dos doentes ressecados ou os desfechos específicos<sup>84,90,91,100</sup>. Algumas possíveis explicações podem ser citadas: (1) as equipes têm uma tendência maior a indicar o transplante, visto maior agressividade tumoral acima referida, com o intuito de realizar um procedimento oncológicamente mais completo e evitar um possível risco aumentado de recidiva; (2) o fato de ser patologia mais agressiva leva os pacientes a apresentarem-se mais comumente em um momento mais avançado da doença (maior número de nódulos, lesões maiores etc), dificultando a indicação da ressecção cirúrgica ou terapias ablativas. Zhao *et al.*<sup>101</sup> publicaram o maior estudo de coorte retrospectivo demonstrando os resultados de 26 pacientes soropositivos ressecados, identificando SG em três anos de 29,9% e mediana de 18 meses. Em comparação a HIV negativos, indivíduos portadores do vírus tiveram pior sobrevida, principalmente relacionado a maior recorrência tumoral e casos de insuficiência hepática pós-operatória – na análise multivariada a presença do HIV se associou a pior sobrevida global. Golse *et al.*<sup>102</sup> demonstraram o resultado da hepatectomia nesse grupo de pacientes identificando sobrevida global em cinco anos de 58% e sobrevida livre de doença de 33%; resultados comparáveis àqueles encontrados em doentes listados para o transplante,

mesmo quando analisados após as intervenções. Assim, apesar de raríssimos trabalhos demonstrando os desfechos após hepatectomias em pacientes com HIV, não parece razoável não oferecer essa opção terapêutica a eles, principalmente em localidades onde há escassez de órgãos para o transplante.

Da mesma maneira, resultados específicos de terapias ablativas são extremamente escassos na literatura<sup>103</sup>. Dentro deste contexto e apesar do perfil de paciente HIV-positivo com hepatocarcinoma ser diferente de soronegativos, sugere-se que o tratamento dessa neoplasia mantenha suas indicações baseadas nos principais *guidelines* internacionais já citados na presente dissertação.

## **2. JUSTIFICATIVA**

A literatura acerca do tratamento do Carcinoma Hepatocelular no contexto da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana carece de trabalhos robustos. Comparativamente, há maior embasamento teórico para indicação do transplante hepático (desde que dentro dos critérios utilizados em cada região do mundo) do que outras terapêuticas com intenção curativa. Especificamente, os dados sobre a ressecção em pacientes HIV-positivos aparentemente são escassos. Sendo assim, pairam dúvidas sobre a melhor opção terapêutica, principalmente naqueles indivíduos que poderiam ser submetidos a mais de um tipo de tratamento

## **3. OBJETIVOS**

Nesse contexto, o objetivo do presente trabalho é realizar uma revisão integrativa da literatura, buscando sintetizar o conhecimento sobre os desfechos da ressecção em pacientes com carcinoma hepatocelular infectados pelo HIV, com ênfase em resultados em termos de sobrevida após o procedimento. Assim, tal revisão poderia auxiliar na tomada de decisão equipes que são capazes de oferecer todo arcabouço terapêutico nesse grupo de doentes.

#### 4. REFERÊNCIAS

1. Yang JD, Hainaut P, Gores GJ, Amadou A, Plymoth A, Roberts LR. A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16:589–604.
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209–49.
3. McGlynn KA, Petrick JL, London WT. Global epidemiology of hepatocellular carcinoma: an emphasis on demographic and regional variability. *Clin Liver Dis*. 2015; 19 (2): 223–38.
4. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020 : incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro, 2019.
5. Atlas on-line de mortalidade (*homepage* da internet). Brasil: Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, 1996-2014. (atualizada em 2021, acesso em janeiro de 2022). Disponível em: <https://www.inca.gov.br/app/mortalidade>.
6. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, Zhu AX, Finn RS, Abecassis MM, et al. Diagnosis, staging, and management of hepatocellular carcinoma: 2018 practice guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;68(2):723-50
7. Fitzmaurice C, Akinyemiju T, Abera S, Ahmed M, Alam N, Alemayohu MA, et al. The burden of primary liver cancer and underlying etiologies from 1990 to 2015 at the global, regional, and national level results from the global burden of disease study 2015. *JAMA Oncol*. 2017;3(12):1683–91.
8. Paranaguá-Vezozzo DC, Ono SK, Alvarado-Mora M, Farias AQ, Cunha-Silva MD, França JI, et al. Epidemiology of HCC in Brazil: incidence and risk factors in a ten-year cohort. *Ann Hepatol*. 2014;13(4):386-93
9. Appel-Da-Silva MC, da Silva Miozzo SA, de Azevedo Dossin I, Valle Tovo C, Branco F, de Mattos AA. Incidence of hepatocellular carcinoma in outpatients with cirrhosis in Brazil: A 10-year retrospective cohort study. *World J Gastroenterol*. 2016;22(46): 10219–25.
10. El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2012;142(6):1264-73.
11. Axley P, Ahmed Z, Ravi S, Singal AK. Hepatitis C virus and hepatocellular carcinoma: A narrative review. *J Clin Transl Hepatol*. 2018;6(1):79–84.

12. Kruse RL, Kramer JR, Tyson GL, Duan Z, Chen L, El-Serag HB, et al. Clinical outcomes of hepatitis B virus coinfection in a United States cohort of hepatitis C virus-infected patients. *Hepatology*. 2014; 60(6):1871–78.
13. Kanwal F, Kramer J, Asch SM, Chayanupatkul M, Cao Y, El-Serag HB. Risk of hepatocellular cancer in HCV patients treated with direct-acting antiviral agents. *Gastroenterology*. 2017;153(4):996-1005.
14. Galle PR, Forner A, Llovet JM, Mazzaferro V, Piscaglia F, Raoul JL, et al. EASL clinical practice guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2018;69(1):182–236.
15. Levrero M, Zucman-Rossi J. Mechanisms of HBV-induced hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2016;64(1):84–101.
16. Chang MH, Chen CJ, Lai MH, Hsu HM, Wu TC, Kong MS, et al. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. *N Engl J Med*. 1997;336(26):1855-9.
17. Pan CQ, Duan Z, Dai E, Zhang S, Han G, Wang Y, et al. Tenofovir to prevent hepatitis B transmission in mothers with high viral load. *N Engl J Med*. 2016;374(24):2324–34.
18. Zhang QQ, An X, Liu YH, Li SY, Zhong Q, Wang J, et al. Long-term nucleos(t)ide analogues therapy for adults with chronic hepatitis B reduces the risk of long-term complications: A meta-analysis. *Virology*. 2011;72(8):1-11.
19. Sun P, Dong X, Cheng X, Hu Q, Zheng Q. Nucleot(s)ide analogues for hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma after curative treatment: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(7):1-8.
20. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease - meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016;64(1):73-84.
21. Marchesini G, Day CP, Dufour JF, Canbay A, Nobili V, Ratziu V, et al. EASL-EASD-EASO clinical practice guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016;64(6): 1388–1402.
22. Wong RJ, Aguilar M, Cheung R, Perumpail RB, Harrison SA, Younossi ZM, et al. Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. *Gastroenterology*. 2015;148:547-55.
23. Younossi ZM, Otgonsuren M, Henry L, Venkatesan C, Mishra A, Erario M, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) with hepatocellular carcinoma (HCC) in the United States from 2004 to 2009. *Hepatology*. 2015;62:1723–30.

24. Yatsuji S, Hashimoto E, Tobari M, Taniai M, Tokushige K, Shiratori K. Clinical features and outcomes of cirrhosis due to non-alcoholic steatohepatitis compared with cirrhosis caused by chronic hepatitis. *CJ Gastroenterol. Hepatol.* 2009;24:248–54.
25. Stine JG, Wentworth BJ, Zimmet A, Rinnella ME, Loomba R, Caldwell SH, et al. Systematic review with meta-analysis: risk of hepatocellular carcinoma in non-alcoholic steatohepatitis without cirrhosis compared to other liver diseases. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;48:696–703.
26. Dyson J, Jaques B, Chattopadhyay D, Lochan R, Graham J, Das D, et al. Hepatocellular cancer: the impact of obesity, type 2 diabetes and a multidisciplinary team. *J Hepatol.* 2014;60:110–7.
27. Huang DQ, El-Serag HB, Loomba R. Global epidemiology of NAFLD-related HCC: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2012;18(4):223–38.
28. Akinyemiju T, Abera S, Ahmed M, Alam N, Alemayohu MA, Allen C, et al. The burden of primary liver cancer and underlying etiologies from 1990 to 2015 at the global, regional, and national level: results from the global burden of disease study. *JAMA Oncol.* 2017;3(12):1683–91.
29. Ganne-Carrie N, Chaffaut C, Bourcier V, Archambeaud I, Perarnau JM, Oberti F, et al. Estimate of hepatocellular carcinoma's incidence in patients with alcoholic cirrhosis. *J Hepatol.* 2018;69:1274–83.
30. Costentin CE, Mourad A, Lahmek P, Causse X, Pariente A, Hagège H, et al. Hepatocellular carcinoma is diagnosed at a later stage in alcoholic patients: Results of a prospective, nationwide study. *Cancer.* 2018;124(9):1964–72.
31. Barrault C, Lison H, Roudot-Thoraval F, Garioud A, Costentin C, Béhar V, et al. One year of baclofen in 100 patients with or without cirrhosis: A French real-life experience. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2017 29(10):1155–60.
32. Heckley GA, Jarl J, Asamoah BO, G-Gerdtham U. How the risk of liver cancer changes after alcohol cessation: A review and meta-analysis of the current literature. *BMC Cancer.* 2011;446(11):1-10.
33. Chuncharunee L, Yamashiki N, Thakkinstian A, Sobhonslidsuk A. Alcohol relapse and its predictors after liver transplantation for alcoholic liver disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol.* 2019;19(1):1-17.

34. Elsayes KM, Kielar AZ, Chernyak V, Morshid A, Furlan A, Masch WR, et al. LI-RADS: a conceptual and historical review from its beginning to its recent integration into AASLD clinical practice guidance. *J Hepatocell Carcinoma*. 2019;6: 49–69.
35. Reig M, Forner A, Rimola J, Ferrer-Fàbrega J, Burrel M, Garcia-Criado Á, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J Hepatol*. 2022;76(3):681-93.
36. Kwong A, Mehta N. Expanding the limits of liver transplantation for hepatocellular carcinoma: is there a limit? *Clin Liver Dis*. 2021;25(1):19–33.
37. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 2018;391(10127):1301–14.
38. Zhou Y, Lei X, Wu L, Wu X, Xu D, Li B. Outcomes of hepatectomy for noncirrhotic hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Surg Oncol*. 2014;23(4)236–42.
39. Arnaoutakis DJ, Mavros MN, Shen F, Alexandrescu S, Firoozmand A, Popescu I, et al. Recurrence patterns and prognostic factors in patients with hepatocellular carcinoma in noncirrhotic liver: A multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(1):147-54.
40. Desai A, Sandhu S, Lai JP, Sandhu DS. Hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic liver: A comprehensive review. *World J Hepatol*. 2019;11(1):1–18.
41. 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.
42. Chen YS, Hsieh PM, Lin HY, Hung CM, Lo GH, Hsu YC, et al. Surgical resection significantly promotes the overall survival of patients with hepatocellular carcinoma: a propensity score matching analysis. *BMC Gastroenterol*. 2021;21(220):1-12.
43. Vitale A, Burra P, Frigo AC, Trevisani F, Farinati F, Spolverato G, et al. Survival benefit of liver resection for patients with hepatocellular carcinoma across different Barcelona Clinic Liver Cancer stages: A multicentre study. *J Hepatol*. 2015.62(3):617–24.
44. Guglielmi A, Ruzzenente A, Conci S, Valdegamberi A, Iacono C. How much remnant is enough in liver resection? *Dig Surg*. 2012;29(1):6–17.
45. Lin XJ, Yang J, Chen XB, Zhang M, Xu MQ. The critical value of remnant liver volume-to-body weight ratio to estimate posthepatectomy liver failure in cirrhotic patients. *J Surg Res*. 2014;188(2):489–95.
46. Imamura H, Sano K, Sugawara Y, Kokudo N, Makuuchi M. Assessment of hepatic reserve for indication of hepatic resection: Decision tree incorporating indocyanine green test. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2005;12(1):16–22.

47. Zhang ZQ, Xiong L, Zhou JJ, Miao XY, Li QL, Wen Y, et al. Ability of the ALBI grade to predict posthepatectomy liver failure and long-term survival after liver resection for different BCLC stages of HCC. *World J Surg Oncol*. 2018;16(1):1-9.
48. Allaire M, Goumard C, Lim C, le Cleach A, Wagner M, Scatton O. New frontiers in liver resection for hepatocellular carcinoma. *JHEP Rep*. 2020;2(4):1-14.
49. Fukami Y, Kaneoka Y, Maeda A, Kumada T, Tanaka J, Akita T, et al. Liver resection for multiple hepatocellular carcinomas: a japanese nationwide survey. *Ann Surg*. 2020;272(1):145–54.
50. Kokudo T, Hasegawa K, Matsuyama Y, Takayama T, Izumi N, Kadoya M, et al. Survival benefit of liver resection for hepatocellular carcinoma associated with portal vein invasion. *J Hepatol*. 2016;65(5):938–43.
51. Xiangfei M, Yinzhe X, Yingwei P, Shichun L, Weidong D. Open versus laparoscopic hepatic resection for hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc*. 2019;33(8):2396–418.
52. Mazzaferro V, Enrico R, Oci 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.
53. Mehta N, Heimbach J, Harnois DM, Sapisochin G, Dodge JL, Lee D, et al. Validation of a Risk Estimation of Tumor Recurrence After Transplant (RETREAT) score for hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplant. *JAMA Oncol*. 2017;3(4):493–500.
54. Kwong A, Kim WR, Lake JR, Smith JM, Schladt DP, Skeans MA, et al. OPTN/SRTR 2018 annual data report: liver. *Am J Transplant*. 2020;20(1):193–299
55. 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.
56. Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, Bhoori S, Schiavo M, Mariani L, et al. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol*. 2009;10:35–43.
57. Duvoux C, Roudot-Thoraval F, Decaens T, Pessione F, Badran H, Pardi T, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a model including a-fetoprotein improves the performance of Milan criteria. *Gastroenterology*. 2012;143(4):986–94.

58. Sá GPD, Vicentine FPP, Salzedas-Netto AA, Matos CAL, Romero LR, Tejada DFP, et al. Liver transplantation for carcinoma hepatocellular in São Paulo: 414 cases by the Milan/Brazil criteria. *Arq Bras Cir Dig.* 2016;29(4):240–5.
59. Ministério da Saúde; Gabinete do Ministro. Portaria de consolidação nº 4, de 28 de setembro de 2017 (Brasil). Brasília, 2017.
60. Mehta N, Dodge JL, Hirose R, Roberts JP, Yao FY. Increasing liver transplantation wait-list dropout for hepatocellular carcinoma with widening geographical disparities: implications for organ allocation. *Liver Transpl.* 2018;24(10), 1346–56.
61. Kulik L, Heimbach JK, Zaiem F, Almasri J, Prokop LJ, Wang Z, et al. Therapies for patients with hepatocellular carcinoma awaiting liver transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology.* 2018;67(1); :381-400.
62. Yao FY, Mehta N, Flemming J, Dodge J, Hameed B, Fix O, et al. Downstaging of hepatocellular cancer before liver transplant: Long-term outcome compared to tumors within Milan criteria. *Hepatology.* 2015;61(6), 1968–77.
63. de Haas RJ, Lim C, Bhangui P, Salloum C, Compagnon P, Feray C, et al.. Curative salvage liver transplantation in patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma: an intention-to-treat analysis. *Hepatology.* 2018;67(1):204-15
64. Ministério da Saúde; Gabinete do Ministro. Portaria nº 656, 1 de abril de 2020 (Brasil). Brasília, 2020.
65. Xu Q, Kobayashi S, Ye X, Meng X. Comparison of hepatic resection and radiofrequency ablation for small hepatocellular carcinoma: A meta-analysis of 16,103 patients. *Sci Rep.* 2014;4:1-9.
66. Li JK, Liu XH, Cui H, Xie XH. Radiofrequency ablation vs. surgical resection for resectable hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Mol Clin Oncol.* 2020;12(1), 15–22.
67. Facciorusso A, Serviddio G, Muscatiello N. Local ablative treatments for hepatocellular carcinoma: An updated review. *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 2016;7(4);477-89.
68. Ho SY, Liu PH, Hsu CY, Hsia CY, Huang YH, Lei HJ, et al. Evolution of etiology, presentation, management and prognostic tool in hepatocellular carcinoma. *Sci Rep.* 2020;10(1).
69. Beumer BR, de Wilde RF, Metselaar HJ, de Man RA, Polak WG, Ijzermans JNM. The treatment effect of liver transplantation versus liver resection for hcc: A review and future perspectives. *Cancers.* 2021;13(15):1-10.

70. Menahem B, Lubrano J, Duvoux C, Mulliri A, Alves A, Costentin C, et al. Liver transplantation versus liver resection for hepatocellular carcinoma in intention to treat: An attempt to perform an ideal meta-analysis. *Liver Transpl.* 2017;23(6):836–44.
71. Agarwal PD, Lucey MR. Management of hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation. *Ann Hepatol.* 2022;27(1):1-3.
72. Pasini F, Serenari M, Cucchetti A, Ercolani G. Treatment options for recurrence of hepatocellular carcinoma after surgical resection: review of the literature and current recommendations for management. *Hepatoma Res.* 2020;6:1-9.
73. Kaido T, Morita S, Tanaka S, Ogawa K, Mori A, Hatano E. Long-Term outcomes of hepatic resection versus living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma: A propensity score-matching study. *Dis Markers.* 2015:1-7.
74. Chu HH, Kim JH, Kim PN, Kim SY, Lim YS, Park SH, et al. Surgical resection versus radiofrequency ablation very early-stage HCC ( $\leq 2$  cm Single HCC): A propensity score analysis. *Liver Int.* 2019;39(12):2397–407.
75. Zhao WJ, Zhu GQ, Wu YM, Wang WW, Bai BL. Comparative effectiveness of radiofrequency ablation, surgical resection and transplantation for early hepatocellular carcinoma by cancer risk groups: Results of propensity score-weighted analysis. *Oncotargets Ther.* 2019;12:10389–400.
76. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico HIV/AIDS 2020. Brasília; 2020.
77. Smith CJ, Ryom L, Weber R, Morlat P, Pradier C, Reiss P, et al. Trends in underlying causes of death in people with HIV from 1999 to 2011: A multicohort collaboration. *Lancet.* 2014;384:241–48.
78. Rosenthal E, Roussillon C, Salmon-Céron D, Georget A, Hénard S, Huleux T, et al. Liver-related deaths in HIV-infected patients between 1995 and 2010 in France: The Mortavic 2010 study in collaboration with the Agence Nationale de Recherche sur le SIDA. *HIV Med.* 2015;16(4), 230–9.
79. Merchante N, Merino E, López-Aldeguer J, Jover F, DelgadoFernández M, Galindo MJ, et al. Increasing incidence of hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients in Spain. *Clin Infect Dis.* 2013;56(1):143–50.
80. Sahasrabudde VV, Shiels MS, McGlynn KA, Engels EA. The risk of hepatocellular carcinoma among individuals with acquired immunodeficiency syndrome in the United States. *Cancer.* 2012;118(24):6226–33.
81. Torgersen J, Taddei TH, Park LS, Carbonari DM, Kallan MJ, Richards KM, et al. Differences in pathology, staging, and treatment between HIV+ and uninfected patients

- with microscopically confirmed hepatocellular carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2020;29(1):71–78.
82. Joshi D, O’Grady J, Dieterich D, Gazzard B, Agarwal K. Increasing burden of liver disease in patients with HIV infection. *Lancet.*2011;377(9772):1198–209.
  83. Clifford GM, Rickenbach M, Polesel J, Dal Maso L, Steffen I, Ledergerber B, et al. Influence of HIV-related immunodeficiency on the risk of hepatocellular carcinoma. *AIDS.* .2008;22(16):2135–41.
  84. Torgersen J, Kallan MJ, Carbonari DM, Park LS, Mehta RL, D’Addeo K, et al. HIV RNA, CD4+ Percentage, and Risk of Hepatocellular Carcinoma by Cirrhosis Status. *J Natl Cancer Inst.* 2020;112(7):747–55.
  85. Morrison M, Hughes HY, Naggie S, Syn WK. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Among Individuals with HIV Mono-infection: A Growing Concern? *Dig Dis Sci.* 2019;64(12):3394–401.
  86. Vodkin I, Valasek MA, Bettencourt R, Cachay E, Loomba R. Clinical, biochemical and histological differences between HIV-associated NAFLD and primary NAFLD: A case-control study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41(4):368–78.
  87. Fourman LT, Stanley TL, Zheng I, Pan CS, Feldpausch MN, Purdy J, et al. Clinical Predictors of Liver Fibrosis Presence and Progression in Human Immunodeficiency Virus-Associated Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Infect Dis.* 2021;72(12):2087–94.
  88. Puoti M, Rossotti R, Garlaschelli A, Bruno R. Hepatocellular carcinoma in HIV hepatitis C virus. *Curr Opin HIV AIDS.* 2011;6:534–38.
  89. Lewin M, Gelu-Simeon M, Ostos M, et al. Imaging features and prognosis of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis who are coinfecting with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus. *Radiology.* 2015;277(2):443-53.
  90. Bräu N, Fox RK, Xiao P, Marks K, Naqvi Z, Taylor LE, et al. Presentation and outcome of hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients: A U.S.-Canadian multicenter study. *J Hepatol.* 2007;47(4):527–37.
  91. Berretta M, Garlassi E, Cacopardo B, Cappellani A, Guaraldi G, Cocchi S, et al. Hepatocellular carcinoma in HIV-infected Patients: check early, treat hard. *Oncologist.* 2011.16(9):1258–69.
  92. Ryom L, Cotter A, de Miguel R, Béguelin C, Podlekareva D, Arribas JR. 2019 update of the European AIDS Clinical Society Guidelines version 10.0. *HIV Med.* 2020; 21(10):617-24.

93. Lim C, Goutte N, Gervais A, Vullierme MP, Valla DC, Degos F. Standardized Care Management Ensures Similar Survival Rates in HIV-Positive and HIV-Negative Patients With Hepatocellular Carcinoma. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2012;61:581–87.
94. Guerrini GP, Berretta M, Guaraldi G, Magistri P, Esposito G, Ballarin R, et al. Liver transplantation for hcc in hiv-infected patients: Long-term single-center experience. *Cancers.*2021;13(18):1-14.
95. Vibert E, Duclos-Vallée JC, Ghigna MR, Hoti E, Salloum C, Guettier C, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: The impact of human immunodeficiency virus infection. *Hepatology.* 2011;53(2):475–82.
96. Eman P, Chacon E, Gupta M, Berger JC, Shah MB, el Haddad HE, et al. Long term outcomes of patients transplanted for hepatocellular carcinoma with human immunodeficiency virus infection. *HPB.* 2019;21(8):1009–16.
97. Agüero F, Forner A, Manzardo C, Valdivieso A, Blanes M, Barcena R, et al. Human immunodeficiency virus infection does not worsen prognosis of liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2016;63(2):488–98.
98. Cotter TG, Wang J, Lieber SR, Odenwald MA, Rich NE, Marrero JA, et al. Raising HOPE: Improved Outcomes for HIV/HCV-coinfected Liver Transplant Recipients in the Direct-acting Antiviral Era. *Transplant Direct.* 2021;7(7):1-8.
99. Durand CM, Florman S, Motter JD, Brown D, Ostrander D, Yu S, et al. HOPE in action: A prospective multicenter pilot study of liver transplantation from donors with HIV to recipients with HIV. *Am J Transplant.* 2021:1– 12.
100. Merchante N, Rodríguez-Fernández M, Figueruela B, Rodríguez-Arrondo F, Revollo B, Ibarra S, et al. Impact of HIV on the survival of hepatocellular carcinoma in hepatitis C virus-infected patients. *AIDS.*2020;34(10):1497–507.
101. Zhao H, Li J, Li S, Wang Y, Zhou J, Liu L et al. Comparative Analysis of Presentation and Outcome After Liver Resection of Patients With Hepatocellular Carcinoma With and Without HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2020;86(3):361-68.
102. Golse N, Duarte P, Fontana A, Bündchen C, Karam V, Allard MA, et al. Comparative analysis of outcomes after liver resection and liver transplantation for early stages hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients. An intention-to-treat analysis. *HPB.*2020;22(6):900–10.

103. Micali C, Russotto Y, Caci G, Ceccarelli M, Marino A, Celesia BM, et al. Loco-Regional Treatments for Hepatocellular Carcinoma in People Living with HIV. *Infect Dis Rep.* 2022;14(1):43–55.

## 5. ARTIGO CIENTÍFICO

### O PAPEL DA RESSECÇÃO HEPÁTICA NO TRATAMENTO DE PACIENTES HIV POSITIVOS COM CARCINOMA HEPATOCELULAR: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Elaborado de acordo com as normas da revista *Digestive Diseases* (ISSN:0257-2753)

#### **Autores:**

Pablo Duarte Rodrigues – [cadpablodr@gmail.com](mailto:cadpablodr@gmail.com)

Prof. Dr. Paulo Roberto Ott Fontes – [prfontes@terra.com.br](mailto:prfontes@terra.com.br)

#### **Autor correspondente:**

Rua Mário Antunes da Cunha, 185/1508; Bairro Petrópolis

CEP 90690-400; Porto Alegre / Brasil

[cadpablodr@gmail.com](mailto:cadpablodr@gmail.com) (RODRIGUES, PD)

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** Pacientes portadores do Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) apresentam risco aumentado de desenvolvimento de Carcinoma Hepatocelular (CHC). Além disso, em comparação com não-infectados, essa neoplasia aparentemente apresenta um comportamento mais agressivo levando a piores desfechos em termos de sobrevida. Há dúvidas em relação ao melhor tratamento do CHC nessa população, principalmente relacionadas ao papel da ressecção cirúrgica. Por outro lado, há alguns trabalhos demonstrando que, após o transplante, indivíduos portadores do HIV apresentam sobrevida global comparável a não-infectados. Nesse sentido, o objetivo dessa revisão integrativa da literatura é avaliar e sumarizar os resultados em termos de sobrevida da ressecção no tratamento de pacientes com CHC e soropositivos. **MÉTODOS:** Revisão de artigos publicados em língua inglesa nas bases de dados do PubMed e Scielo até outubro de 2021, utilizando-se os termos: *HIV*, *HCC* e *resection*. Critérios de exclusão: artigos de revisão, relatos de caso, editoriais, pacientes HIV-negativos ou com patologia não-CHC, e trabalhos nos quais não se demonstrasse os resultados específicos da ressecção na população de estudo. **RESULTADOS:** Quatro publicações foram analisadas em relação ao seu conteúdo e relevância para a pergunta de pesquisa. Foram identificados 54 pacientes submetidos à ressecção cirúrgica, com grande variabilidade de sobrevida global entre os estudos (mediana entre 18 e 72 meses); apenas um estudo demonstrou a sobrevida livre de doença. Assim como houve, também, grande variabilidade nas taxas de morbimortalidade após o procedimento. Esses resultados impossibilitaram qualquer tipo de comparação entre os estudos. **CONCLUSÃO:** Dados relativos aos impactos em termos de sobrevida com a utilização da ressecção cirúrgica em doentes HIV-positivos com CHC são escassos, mantendo dúvidas quanto às melhores opções de tratamento com intenção curativa nesses pacientes. Há a necessidade iminente de mais estudos sobre a temática, visto a implicação prática sobre a tomada de decisão de equipes capacitadas para oferecer todos os tipos de tratamentos possíveis. Assim, sugere-se que o manejo desses pacientes ainda seja feito à semelhança do que é indicado pelas principais diretrizes acerca do tratamento de doentes com CHC, sem distinção em relação à sorologia para o HIV.

**PALAVRAS-CHAVE:** HIV. Carcinoma Hepatocelular. Ressecção. Hepatectomia.

## INTRODUÇÃO

Segundo a Agência Internacional para Pesquisa em Câncer, globalmente, o câncer hepático encontra-se em 6º lugar em termos de incidência (excluindo-se o câncer de pele não-melanoma) e em 3ª posição quando o assunto é mortalidade por neoplasia maligna [1]. Dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA) dão conta de que a neoplasia primária hepática é mais rara no Brasil, não estando entre os dez cânceres mais incidentes no país nas estimativas mais recentes [2]. Em 2019, segundo o Ministério da Saúde, ocorreram 10.902 óbitos em decorrência de neoplasias malignas hepáticas, representando 0,8% de todos os óbitos por câncer no período [3]. De maneira geral, cerca de 80% das neoplasias malignas primárias hepáticas são Carcinoma Hepatocelular (CHC). Apesar da baixa incidência no país, ressalta-se a importância da correta avaliação e tratamento dos pacientes diagnosticados com essa neoplasia, já que a sobrevida global nesses indivíduos é de 10% a 15% em cinco anos, muito por conta do diagnóstico tardio na grande maioria dos casos [4].

Por outro lado, o vírus da imunodeficiência humana (HIV) apresenta alta prevalência no Brasil. Dados do Ministério da Saúde dão conta de que mais de 900.000 pessoas viviam com HIV em 2020 [5]. Cerca de 1/3 dos pacientes infectados pelo HIV apresentam doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), muito por conta de partilharem os mesmos fatores de risco relacionados à doença: aumento do índice de massa corporal (IMC), uso de antirretrovirais, comorbidades relacionadas [6]. Devido a vias de contaminação semelhantes, globalmente acredita-se que cerca de 6% da população infectada pelo HIV apresente coinfeção pelo vírus da hepatite B (HBV) [7] e 26% coinfectada pelo vírus C (HCV) sendo que, eventualmente, apresentam coinfeção por ambos os vírus. Um reflexo disso é a identificação das doenças hepáticas como sendo as principais causas de mortalidade, nesse grupo de pacientes, não relacionadas a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) [6]. Dentro deste contexto, identificam-se incidências crescentes de carcinoma hepatocelular na população com HIV em alguns países [8,9] e aumento do risco de desenvolvimento desta neoplasia da ordem de duas a quatro vezes em comparação com não-infectados [7].

O aumento da sobrevida dos pacientes com carcinoma hepatocelular é proporcional ao uso de terapias com intenção curativa: terapias por ablação (radiofrequência, ablação por micro-ondas), ressecção cirúrgica e o transplante hepático [10]. Alguns trabalhos demonstram o grupo de pacientes com HIV como sendo portadores de neoplasias com comportamento mais agressivo - ocorrendo em pacientes mais jovens [11], apresentando maiores taxas de invasão vascular e doença multinodular [12] – e, por conseguinte, com sobrevida global pior em relação às pacientes sem a infecção pelo HIV [7,10]. Frente a esse cenário, são raras as publicações

demonstrando os resultados da ressecção cirúrgica nesses pacientes, fato possivelmente relacionado ao teórico risco de piores desfechos com essa terapêutica. Por outro lado, há trabalhos demonstrando que, após o transplante, esse grupo de indivíduos portadores do HIV apresenta sobrevida global comparável a pacientes não-infectados [13,14]. Nesse cenário de incertezas, quando da análise das principais diretrizes internacionais – *American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)* [15], *European Association for the Study of the Liver (EASL)* [16] e o *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* [17] - em relação ao tratamento desses doentes com CHC e HIV, não há referência a diferentes abordagens para esse grupo de doentes. O objetivo do presente trabalho é realizar uma revisão integrativa das publicações acerca do tema ressecção do hepatocarcinoma em pacientes HIV com o intuito de responder aos seguintes questionamentos: quais são os resultados, principalmente em termos de sobrevida, em pacientes HIV positivos submetidos à ressecção para tratamento do carcinoma hepatocelular? E, ainda, esses desfechos são comparáveis àqueles identificados em pacientes submetidos a outros tratamentos com intenção curativa como transplante hepático ou terapias ablativas?

## **METODOLOGIA**

Foi realizada extensa revisão de artigos publicados em língua inglesa nas bases de dados do PubMed e Scielo até outubro de 2021, utilizando-se os termos: *HIV*, *HCC* e *Resection* (associados a seus termos MeSh) em combinação com os operadores booleanos “OR” e “AND”. Utilizaram-se como critérios de exclusão: artigos de revisão, relatos de caso, editoriais, pacientes HIV-negativos ou com patologia não-CHC, e trabalhos nos quais não se demonstrasse os resultados específicos da ressecção na população de estudo (sobrevida global e/ou sobrevida livre de doença após a intervenção). Os artigos foram todos revisados pelo primeiro autor.

Foram identificados inicialmente 593 artigos, dos quais três foram selecionados após eliminação dos trabalhos que se enquadravam nos critérios de exclusão. Após análise da bibliografia dos trabalhos elencados, mais um artigo foi adicionado. Sendo assim, quatro trabalhos foram avaliados em relação ao seu conteúdo e relevância para a pergunta de pesquisa.

Os artigos foram avaliados quanto a sua qualidade metodológica e a presença de eventuais vieses, utilizando-se o *checklist* fornecido pelo *Joanna Briggs Institute (JBI)* [18], que utiliza onze aspectos considerados importantes na análise desses estudos. Nenhum estudo foi excluído baseado nesta avaliação. Também foram classificados conforme a revista na qual foram publicados, utilizando o instrumento *Qualis Periódicos* [19] - que é um conjunto de procedimentos utilizados na avaliação de periódicos científicos no Brasil. Os dados dos

trabalhos selecionados foram extraídos e organizados em uma matriz de síntese, como descrito por Garrad [20] (Tabela 1) e a análise e síntese dos resultados foi feita de maneira descritiva e não através de uma meta-análise, já que não há homogeneidade nos resultados das evidências incluídas no presente estudo, como citado por De-La-Torre-Ugarte-Guanillo *et al.* [21].

## RESULTADOS

Todos os quatro estudos selecionados foram definidos como estudos de coorte retrospectivos, como proposto por Dekkers *et al.* [22], e todos incluíram pacientes oriundos de um único centro hospitalar. O número de pacientes submetidos a intervenção variou entre seis e 26, totalizando 54 indivíduos ressecados incluídos nesta revisão; todos foram recrutados após o ano 2000. Quanto à qualidade metodológica dos trabalhos, utilizando-se o *checklist* do JIB, esses receberam *scores* variando entre seis e onze, denotando alguma variabilidade na avaliação crítica dos estudos. Três trabalhos foram publicados em periódicos com classificação Qualis de no mínimo B. A revista *World Cancer Research Journal* na qual o trabalho de D'Amico *et al.* [23] foi publicado não se encontra nessa classificação. Por fim, três publicações foram feitas com pacientes tratados em Hospitais localizados no Ocidente, enquanto que a publicação de Zhao *et al.* [24] elenca doentes orientais. As limitações e pontos fortes de cada estudo foram agrupadas e encontram-se na matriz de síntese (Tabela 1).

### **Análises de sobrevida após a ressecção**

Em todos os artigos foi calculada a sobrevida global (SG) - os dados expostos tratam da sobrevida global como o período variando entre a cirurgia e a data do óbito ou perda do *follow up* - em um ano após a realização de hepatectomias, variando entre 65,4% e 90%. Três avaliaram sobrevida global em três anos variando entre 29,9% e 58% e dois demonstraram SG em cinco anos de 33% e 58%, apresentando assim, uma aparente grande variabilidade nesse desfecho. A mediana de sobrevida global desses pacientes variou entre 18 e 72 meses.

Apenas o artigo publicado por Golse *et al.* [25] demonstrou a análise de sobrevida livre de doença (SLD) em 1, 3 e 5 anos: 86%, 58% e 58%, respectivamente. Também, foi o único a demonstrar com clareza a taxa de recidiva após a intervenção, que foi de 53%.

Na análise dos fatores relacionados a piores desfechos em termos de sobrevida, duas publicações analisaram a soropositividade como fator possivelmente relacionado [24,28]. Apenas na publicação de Zhao *et al.* [24] a presença do HIV foi fator independentemente relacionado a pior sobrevida global, com um *hazard ratio* de 3,869.

### **Análises de sobrevida com grupos comparativos**

Não foram identificadas análises comparando hepatectomias a terapias ablativas na revisão. Analisando-se a publicação de Zhao *et al.* [24], que compara os desfechos após cirurgia entre pacientes com e sem a infecção pelo HIV, esse demonstra uma maior sobrevida global nos pacientes soronegativos (SG em três anos de 29,9% *versus* 79,1%). Denota-se o fato de o texto claramente explicitar que os grupos não eram comparáveis em fatores chave relacionados ao prognóstico: pacientes HIV positivos apresentavam maiores taxas de AFP (225,4 ng/ml *versus* 16,5 ng/ml), nódulos maiores (3,85 cm *versus* 3 cm), e taxa de invasão microvascular (IMV) superior (69,2% *versus* 38,6%).

A publicação de Golse *et al.* [25] foi a única a comparar a ressecção e o transplante, utilizando não só a análise a partir da exposição, como também a análise com intenção de tratar. De forma sintética, em ambas as análises, sobrevida global e livre de doença demonstraram ser, de forma estatisticamente significativa, comparáveis – ainda que os grupos de pacientes não fossem equiparáveis (doentes submetidos ao transplante hepático apresentavam maior gravidade do ponto de vista da função hepática, ao passo que os ressecados tinham tumores mais avançados). Por outro lado, quando da análise da taxa de recidiva após os procedimentos, identificou-se recorrência tumoral em maior número no grupo de pacientes submetidos à hepatectomias (53% *versus* 16%, com  $p = 0,02$ ). Realizou-se, também, avaliação dos desfechos daqueles indivíduos que poderiam ser submetidos a ambos os tipos de tratamento, ou seja, pacientes classificados como estágios “0” e “A” do sistema de estadiamento do grupo *Barcelona Clinic Liver Cancer* de 2018 (BCLC) [29] e dentro dos critérios de inclusão estabelecidos. A SG em um, três e cinco anos foi de 89%, 78% e 67% *versus* 100%, 73% e 49% nos grupos submetidos ao transplante e ressecção, respectivamente ( $p = 0,82$ ).

### **Morbidade e mortalidade pós-operatória**

A publicação de Golse *et al.* [25] foi a única a definir com clareza a mortalidade pós-operatória (aquela que ocorreu em até 90 dias) e morbidade através do uso das ferramentas de classificação Clavien-Dindo [30] e o escore *Comprehensive Complication Index*, CCI [31]). Nenhuma morte ocorreu decorrente da ressecção e apenas 20% desses pacientes apresentaram complicações maiores. Especificamente sobre a morbidade pós-operatória, quando comparadas as terapêuticas e utilizando o CCI, os transplantes se associaram a maior taxa de complicações (escore de 30.8 *versus* 8.7,  $p = 0.004$ )

Nos trabalhos restantes, a publicação de Yopp *et al.* [28] não apresenta dados sobre esses desfechos e na publicação de D’Amico *et al.* [23] os autores relatam que não houve complicações e mortalidade pós-operatória, no entanto, não descrevem na sua metodologia

como foram avaliados esses desfechos. Por fim, Zhao *et al.* [24] identificaram maior mortalidade relacionada a recorrência tumoral e insuficiência hepática pós-operatória no grupo de pacientes portadores do HIV em comparação com soronegativos (respectivamente, 42.3% *versus* 17.3%,  $p = 0.016$ ; 19.2% *vs.* 2.7%,  $p = 0.012$ ).

## DISCUSSÃO

A revisão integrativa, como descrita por Whittmore e Knalf [32], tem como um de seus objetivos sintetizar resultados de estudos primários e/ou secundários, com o intuito de reduzir incertezas sobre práticas realizadas e facilitar o processo de tomada de decisão. Baseando-se nas perguntas de pesquisa, formulou-se a presente revisão integrativa com a intenção de identificar os resultados, principalmente em termos de sobrevida, da ressecção hepática em pacientes com carcinoma hepatocelular e infectados pelo HIV.

Todos os artigos incluídos são do tipo coorte retrospectiva, unicêntricos, somando um total de 54 pacientes submetidos à terapêutica. A sobrevida global após hepatectomias variou em um ano entre 65% e 90%, e em cinco anos entre 33% e 58%; a mediana de SG ficou entre 18 e 72 meses. A sobrevida livre de doença em um e cinco anos foi de 86% e 58%, demonstrada em apenas uma publicação. A grande variabilidade nos resultados de SG provavelmente se deve, em grande parte, às diferentes características dos indivíduos incluídos nos estudos. Como exemplo, comparativamente, no artigo de Zhao *et al.* [24] que demonstrou a pior sobrevida entre todos elencados nessa revisão, os valores de alfafetoproteína (AFP) sérica (mediana) foram de 225 ng/ml e o diâmetro máximo dos nódulos (mediana) foi de 3,85 cm, enquanto que na publicação de Golse *et al.* [25], com a melhor sobrevida identificada, esses valores foram respectivamente de 19,2 ng/ml e 2,5 cm – fatores esses reconhecidamente relacionados a piores desfechos após ressecção de pacientes com CHC [26,27]. Importante citar que a publicação de Yopp *et al.* [28], apesar de demonstrar no escopo do texto a SG de doentes submetidos à terapêutica citada, é o único a não elencar as características de base desse grupo de indivíduos, dificultando uma análise mais aprofundada desse desfecho. A publicação de Zhao *et al.* [24] demonstrou que a soropositividade ao HIV foi fator de risco independente para pior sobrevida após a ressecção em pacientes com CHC – a crítica ao desfecho encontrado se dá a partir da avaliação de alguns fatores incluídos na análise multivariada do estudo, como por exemplo valores arbitrários de AFP maior que 400 e maior diâmetro tumoral acima de 5cm, os quais não se especifica no texto por que foram utilizados e é possível que tenham enviesado o resultado.

A publicação de Golse *et al.* [25] foi a única a realizar uma análise de sobrevida comparando diferentes tipos de tratamento – no caso, transplante e ressecção – demonstrando,

independentemente da metodologia empregada, resultados comparáveis de sobrevida global e sobrevida livre de doença. Foi a publicação que obteve melhor avaliação em termos de qualidade metodológica.

Por fim, apenas duas publicações demonstraram resultados em termos de mortalidade e morbidade pós-operatórias [24,25]. A publicação de Zhao *et al.* [24] não demonstra claramente a definição de mortalidade pós-operatória e a classificação de morbidade, o que dificulta a análise desses desfechos. Todavia, é citado uma maior mortalidade relacionada à recorrência tumoral e insuficiência hepática pós-operatória no grupo de pacientes HIV positivos em relação a soronegativos e, além disso, é possível depreender uma possível taxa de mortalidade pós cirurgia de 23%. Em comparação, a publicação de Golse *et al.* [25] não demonstrou nenhum óbito após hepatectomias e, em relação ao transplante, uma menor morbidade pós-operatória.

Independentemente da presença de infecção pelo HIV, há um consenso de que o tratamento do CHC lançando mão de terapias com intenção curativa se relaciona a melhores desfechos em termos de sobrevida [16,17]. Há muitas publicações que avaliam, comparativamente, os resultados desses tratamentos em populações em que a infecção pelo HIV não é objeto de estudo, com desfechos também conflitantes. No entanto, existem revisões com alto nível de evidência que, em certa medida, ajudam o profissional na tomada de decisão. Como exemplo, em revisão sistemática e meta-análise publicada por Porneth *et al.* [33] em casos potencialmente tratáveis através de ressecção cirúrgica e transplante hepático, foi identificado sobrevida global comparável entre as terapêuticas, com um total de 1.572 pacientes incluídos.

Quando da pesquisa de estudos que avaliam os resultados de tratamentos potencialmente curativos em infectados pelo HIV, esses são encontrados em menor proporção. Especificamente, os dados sobre o transplante de fígado nesse grupo de pacientes são promissores: algumas publicações claramente demonstram que após o procedimento, as análises de sobrevida são comparáveis entre grupos infectados e não-infectados [34,35]. No entanto, como identificado na publicação de Vibert *et al.* [35], a análise desses resultados a partir do momento da inclusão na lista de transplante demonstra uma alta taxa de *drop-out* no subgrupo de indivíduos com HIV (23% *versus* 10%). Isso demonstra que a doença (CHC) possivelmente apresenta um comportamento diferente em pacientes portadores do vírus HIV, fato corroborado por estudos que demonstram, tanto um comportamento mais agressivo da neoplasia nesses doentes [12,13] quanto uma evolução mais rápida em direção à doença hepática em seu estágio final [36]. Infelizmente, como foi demonstrado na presente revisão integrativa, há uma carência de dados sobre resultado de terapêuticas que não o transplante

hepático. Algumas possíveis explicações podem ser elencadas: (1) as equipes têm uma tendência maior a indicar o transplante, visto a maior agressividade tumoral acima referida, com o intuito de realizar um procedimento oncológicamente mais completo e evitar um possível risco aumentado de recidiva; (2) o fato de ser patologia mais agressiva leva os pacientes a apresentarem-se mais comumente em um momento mais avançado da doença (maior número de nódulos, lesões maiores etc), dificultando a indicação da ressecção cirúrgica ou terapias ablativas.

As limitações do presente estudo, além do já referido pequeno número de publicações e pequeno número de pacientes submetidos à ressecção, podem ser listados como segue: todos os estudos são retrospectivos, que, como se sabe, são sujeitos a vieses de seleção e dados de prontuários podem estar ausentes; apenas artigos em inglês foram revisados (assim, eventualmente, publicações em outras línguas podem ter sido perdidas), e um único revisor realizou a avaliação crítica dos trabalhos. Também, as publicações aqui incluídas relatam os resultados de indivíduos oriundos de diferentes regiões do mundo, onde a prevalência de fatores de risco para doença hepática crônica são diferentes, com implicações práticas em termos de sobrevida [37] – por exemplo, a publicação de Zhao *et al.* [24] inclui pacientes tratados em um hospital localizado na China, onde a infecção pelo vírus da hepatite B é mais prevalente; por outro lado, na publicação de Golse *et al.* [25] os doentes foram tratados em um serviço francês, onde a infecção pelo vírus C é mais prevalente [17].

## CONCLUSÃO

A presente revisão sintetizou dados quantitativos e qualitativos de estudos primários sobre os resultados da ressecção hepática no tratamento de pacientes com hepatocarcinoma e portadores do HIV.

Em decorrência do que foi exposto, ainda pairam grandes dúvidas quanto às melhores opções de tratamento com intenção curativa nesses indivíduos, principalmente naqueles em que mais de uma opção terapêutica pode ser utilizada. A grande virtude do presente trabalho é demonstrar claramente uma lacuna nessa área de interesse e a necessidade da realização de mais estudos sobre a temática, visto a implicação prática sobre a tomada de decisão de equipes que realizam tanto a ressecção quanto o transplante nos pacientes com CHC. À luz dos conhecimentos atuais, acreditamos que não se deve favorecer a realização do transplante hepático sobre as outras terapêuticas com potencial curativo, simplesmente por que não há evidências robustas para tal. Sugere-se, assim, que o tratamento dos pacientes com carcinoma

hepatocelular e infectados com o HIV seja feito à semelhança do que é exposto pelos principais *guidelines* sobre o manejo do CHC [16,17,18].

### **CONFLITOS DE INTERESSE**

Não há conflitos de interesse a declarar.

### **FINANCIAMENTO**

Não houve nenhum tipo de financiamento para o presente manuscrito.

### **CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES**

Pablo Rodrigues: Concepção do trabalho, aquisição e análise das informações. Confecção do artigo.

Uirá Fernandes: Análise dos dados, revisão do artigo e aprovação final para publicação.

Fábio Waechter: Análise dos dados, revisão do artigo e aprovação final para publicação.

Paulo Fontes: Análise dos dados, revisão do artigo e aprovação final para publicação.

Tabela 1- Matriz de síntese para revisões integrativas

Referência, Qualis (capes)	Tipo de Estudo; Período; Qualidade (JBI**)	Objetivo	Tamanho da amostra	Resultado (SG/SLD)	Comparação com outro tratamento	Limitações do Estudo/ Pontos fortes
Zhao <i>et al.</i> [24] 2021 A2	Coorte retrospectiva; 2013-2019; 9/11	Avaliar as características e resultados da ressecção no grupo de pacientes HIV+ e compará-los ao grupo HIV-	26 HIV+ e 75 HIV-	SG em 1a e 3a HIV+ = 65,4% e 29,9%  SG Mediana de 18 meses;	SG em 1a e 3ª em HIV- = 93,3% e 79,1% (p=0,000). O grupo HIV+ apresentou maior taxa de óbitos por recorrência tumoral e insuficiência hepática pós-operatória. Na análise multivariada o fator HIV+ se associou a pior sobrevida global.	Retrospectivo, grupos não comparáveis, pequeno número de pacientes, único centro / Maior trabalho com resultados de pacientes HIV+ ressecados.
Golse <i>et al.</i> [25] 2020 B1	Coorte retrospectiva; 2000-2017 11/11	Avaliar as características e resultados da ressecção no grupo de pacientes HIV+ e compará-los a pacientes listados e transplantados com HIV.	15 Ressecados e 43 Listados para o transplante (32 transplantados)	Ressecados SG em 1a, 3a e 5a = 86%, 58% e 58% SLD em 1a, 3a e 5a = 53%, 33% e 33%  SG Mediana de 72 meses;	SG em 1a, 3a e 5a nos transplantados = 81%, 68% e 59% (p=0,84). SLD 1a, 3a e 5a = 78%, 68% e 56% (p=0,06).	Retrospectivo, pequeno número de pacientes, único centro / Análises com intenção de tratar e análise entre grupos comparáveis.
D'Amico <i>et al.</i> [23] 2015 *	Coorte Retrospectiva; 2003-2014 6/11	Avaliar o resultado da ressecção nos pacientes HIV+	6 ressecados	SG em 1a, 3a e 5ª = 100%, 50% e 33%  SG mediana de 35 meses	Não	Retrospectivo, sem grupo comparativo, número pequeno de pacientes, único centro.
Yopp <i>et al.</i> [28] 2012 A1	Coorte retrospectiva; 2005-2010 9/11	Caracterizar e comparar pacientes com e sem HIV em relação a screening, apresentação clínica, tratamento e desfechos.	7 ressecados	SG em 1ª = 90%  SG mediana não alcançada.	Não	Retrospectivo, pequeno número de pacientes, único centro, sem informações específicas sobre os pacientes ressecados, sem comparação entre grupos expostos aos tratamentos.

SG: sobrevida global; SLD: sobrevida livre de doença; JBI: *Joanna Briggs Institute*

## REFERÊNCIAS

1. Sung, H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2021 71(3), 209–249. DOI: [10.3322/caac.21660](https://doi.org/10.3322/caac.21660)
2. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (Brasil). Estimativa 2020 : incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Rio de Janeiro: *INCA*, 2019. Available from <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil>.
3. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (Brasil). Atlas de Mortalidade por câncer. Distrito Federal. *INCA*, 2020. Available from <https://www.inca.gov.br/aplicativos/atlas-de-mortalidade-por-cancer>.
4. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pierannunzio D, et al. Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of EURO CARE-5 a population based study. *Lancet Oncol*. 2014;15(1):23–34. DOI: [10.1016/S1470-2045\(13\)70546-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70546-1).
5. Brasil. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico HIV/AIDS 2020. Brasília, 2020. Available from <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2020/boletim-epidemiologico-hivaids-2020>.
6. Morrison M, Hughes HY, Naggie, S, Syn WK. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Among Individuals with HIV Mono-infection: A Growing Concern? In *Digestive Diseases and Sciences*. 2019 Vol. 64, Issue 12, pp. 3394–3401. DOI: [10.1007/s10620-019-05861-7](https://doi.org/10.1007/s10620-019-05861-7).
7. Torgersen J., Taddei TH, Park LS, Carbonari DM, Kalla, MJ, Richards K, et al. Differences in pathology, staging, and treatment between HIV+ and uninfected patients with microscopically confirmed hepatocellular carcinoma. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*. 2020 29, 71–78. DOI: [10.1158/1055-9965.EPI-19-0503](https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-19-0503).
8. Merchante N, Merino E, López-Aldeguer J, Jover F, Delgado Fernández M, Galindo MJ, et al. Increasing incidence of hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients in Spain. *Clin Infect Dis*. 2013;56(1):143–50. DOI: [10.1093/cid/cis777](https://doi.org/10.1093/cid/cis777).

9. Sahasrabuddhe VV, Shiels MS, McGlynn KA, Engels EA. The risk of hepatocellular carcinoma among individuals with acquired immunodeficiency syndrome in the United States. *Cancer*. 2012;118(24):6226–33. DOI: [10.1002/cncr.27694](https://doi.org/10.1002/cncr.27694).
10. Waziry R, Grebely J, Amin J, Alavi M, Hajarizadeh B, George J, et al. Survival Following Hospitalization With Hepatocellular Carcinoma Among People Notified With Hepatitis B or C Virus in Australia (2000–2014). *Hepatology Communications*. 2010 1(8), 2010–2014. DOI: [10.1002/hep4.1073](https://doi.org/10.1002/hep4.1073).
11. Puoti M, Rossotti R, Garlaschelli A, Bruno R. Hepatocellular carcinoma in HIV hepatitis C virus. *Curr Opin HIV AIDS* 2011; 6:534–538. DOI: [10.1097/COH.0b013e32834bd2b7](https://doi.org/10.1097/COH.0b013e32834bd2b7).
12. Lewin M, Gelu-Simeon M, Ostos M, et al. Imaging features and prognosis of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis who are coinfecting with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus. *Radiology*. 2015; 277. DOI: [10.1148/radiol.2015141500](https://doi.org/10.1148/radiol.2015141500).
13. Di Benedetto F, De Ruvo N, Berretta M, Masetti M, Montalti R, Di Sandro S, et al. Don't deny liver transplantation to HIV patients with hepatocellular carcinoma in the highly active antiretroviral therapy era. *J. Clin. Oncol*. 2006, 24, e26–e27. DOI: [10.1200/JCO.2006.06.1374](https://doi.org/10.1200/JCO.2006.06.1374).
14. Guerrini GP, Berretta M, Guaraldi G, Magistri P, Esposito G, Ballarin R, et al. Liver transplantation for hcc in hiv-infected patients: Long-term single-center experience. *Cancers*, 2021 13(18). DOI: [10.3390/cancers13184727](https://doi.org/10.3390/cancers13184727).
15. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, Zhu AX, Finn RS, Abecassis MM, et al. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*, 2018 68(2), 723–750. DOI: [10.1002/hep.29913](https://doi.org/10.1002/hep.29913).
16. Galle PR, Forner A, Llovet JM, Mazzaferro V, Piscaglia F, Raoul JL, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology*, 2018 69(1), 182–236. DOI: [10.1016/j.jhep.2018.03.019](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.019).
17. Benson AB, Abbott DE, Anaya DA, Anders R, Bachini M, Burgoyne A, et al. NCCN Guidelines Version 5.2021. *Hepatobiliary Cancers*. Available from [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/hepatobiliary.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hepatobiliary.pdf).
18. Moola S, Munn Z, Tufanaru C, Aromataris E, Sears K, Sfetcu R, et al. Chapter 7: Systematic reviews of etiology and risk . In: Aromataris E, Munn Z (Editors). *JBI*

- Manual for Evidence Synthesis*. JBI, 2020. Available from <https://synthesismanual.jbi.global>.
19. Coordenação de aperfeiçoamento de pessoal de nível superior. CAPES. Classificação da produção intelectual – Qualis Capes. 2013-2016. Available from <https://sucupira.capes.gov.br/sucupira/public/consultas/coleta/veiculoPublicacaoQualis/listaConsultaGeralPeriodicos.xhtml>.
  20. Garrard J. Review matrix folder: how to abstract the research literature. *Health sciences literature review made easy: the matrix method 5th ed.* 2017, pp 139–160. ISBN: [9781284133950](https://doi.org/10.1002/9781284133950).
  21. De-la-Torre-Ugarte-Guanilo MC, Takahashi RF, Bertolozzi MR. Systematic review: general notions. *Rev Esc Enferm USP*, 2011 Vol. 45, Issue 5. DOI: [10.1590/S0080-62342011000500033](https://doi.org/10.1590/S0080-62342011000500033).
  22. Dekkers OM, Egger M, Altman DG, Vandembroucke JP. Distinguishing Case Series From Cohort Studies. *Ann Intern Med*, 2012;156:37-40. DOI: [10.7326/0003-4819-156-1-201201030-00006](https://doi.org/10.7326/0003-4819-156-1-201201030-00006).
  23. D’Amico., Tarantino G, Ballarin R, Serra ., Pecchi AR, Guaraldi G, et al. Liver resection for HCC in HIV-infected patients: a single center experience. *WCRJ* 2015; 2 (1): e490.
  24. Zhao H, Li J, Li S, Wang Y, Zhou J, Liu L, et al. Comparative Analysis of Presentation and Outcome After Liver Resection of Patients With Hepatocellular Carcinoma With and Without HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2021, Volume 86, Number 3, March 1. DOI: [10.1097/QAI.0000000000002561](https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000002561).
  25. Golse N, Duarte P, Fontana A, Bündchen C, Karam V, Allard MA, et al. Comparative analysis of outcomes after liver resection and liver transplantation for early stages hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients. An intention-to-treat analysis. 2020, *HPB*, 22(6), 900–910. DOI: [10.1016/j.hpb.2019.10.014](https://doi.org/10.1016/j.hpb.2019.10.014).
  26. Su CW, Lei HJ, Chau GY, Hung HH, Wu JC, Hsia CY, et al. The effect of age on the long-term prognosis of patients with hepatocellular carcinoma after resection surgery: A propensity score matching analysis. *Archives of Surgery*. 2012, 147(2), 137–144. DOI: [10.1001/archsurg.2011.288](https://doi.org/10.1001/archsurg.2011.288).
  27. Kao WY, Chao Y, Chang CC, Li CP, Su CW, Huo TI, et al. Prognosis of early-stage hepatocellular carcinoma: The clinical implications of substages of Barcelona Clinic Liver Cancer system based on a cohort of 1265 patients. *Medicine*. 2015, 94(43). DOI: [10.1097/MD.0000000000001929](https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001929).

28. Yopp AC, Subramanian M, Jain MK, Mansour JC, Schwarz RE, Balch GC, et al. Presentation, Treatment, and Clinical Outcomes of Patients With Hepatocellular Carcinoma, With and Without Human Immunodeficiency Virus Infection. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2012, 10(11), 1284–1290. DOI: [10.1016/j.cgh.2012.08.010](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2012.08.010).
29. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *The Lancet*. 2018, Vol. 391, Issue 10127, pp. 1301–1314. DOI: [10.1016/S0140-6736\(18\)30010-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30010-2).
30. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004, 240(2):205-213. DOI: [10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae](https://doi.org/10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae).
31. Slankamenac K, Graf R, Barkun J, et al. The comprehensive complication index: a novel continuous scale to measure surgical morbidity. *Ann Surg*. 2013; 258(1):1-7. DOI: [10.1097/SLA.0b013e318296c732](https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e318296c732).
32. Whittemore R., Knafl K. The integrative review: updated methodology. *Journal of Advanced Nursing*. 2005, 52(5), 546–553. DOI: [10.1111/j.1365-2648.2005.03621.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2648.2005.03621.x).
33. Proneth A, Zeman F, Schlitt HJ, Schnitzbauer AA. Is resection or transplantation the ideal treatment in patients with hepatocellular carcinoma in cirrhosis if both are possible? A systematic review and metaanalysis. In *Annals of Surgical Oncology*. 2014, Vol. 21, Issue 9, pp. 3096–3107. DOI: [10.1245/s10434-014-3808-1](https://doi.org/10.1245/s10434-014-3808-1).
34. Agüero F, Forner A, Manzardo C, Valdivieso A, Blanes M, Barcena R, et al. Human immunodeficiency virus infection does not worsen prognosis of liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2016, 63(2), 488–498. DOI: [10.1002/hep.28321](https://doi.org/10.1002/hep.28321).
35. Vibert E, Duclos-Vallée JC, Ghigna MR, Hoti E, Salloum C, Guettier C, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: The impact of human immunodeficiency virus infection. *Hepatology*. 2011, 53(2), 475–482. DOI: [10.1002/hep.24062](https://doi.org/10.1002/hep.24062).
36. Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V, et al, for the Multivirc Group. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. *Hepatology*. 1999, 30: 1054–58. DOI: [10.1002/hep.510300409](https://doi.org/10.1002/hep.510300409).
37. Pinato DJ, Pria AD, Sharma R, Bower M. Hepatocellular carcinoma: An evolving challenge in viral hepatitis and HIV coinfection. *AIDS*. 2017, Vol. 31, Issue 5, pp. 603–611. DOI: [10.1097/QAD.0000000000001422](https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000001422).

## 7. CONCLUSÃO

Ainda pairam grandes dúvidas quanto às melhores opções de tratamento com intenção curativa nos pacientes com Carcinoma Hepatocelular e infectados pelo HIV, principalmente naqueles em que mais de uma opção terapêutica pode ser utilizada. A grande virtude do presente trabalho é demonstrar claramente uma lacuna nessa área de interesse e a necessidade da realização de mais estudos sobre a temática, visto a implicação prática sobre a tomada de decisão de equipes que realizam tanto a ressecção quanto o transplante nos pacientes com CHC. À luz dos conhecimentos atuais, acreditamos que não se deve favorecer a realização do transplante hepático sobre as outras terapêuticas com potencial curativo, simplesmente por que não há evidências robustas para tal. Sugere-se, assim, que o tratamento dos pacientes com carcinoma hepatocelular e infectados com o HIV seja feito à semelhança do que é exposto pelos principais *guidelines* sobre o manejo do CHC.

## 8. ANEXOS

### ANEXO 1 – PUBLICAÇÃO DO AUTOR NA REVISTA *HPB* EM 2021.

<https://doi.org/10.1016/j.hpb.2019.10.014>

HPB

#### ORIGINAL ARTICLE

### Comparative analysis of outcomes after liver resection and liver transplantation for early stages hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients. An intention-to-treat analysis

Nicolas Golse<sup>1,2,3,4</sup>, Pablo Duarte<sup>1</sup>, Andrea Fontana<sup>1</sup>, Cristiane Bündchen<sup>5</sup>, Vincent Karam<sup>1</sup>, M.-A. Allard<sup>1,2,3,4</sup>, Gabriella Pittau<sup>1</sup>, Oriana Ciaccio<sup>1</sup>, J.-C. Duclos-Vallée<sup>1,2,3,4</sup>, A. Sa Cunha<sup>1,2,3,4</sup>, Denis Castaing<sup>1,2,3,4</sup>, Daniel Cherqui<sup>1,2,3,4</sup>, René Adam<sup>1,2,6,7</sup>, Didier Samuel<sup>1,2,3,4</sup> & Eric Vibert<sup>1,2,3,4</sup>

<sup>1</sup>Department of Surgery, Paul-Brousse Hospital, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Centre Hépatobiliaire, <sup>2</sup>DHU Hépatinov, <sup>3</sup>INSERM, Unit 1193, <sup>4</sup>Univ Paris-Sud, UMR-S 1193, <sup>5</sup>Federal University of Health Sciences, Porto Alegre, Brazil, <sup>6</sup>INSERM, Unit 985, and <sup>7</sup>Univ Paris-Sud, UMR-S 985, Villejuif, 94800, France

#### Abstract

**Background:** To address the results of resection for hepatocellular carcinoma (HCC) in human immunodeficiency virus (HIV)-carriers, and to compare them against survival after liver transplantation (LT).

**Methods:** All patients with HIV and HCC listed for LT (candidates = LTc+) or resection (LR+) between 2000 and 2017 in our centre were analysed and compared for overall survival (OS) and disease-free survival (DFS).

**Results:** The LTc + group (n = 43) presented with higher MELD scores and more advanced portal hypertension and HCC stages than LR + group (n = 15). One-, 3- and 5-year intention-to-treat survival rates were: 81%, 60% and 44%, versus 86%, 58% and 58% in the LTc+ and LR + groups, respectively (p = 0.746). Eleven LTc + patients dropped out. After LT, OS was 81%, 68% and 59% (no difference with LR + group; p = 0.844). There tended to be better DFS after LT, reaching 78%, 68% and 56% versus 53%, 33% and 33% in the LR + group (p = 0.062).

**Conclusion:** This was the largest series of resections for HCC in HIV + patients and the first intention-to-treat analysis. Although LT and resection do not always concern the same population, they enable equivalent survival. At the price of higher recurrence rate, resection could be integrated in the global armory of liver surgeons.

Received 1 June 2019; accepted 1 October 2019

#### Correspondence

Nicolas Golse, Centre Hépatobiliaire, Hôpital Paul Brousse, 12 Avenue Paul Vaillant Couturier 94804 Villejuif Cedex, France. E-mail: [nicolasgolse@me.com](mailto:nicolasgolse@me.com)

#### Introduction

The use of combined antiretroviral therapy has enabled improved control of the human immunodeficiency virus (HIV).<sup>1</sup> However, a higher risk of mortality of HIV/hepatitis C (HCV) co-infected patients persists because of extra-hepatic conditions.<sup>2</sup> Indeed, there is a close association between HIV, HCV and hepatitis B virus (HBV), and the presence of HIV used to shorten the time to the onset of fibrosis<sup>3</sup> so that liver transplantation (LT) is now a well validated indication in the event of end-stage liver disease (ESLD) in HIV + patients.<sup>4–6</sup> Nevertheless, the recent

introduction of new direct-acting antiviral agents (DAA) means that ESLD as a major indication for LT is diminishing in this co-infected population.<sup>7</sup>

Beyond the risk of ESLD, HIV + patients are exposed to the other complications of chronic liver disease and particularly hepatocellular carcinoma (HCC). Classically, there was an increased incidence of HCC among HIV carriers, with HCC being diagnosed at an advanced stage and involving more infiltrative-type lesions and portal vein thrombosis,<sup>8,9</sup> causing almost half of liver-related deaths.<sup>10</sup> The risk of HCC has been

reported as being seven-fold higher in HIV + patients than in the general population.<sup>11</sup> However, thanks to the better efficacy and safety of DAA and highly active antiretroviral therapy (HAART), recent studies in the literature have suggested that this higher risk of HCC in co-infected populations no longer exists.<sup>2,12</sup>

In HIV + patients, HCC may have a more aggressive course,<sup>13</sup> and little data has been published on resection in this setting. Conversely, the evolving role of LT for HCC in HIV + patients has been widely reported. Most teams initially contraindicated LT<sup>14,15</sup> because of theoretically poorer outcomes due to the progression of HIV and HCV.<sup>16</sup> More recently, numerous publications have demonstrated that LT is a safe procedure with outcomes comparable to those seen in the HIV- population,<sup>17–19</sup> so that LT is becoming a standard of care in HIV + patients.<sup>20,21</sup> However, the high incidence of drop-outs remains a frequent issue and, even if there is no consensual recommendation regarding the management of HCC in HIV + patients,<sup>22</sup> one might wonder whether resection could also be a valuable option in highly selected HIV + patients.

The aim of this study was therefore to consider the results of resection for HCC in HIV + patients in a single tertiary centre and to compare the outcomes under intention-to-treat with those who were listed for transplantation. Our specific aim was to determine whether in HIV + patients, BCLC stages 0-A HCC should be preferentially resected or transplanted.

## Patients and methods

### Study design and patients

The records of all patients with HIV and HCC listed for primary LT (liver transplant candidates = LTc+) or treated with liver resection (LR+) between January 2000 and December 2017 at the Centre Hepato-Biliaire, Paul Brousse Hospital (Villejuif, France) were evaluated retrospectively from our prospective database. Those listed for LT because of ESLD without HCC and those with incidental HCC (native liver) were not included in this analysis. The study population thus comprised 58 patients, of whom 32 were transplanted (LT+) and 15 were resected (LR+). The cut-off point for follow-up was June 2018.

The criteria used to indicate LT for HCC could be seen to change over the years: between 2000 and 2013, the Milan criteria were applied<sup>23</sup> but the AFP score was subsequently deployed.<sup>24</sup>

The diagnosis of HCC was based on preoperative imaging and tumour marker levels; if necessary, biopsies of liver nodules were performed.<sup>22,25</sup> Fibrosis was scored according to the METAVIR classification.<sup>26</sup>

Before listing for any type of treatment, all patients had received HAART and both virological and immunological characteristics had been evaluated.<sup>21</sup> HIV was staged according to the 1993 Centers for Disease Control and Prevention classification criteria.<sup>27</sup> In all patients, antiviral therapies were administered according to current practices.<sup>28,29</sup>

Before LT and during the waiting time on list, locoregional treatments for HCC were implemented if required: local

destruction using radiofrequency ablation (RFA), and/or trans-arterial chemoembolization (TACE). In the case of LT for an HCC recurrence after resection (performed during the study period in a curative intent), the patient was placed in the LR + group (intention-to-treat analysis).

The first part of the study included an intention-to-treat analysis that evaluated all patients as from the time of listing for transplant (LTc+) or resection (LR+). We specifically focused on patients who had initially been either transplantable or resectable using current criteria (AFP score  $\leq 2$ , Model for End-Stage Liver Disease [MELD]  $< 12$ , platelet level  $> 100.10^9/L$ , without macrovascular invasion, age  $< 70$ ), in order to compare the strategies in the event of BCLC stages 0-A HCC.

The second part compared survival rates in both groups (LT + vs LR+) as from treatment in terms of overall survival (OS), time-to-recurrence (TTR),<sup>30</sup> disease-free survival (DFS) and their predictors.

Following their discharge, transplanted patients visited our outpatient clinic every 2 weeks for the first 2 months, and then once every 3 months, undergoing systematic Doppler sonography and AFP assays. A CT-scan was performed in the event of a rising AFP level or lower arterial index resistances and/or abnormal hepatic test findings. Resected patients underwent an initial CT-scan at postoperative day (POD) 30 and then once every 3 or 4 months (+AFP assay) during the first 2 years. Biological and imaging follow-up was subsequently scheduled every six months.

### Statistical analysis

Continuous variables are described as medians and ranges, and categorical variables as a percentage. Categorical data were compared using the  $\chi^2$  test or Fisher's exact test, whereas continuous variables were compared using a T-test or the Mann–Whitney U test, as appropriate.

Survival was analysed using the Kaplan–Meier method, and the results were compared using the log-rank test. Overall survival was calculated from the date of inclusion or surgery until death or the last follow-up examination. DFS was defined as the period between surgery and the first postoperative recurrence or death. Baseline and tumour characteristics, as peri- and post-surgery variables, were assessed as predictors of outcome using Cox proportional hazards models. Variables associated with a P value  $< 0.10$  under univariate analysis were considered for multivariate analysis. The hazard ratio (HR) estimates and associated 95% confidence intervals (CI) were calculated, and a P-value  $\leq 0.05$  in the Cox model was considered to be statistically significant.

Intention-to-treat survival was calculated from the day of inclusion on the waiting list (LTc + group) or the indication of surgery (LR + group). Death was considered as postoperative mortality in the case of events occurring during hospitalisation for the first surgery, or before POD 90.

## Results

### General characteristics of HIV + patients in our centre

During the study period, 714 HIV + patients were evaluated, including 136 (19%) patients who suffered from HCC. Among these, 58 were listed for transplantation or resection and are described below while the 78 others were not candidates for surgery.

### Characteristics of LTc+ and LR + patients at diagnosis (Table 1)

Liver transplantation was indicated in 43 patients with HCC and resection was proposed to 15 others. Almost all the patients presented with controlled HIV infection. The LTc + group presented poorer general status, but a lower tumour burden with a lower median AFP score (not significant) and a lower “outside-Milan” frequency (5% vs 27%,  $p = 0.04$ ). The “extra-criteria” LTc + patients ( $n = 4$  according to the rules at that time) were nonetheless listed because of their Milan scores (before the era of AFP scores).

### Early course after listing

In the LTc + group, there were 11 (26%) drop-outs, with a median time before delisting of 159 days (range = 27–753 days). Among these patients, most were receiving RFA ( $n = 3$ ) and/or TACE ( $n = 9$ ) while waiting for LT. The principal reasons for

drop-outs were tumour progression with the occurrence of macrovascular invasion ( $n = 4$ ), extrahepatic metastasis ( $n = 3$ ), multiple liver nodules out of the transplant criteria ( $n = 2$ ) and death from sepsis ( $n = 1$ ) or unknown causes ( $n = 1$ ).

In the LT + group ( $n = 32$ ), treatments on the waiting list included surgical resection ( $n = 2$ ), RFA ( $n = 8$ ) or TACE ( $n = 19$ ). The median waiting time before LT was 126 days (range = 24–990 days).

The only differences highlighted among LTc + patients who dropped out versus those who did not were the initial AFP level (median: 37 [7–4000] vs 7 [2–1700],  $p = 0.01$ ), and the AFP score (median: 1 [0–3] vs 0 [0–4],  $p = 0.06$ ), higher in the drop-out group.

In the LR + group, all listed patients were resected (no progression before surgery), the median waiting time being 24 days (range = 9–75 days). Two resected patients developed a recurrence after resection in curative-intent and then underwent salvage transplantation.

Under intention-to-treat, the survival rates at 1, 3 and 5 years after listing were (Fig. 1) 81%, 60% and 44% versus 86%, 58% and 58% in the LTc+ and LR + groups, respectively ( $p = 0.75$ ).

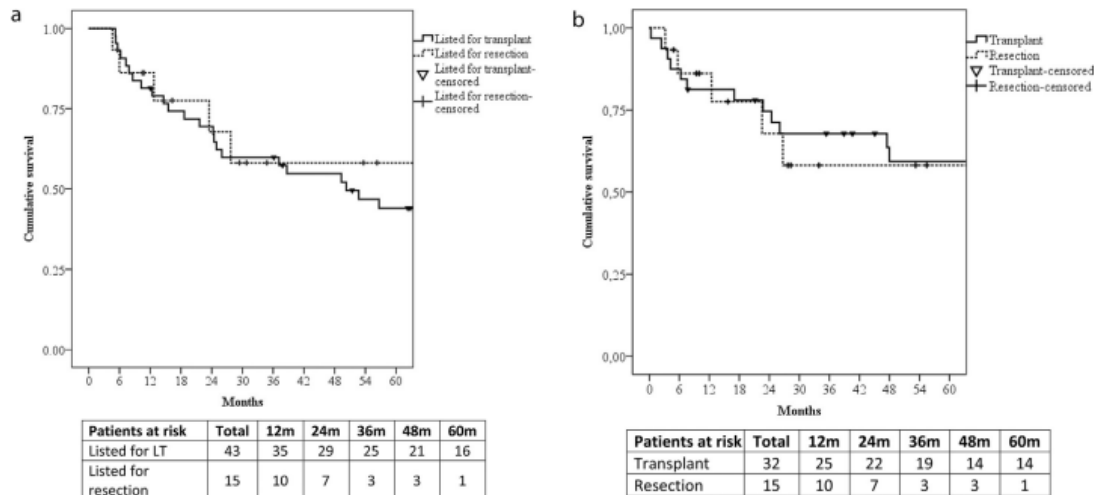
### Comparison of transplantable and resectable patients (intention-to-treat)

In order to compare the two strategies (transplantation vs resection) when both treatments were potentially applicable, we

**Table 1** Characteristics of HIV patients at diagnosis as potential candidates for liver transplantation versus liver resection

Characteristics	Listed for LT (LTc+) n = 43	Listed for resection (LR+) n = 15	p-value
Male gender, n (%)	33 (77)	4 (73)	1
Age, years	49 (36–62)	53 (38–71)	0.06
Diabetes, n (%)	9 (21)	2 (13)	0.71
BMI	22 (15–37)	21 (16–35)	0.72
HIV viral load detectable	0 (0)	3 (20)	0.02
HBV infection, n (%)	12 (28)	7 (47)	0.21
HCV infection, n (%)	35 (81)	13 (87)	1
HCV genotype 1 (%)	14 (40)	5 (38)	1
Alcohol consumption, n (%)	13 (30)	6 (40)	0.53
CD4 cell count (/mm <sup>3</sup> )	267 (50–840)	500 (50–950)	0.01
MELD score	12 (7–26)	8 (6–16)	0.0001
Child C, n (%)	6 (14)	0 (0)	0.32
Platelet count (10 <sup>9</sup> /L)	71 (15–252)	158 (57–239)	0.0003
Nodules, n	1 (1–3)	1 (1–1)	0.008
Max diameter, mm	20 (10–45)	28 (15–120)	0.05
AFP level, µg/L	11 (2–4000)	19 (2–1000)	0.52
AFP score (Duvoux)	0 (0–4)	1 (0–4)	0.22
AFP score >2, n (%)	4 (9)	4 (27)	0.18
Outside Milan criteria, (%)	2 (5)	4 (27)	0.04

Quantitative variables are expressed as medians and ranges.  
AFP: alpha-fetoprotein, BMI: body mass index.



**Figure 1** a: OS after listing for transplantation or resection ( $p = 0.75$ ), b: OS after transplantation or resection ( $p = 0.84$ )

analyzed the intention-to-treat OS to compare patients with transplantable and resectable HCC. We thus compared nine patients in the LTc + subgroup against nine patients in the LR + subgroup (See Fig. 3). There were no differences regarding epidemiological and virological features between the two groups, and particularly no difference relative to HBV or HCV co-infection. As expected, liver function was poorer in the transplant group, with a median MELD score of  $9.3 \pm 1.5$  vs  $7.8 \pm 1.5$  ( $p = 0.05$ ). There was no significant difference regarding platelet levels ( $p = 0.83$ ), AFP levels ( $p = 0.69$ ), the median number of lesions ( $p = 0.08$ ) and maximal HCC size ( $p = 0.45$ ). No post-operative deaths occurred after resection and only one after LT (cardiogenic shock at POD 70). The median OS values after listing in the transplant and resection subgroups were 66.8 months and 39.4 months, respectively. One-, 3- and 5- years survival rates were 89%, 78% and 67% vs 100%, 73% and 49% in the LTc+ and LR + groups, respectively ( $p = 0.82$ ).

#### Characteristics of patients at transplantation or resection (Table 2)

There were no statistically significant differences between the groups regarding epidemiological features. The most prevalent cause of cirrhosis was HCV, involved in 81% and 87% of LT+ and LR + cases, respectively. Among co-infected HIV/HCV patients, 15% and 38% of them had a history of co-infection with HBV in the LT+ and LR + groups, respectively ( $p = 0.13$ ), but only three patients (LR + group only) presented with a persistently positive HBV viral load at the time of surgery ( $p = 0.17$ ). Portal hypertension was more severe in the LT + group, as evidenced by the platelets count, lower in this group (68 [15–240] vs 158 [57–239],  $p = 0.001$ ).

HIV infection was better controlled in the LR + group, as reflected by higher levels of CD4 lymphocytes. Moreover, using the CDC classification, 50% of patients in group LT and 13% in group LR were classified as having AIDS-indicator conditions ( $p = 0.04$ ).

In the resected group, tumours were larger on preoperative imaging but all patients presented a single lesion, unlike the LT group where 11 patients (34%) had multiple lesions ( $p = 0.009$ ). In the resection group, tumours also displayed a more aggressive pattern; four of them (27%) were considered to have advanced tumours (BCLC C) because of macrovascular invasion. Twelve patients (80%) underwent minor hepatectomy (<3 segments).

#### Early postoperative outcomes in the LT+ and LR + groups (Table 2)

In the transplant cohort, major complications (Dindo-Clavien III-IV) were recorded in 12 recipients (37.5%). Two developed primary non-function and were re-transplanted, but died during the post-transplant period from multiple septic complications. A third recipient died at POD 10 due to massive abdominal haemorrhage and one patient died after discharge from hospital, at POD 70 days due to unexpected cardiogenic shock. The other eight patients developed one or more of the following complications: sepsis (pulmonary origin [ $n = 3$ ], acute appendicitis [ $n = 1$ ]), abdominal bleeding ( $n = 3$ ), acute renal failure ( $n = 3$ ) biliary leak ( $n = 1$ ), haemorrhagic shock ( $n = 1$ ), and pulmonary embolism ( $n = 1$ ).

In the resected group, three major postoperative complications occurred ( $n = 3$ ; 20%): two patients required an urgent exploratory laparotomy for bleeding and biliary leak, and another developed post-hepatectomy liver failure (grade C), which was treated medically. There were no postoperative death.

**Table 2** Perioperative and pathological data of transplanted and resected patients

Characteristics	LT+ (n = 32)	LR+ (n = 15)	p-value
<b>Preoperative data</b>			
Age, years	50.4 (36.6–64.8)	53.6 (37.9–71.9)	0.24
Male gender, n (%)	23 (71.9)	11 (69.2)	>0.99
Diabetes, n (%)	8 (25.0)	2 (13.3)	0.46
Alcohol consumption, n (%)	9 (28.1)	6 (40.0)	0.51
<b>Liver disease</b>			
HCV	22 (68.8)	8 (53.3)	0.36
HBV	5 (15.6)	2 (13.3)	
HCV + HBV	4 (12.5)	5 (33.3)	
Other	1 (3.1)	0 (0.0)	
HCV viral load (undetectable $\leq 1.6$ log 10/ml)	11 (42.36)	8 (61.5)	0.43
Presence of HCV SVR, n (%)	14 (53.8)	10 (76.9)	0.29
<b>Prior treatment</b>			
Surgery or RFA	11 (34.4)	3 (20.0)	
TACE	14 (43.8)	4 (26.7)	0.09
None	7 (21.9)	8 (53.3)	
MELD score, median (Min–Max)	14.0 (7.0–40.0)	8.0 (6.0–16.0)	<0.001
HCC within Milan criteria, n (%)	30 (93.8)	11 (73.3)	0.07
Child-Pugh A/B/C, n (%)	15 (46.9)/11 (34.4)/6 (18.8)	13 (86.7)/2 (13.3)/0	0.03
AFP score, median (Min–Max)	0.0 (0.0–4.0)	1.0 (0.0–4.0)	0.15
AFP level, $\mu\text{g/L}$ , median (Min–Max)	7.5 (1–1772)	19.2 (2.3–1000)	0.16
Undetectable HIV ( $\leq 1.6$ log 10/ml), n (%)	31 (96.9)	12 (80.0)	0.09
CD4 count, median (Min–Max)	292 (54–840)	500 (231–950)	0.003
BCLC stage 0/A/B/C, n (%)	1 (3.1)/29 (90.6)/2 (6.3)/0	2 (13.3)/9 (60.0)/0/4 (26.7)	0.006
Number of lesions at imaging, median (Min–Max)	1 (1–3)	1 (1–1)	0.01
Lesion size at imaging (max diameter, cm), median (Min–Max)	1.9 (1.0–7.0)	2.8 (1.5–12.0)	0.02
Treatment before 2014, n (%)	24 (75.0)	8 (53.3)	0.18
<b>Intraoperative data</b>			
Surgery time (min), median (Min–Max)	623.5 (258–843)	304.5 (181–480)	<0.001
Bleeding (L), median (Min–Max)	3 (1–14)	0.3 (0.15–1.6)	<0.001
Blood transfusion, n (%)	26 (81.3)	3 (20.0)	<0.001
Complications Dindo-Clavien $\geq$ III, n (%)	12 (37.5)	3 (20.0)	0.32
CCI, median (Min–Max)	30.8 (0–100)	8.7 (0–52)	0.004
Hospital stay (days), median (Min–Max)	28.5 (9–189)	9.0 (5–36)	<0.001
Postop. Mortality, n (%)	4 (12.5)	0	0.38
<b>Pathological analysis</b>			
Number of tumor nodules, median (Min–Max)	1.0 (1–21.0)	1.0 (1.0–2.0)	0.02
Single tumor nodule, n (%)	19 (59.4)	14 (93.3)	0.02
Max diameter (cm), median (Min–Max)	2.0 (1.0–6.0)	2.5 (1.5–11.0)	0.09
Cirrhosis (fibrosis F4), n (%)	27 (84.4)	13 (86.7)	1.00
Microvascular invasion <sup>a</sup> , n (%)	10/25 (40)	12 (80)	0.03
Macrovascular invasion <sup>a</sup> , n (%)	2 (8.0)	4 (26.7)	0.25
Differentiation grade 3–4 <sup>a</sup> , n (%)	13/25 (52)	11 (73.3)	0.32
Presence of satellite lesions <sup>a</sup> , n (%)	4/25 (16)	6 (40)	0.06
Encapsulation <sup>a</sup> , n (%)	12/25 (48)	6 (40)	0.87

AFP: alpha-fetoprotein, AIDS: acquired immunodeficiency syndrome, CCI: Comprehensive Complication Index RFA: radiofrequency ablation, SVR: sustained virological response, TACE: transarterial chemoembolization. <sup>a</sup> In patients presenting total tumor necrosis (n = 7 in LT group), microvascular invasion, histological grading, satellite lesions and capsulation could not be evaluated.

Overall survival at six months reached 87.5% (four deaths) and 86% (two deaths) in the LT+ and LR + groups, respectively.

### Recurrence and survival after transplantation or resection (Figs. 1 and 2, Table 3)

The median follow-up after LT and resection was 45 [0–135] months and 22 [3–77] months, respectively. LR + patients developed a higher recurrence rate than transplanted patients ( $n = 8$ , 53% vs  $n = 5$ , 16%;  $p = 0.02$ ), and earlier recurrence (4.2 months [2.3–32.4 months] vs 11.7 months [3.1–46.1 months],  $p = 0.62$ ). The OS at 1, 3 and 5 years reached 81%, 68% and 59% in the LT + group versus 86%, 58% and 58% in the LR + group ( $p = 0.84$ ). There was a trend towards longer DFS in the LT + group as this reached 78%, 68% and 56% at 1, 3 and 5 years, versus 53%, 33% and 33% in the LR + group ( $p = 0.06$ ). The mean time-to-recurrence was significantly shorter in the resected group (35 months vs 112 months,  $p = 0.001$ ).

In the LT + group, there were three (60%) initial extrahepatic recurrences, one (20%) intra-hepatic recurrence only, and one (20%) both intra and extrahepatic localisation. The median survival after recurrence was 5.2 months and none of these patients were alive at the last follow-up. One recipient received RFA for post-LT recurrence.

At the end of follow-up, 17 patients (53%) in the LT + group were alive without a recurrence and 15 recipients died (47%). Three of them clearly died from liver-associated complications (cirrhosis after reinfection from HCV, fibrosing cholestatic hepatitis, severe rejection after treatment with INF-based therapy for HCV reinfection).

All eight recurrences in the LR + group were solely intra-hepatic. Two patients were managed with a combination of

TACE and salvage LT, and they were still alive (without a recurrence) 12 and 20 months later. One patient underwent a repeat resection and died from a recurrence after 17 months. Other patients received TACE ( $n = 4$ ) and best supportive care ( $n = 1$ ). The median survival after a recurrence was 8.3 months. At the last follow-up, 10 patients (67%) in the LR + group were alive, six without disease and four with a recurrence; four patients died after a recurrence and one died from liver failure (after discharge).

In the LT + group, mean survival was better in recipients who achieved SVR compared to those who did not, at respectively 123 and 36 months ( $p < 0.001$ ). In the LR + group, there was no difference between groups as a function of SVR status (mean OS: 53 months if SVR + vs 28 months if SVR-;  $p = 0.74$ ).

## Discussion

### Statement of principal findings

This study reports on the largest cohort of HIV-carrier patients resected for HCC ( $n = 15$ ). We observed that hepatectomy for HCC procured the same OS as LT for HCC in HIV + patients, when either inclusion at surgery or at diagnosis were considered. However, we observed a longer TTR survival in the LT + group that could partly be explained by the more advanced stage of HCC in the LR + group.

Even in the subgroup of patients who were potentially transplantable and resectable at diagnosis, the two strategies did not differ in terms of OS ( $p = 0.82$ ).

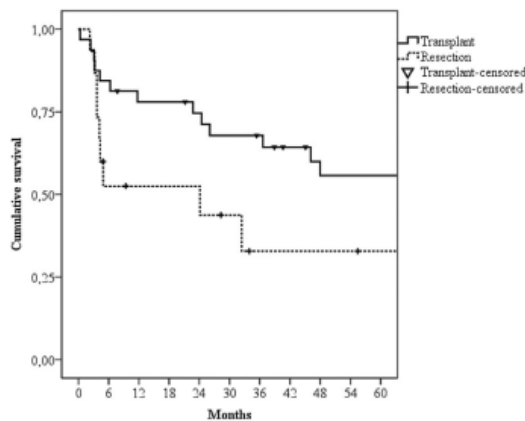
Our aim was not to demonstrate the superiority of a strategy, but rather to highlight the feasibility and reliability of hepatectomy in this context. Obviously, the LTc+ and LR + groups were not strictly comparable, and only a few LTc + patients could initially have been resected (9/43; 21%).

As previously reported, we confirm the high rate of drop-outs among LT candidates (11/43; 26%).<sup>17,19</sup> Interestingly, two patients who dropped-out had been resectable at diagnosis. We also confirmed the negative impact of high AFP level at diagnosis, as a predictor of a higher risk of drop-out.

### Strengths and weaknesses of the study

The main strength of this study was its sample size which, though limited, is the largest cohort of hepatic resections to have been reported in this setting. This series also reflects current management in a western, tertiary high-volume centre (>150 LT/year) with particular easy access to HAART and DAA. Indeed, most studies available in the literature reported "historical" series without DAA and their transposition to current practices remains limited. Finally, the intention-to-treat design, completing the post-treatment analysis, strengthened the clinical relevance of the study.

The study was however affected by a series of limitations. The most important was its retrospective design which reduced the scope of its conclusions because of potential bias. Finally, the



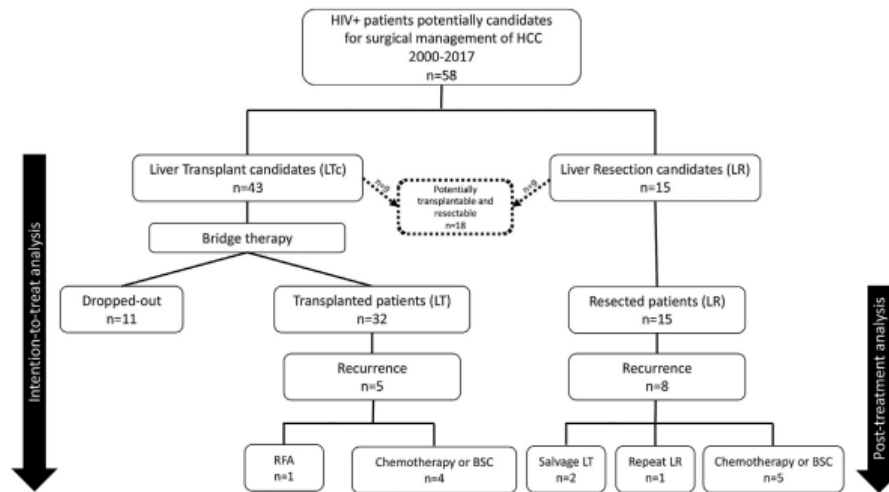
Patients at risk	Total	12m	24m	36m	48m	60m
Transplant	32	24	22	19	13	13
Resection	15	6	6	2	2	1

Figure 2 DFS after transplantation or resection ( $p = 0.06$ )

**Table 3** Prognostic factors associated with overall and disease-free survivals under univariate and multivariate analysis (transplanted and resected patients)

Variable	HR (95%CI)	Univariate <i>p</i> -value	HR (95%CI)	Multivariate <i>p</i> -value
<b>Overall survival</b>				
Treatment				
Transplant	1	0.84	–	–
Resection	1.111 (0.39–3.18)			
AFP score	1.31 (0.99–1.75)	0.06	–	–
Blood transfusion	3.52 (1.03–12.05)	0.04	–	–
Complications $\geq$ III DC	3.05 (1.27–7.35)	0.01	–	–
CD4 level	1 (0.99–1.00)	0.75		
SVR for HCV	0.14 (0.04–0.44)	0.001	0.08 (0.02–0.32)	<0.001
Tumour Size				
$\leq$ 3 cm	1			
>3 cm	2.90 (1.13–7.48)	0.03	–	–
Edmonson Grade				
G1–G2	1			
G3–G4	2.83 (0.91–8.78)	0.07	–	–
Milan Criteria				
No	1		1	
Yes	0.33 (0.11–1.04)	0.05	0.18 (0.03–1.00)	0.05
Macrovascular Invasion	17.70 (4.02–77.87)	<0.001	33.61 (3.61–313.28)	0.002
CCI score	1.03 (1.01–1.05)	0.001	1.03 (1.00–1.06)	0.01
Recurrence	3.68 (1.43–9.45)	0.007	–	–
<b>Disease-free survival</b>				
Treatment				
Transplant	1			
Resection	2.34 (0.94–5.28)	0.07	–	–
Tumour Size				
$\leq$ 3 cm	1			
>3 cm	3.10 (1.32–7.26)	0.01	–	–
Complications $\geq$ III DC	2.63 (1.17–5.88)	0.02	–	–
CD4 level	1.001 (0.99–1.00)	0.41		
HIV Viral Load				
Undetectable	1			
Detectable	3.52 (1.17–10.58)	0.02	–	–
Histological Grading				
G1–G2	1			
G3–G4	2.96 (1.07–8.18)	0.04	–	–
Macrovascular Invasion	22.02 (5.26–92.23)	<0.001	46.32 (6.96–308.46)	<0.001
SVR for HCV	0.19 (0.07–0.49)	0.001	0.17 (0.06–0.49)	<0.001
AFP Score	1.32 (1.02–1.70)	0.03	–	–
CCI score	1.02 (1.00–1.03)	0.02	–	–

CCI: Comprehensive Complication Index; DC: Dindo Clavien; SVR: sustained virologic response.



**Figure 3** Flow-chart of the study

short follow-up period in the LR + group prevented us from drawing definitive conclusions regarding long-term events in this group.

One important remark is that 75% of our transplanted cohort was managed before the era of new anti-HCV therapies. Although not statistically significant, the resected cohort was more recent. This is of great importance because it has now been clearly demonstrated that new DAA display considerable efficacy after LT, with high SVR rates and excellent tolerability,<sup>31,32</sup> without causing a negative impact on the incidence of *de novo* HCC (as was initially suspected).<sup>33–35</sup> These good results have been confirmed in a recent multicentric study in HCV/HIV-coinfected patients.<sup>36</sup> Using these drugs, we could expect even better long-term survival rates for HIV/HCV co-infected recipients than those demonstrated by our present series, and a comparison of survival versus resected patients could become more clearly in favour of LT.

#### Interpretation with reference to other studies

Rightly, the place for LT in HIV + patients is now well established in a context of either ESLD or HCC. However, due to recent rises in the incidence of HCC in these patients and the shortage of liver grafts, alternatives to LT are now needed to avoid unacceptable waiting on the list or even higher rates of drop-outs.<sup>37</sup>

Despite its consensual acceptance, LT for HCC in HIV-carriers raises many questions. First, Miro et al. recently updated the data, showing that survival in HCV/HIV co-infected patients was poorer than in HCV mono-infected patients (no long-term effects of DAA were reported) because of more aggressive HCV recurrences leading to graft loss and death (5-year survival: 50–55%).<sup>21</sup> In most series, as in ours, almost all HIV + LT candidates are HCV-carriers so their expected survival is not as good

as in the HIV- population. In the present series, 5-year survival in the LTc + group under intention-to-treat only reached 44%.

Moreover, LT is a difficult procedure in this setting, as confirmed by intra- and post-operative data revealing more complex interventions than resections. After LT, there is also a high risk of opportunistic infections in HIV + recipients. In a recent French series that included patients in whom adapted preventive measures had been implemented (vaccination, antibacterial/antiviral/antifungal prophylaxis), Teicher et al. reported up to 7% of post-LT deaths related to infection, and a MELD score >17 was associated with a 2-fold higher risk of developing infectious complications.<sup>38</sup>

On the other hand, the role of liver resection in HIV + patients needed to be specified because very few reports are available. To the best of our knowledge, only eight papers have been published on resection in HIV + patients (36 cases; median number of cases/report = 3).<sup>14,39–45</sup> Regarding the two largest cohorts published by Berretta et al. (n = 13)<sup>41</sup> and Yopp et al. (n = 7),<sup>45</sup> they did not provide any data on the resection subgroup. D'Amico et al. detailed tumour characteristics (n = 6): they resected more advanced tumours than our group (mean size: 4.45 cm; mean preoperative AFP level: 117 ng/ml), which explains why their observed OS was lower than ours (1-, 3-, 5-year OS: 100%, 50%, 33%, respectively).<sup>40</sup>

More interesting is a comparison of our results in the LR + group with data published in HIV- populations. Our 1-, 3- and 5-year OS and DFS rates after resection were 86%/58%/58% and 53%/33%/33%, respectively. In HCV + HIV- populations, Hanazaki et al. reported 3- and 5-year OS of 63% and 52%, and DFS of 33% and 20%, rates that were lower than ours.<sup>46</sup> Yeh et al. found 1-, 3-, and 5-year OS rates of 63%, 42%, and 32%, and their DFS were 51%, 34%, and 27%, once again lower than

ours.<sup>47</sup> These results, showing no additional mortality in HIV-infected patients, justify the place of HCC resection in HIV + patients with results that are (at least) equivalent to those obtained in the general population.

Finally, although it is now accepted that LT can offer several advantages over resection under an intention-to-treat analysis in the general population,<sup>48,49</sup> we probably need to apply the same decisional algorithm in both HIV+ and HIV- patients, in view of current graft shortages and the immediate availability of resection.

## Conclusion

Liver transplantation and liver resection in HIV + carriers procure comparable DFS and OS rates, either under intention-to-treat or after treatment, but targeting different populations. Indeed, in our study, the two groups differed quite markedly, with LTc + patients displaying a more impaired liver function while LR + patients were suffering from more advanced HCC. However, in rare situations when both treatments are potentially feasible at diagnosis, there is no clear argument in favour of LT because the DFS benefit seems to be counterbalanced by a higher drop-out rate. Whichever strategy is chosen, it should perhaps only be proposed to selected young patients, particularly those with a controlled viral load through the use of HAART and DAA in the event of HCV co-infection, and to ensure a strict monitoring after treatment.

## Author's contribution

Nicolas Golse: writing paper, design and data collection manager.

Pablo Duarte: data collection.

Andrea Fontana: data collection.

Cristiane Bündchen: data collection and statistical analysis.

Vincent Karam: data manager.

Marc-Antoine Allard: data collection

Gabriella Pittau: performed surgeries, study supervision.

Oriana Ciaccio: performed surgeries, study supervision.

Jean-Charles Duclos-Vallee: manuscript correction, hepatologist supervisor.

Antonio Sa Cunha: performed surgeries, study supervision.

Denis Castaing: performed surgeries, study supervision.

Daniel Cherqui: performed surgeries, study supervision.

René Adam: performed surgeries, study supervision.

Didier Samuel: manuscript correction, hepatologist supervisor.

Eric Vibert: performed surgeries, study supervision, manuscript correction.

## Conflicts of interest

The authors of this manuscript have no conflicts of interest to disclose.

## References

- Samji H, Cescon A, Hogg RS, Modur SP, Althoff KN, Buchacz K *et al.* (2013) Closing the gap: increases in life expectancy among treated HIV-positive individuals in the United States and Canada. *PLoS One* 8(12) e81355. Okulicz JF, editor, Public Library of Science.
- Salmon-Céron D, Nahon P, Layese R, Bourcier V, Sogni P, Bani-Sadr F *et al.* (2018 Dec 19) HIV/HCV co-infected cirrhotic patients are no longer at higher risk for HCC or end-stage liver disease as compared to HCV mono-infected patients. *Hepatology*, 1–25. John Wiley & Sons, Ltd.
- Massard J, Ratziu V, Thabut D, Moussalli J, Lebray P, Benhamou Y *et al.* (2006) Natural history and predictors of disease severity in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 44(Suppl. 1):S19–S24.
- Duclos-Vallée J-C, Feray C, Sebag M, Teicher E, Roque-Afonso A-M, Roche B *et al.* (2008 Feb) Survival and recurrence of hepatitis C after liver transplantation in patients coinfecting with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus. *Hepatology* 47:407–417.
- Tateo M, Roque-Afonso A-M, Antonini TM, Medja F, Lombes A, Jarrel C *et al.* (2009 Jun 1) Long-term follow-up of liver transplanted HIV/hepatitis B virus coinfecting patients: perfect control of hepatitis B virus replication and absence of mitochondrial toxicity. *AIDS* 23: 1069–1076.
- Terrault NA, Berenguer M, Strasser SI, Gadano A, Lilly L, Samuel D *et al.* (2017) *International liver transplantation society consensus statement on hepatitis C management in liver transplant recipients*, pp. 956–967.
- Gadiparthi C, Cholanikeri G, Perumpall BJ, Yoo ER, Satapathy SK, Nair S *et al.* (2018 Jan 21) Use of direct-acting antiviral agents in hepatitis C virus-infected liver transplant candidates. *World J Gastroenterol* 24:315–322.
- Lewin M, Gelu-Simeon M, Ostos M, Boufassa F, Sobesky R, Teicher E *et al.* (2015 Nov) Imaging features and prognosis of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis who are coinfecting with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus. *Radiology* 277:443–453.
- Gelu-Simeon M, Lewin M, Ostos M, Bayan T, Beso Delgado M, Teicher E *et al.* (2019 Jan) Prognostic factors of survival in HIV/HCV co-infected patients with hepatocellular carcinoma: the CARCINOVC Cohort. *Liver Int* 39:136–146.
- Rosenthal E, Roussillon C, Salmon-Céron D, Georget A, Hénard S, Huleux T *et al.* (2015 Apr) Liver-related deaths in HIV-infected patients between 1995 and 2010 in France: the Mortavic 2010 study in collaboration with the Agence Nationale de Recherche sur le SIDA (ANRS) EN 20 Mortalité 2010 survey. *HIV Med* 16(4):230–239. John Wiley & Sons, Ltd.
- Berretta M, Martelliotta F, Di Francia R, Spina M, Vaccher E, Balestreri L *et al.* (2015 Oct) Clinical presentation and outcome of non-AIDS defining cancers, in HIV-infected patients in the ART-era: the Italian Cooperative Group on AIDS and tumors activity. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 19: 3619–3634.
- Vaziri A, Gimson A, Agarwal K, Aldersley M, Bathgate A, MacDonald D *et al.* (2019) Liver transplant listing for hepatitis C-associated cirrhosis and hepatocellular carcinoma has fallen in the United Kingdom since the introduction of direct-acting antiviral therapy. *J Viral Hepat* 26: 231–235. John Wiley & Sons, Ltd. (10.1111).
- Bourcier V, Winnock M, Ait Ahmed M, Sogni P, Pambrun E, Poizot-Martin I *et al.* (2012 Jun) Primary liver cancer is more aggressive in HIV-HCV coinfection than in HCV infection. A prospective study (ANRS CO13 Hepaviv and CO12 Cirvir). *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 36:214–221.
- Puoti M, Bruno R, Soriano V, Donato F, Gaeta GB, Quinzan GP *et al.* (2004 Nov 19) Hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients: epidemiological features, clinical presentation and outcome. *AIDS* 18: 2285–2293.
- García-Samaniego J, Rodríguez M, Berenguer J, Rodríguez-Rosado R, Carbó J, Asensi V *et al.* (2001 Jan) Hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterology* 96(1):179–183. Nature Publishing Group.

16. Di Benedetto F, De Ruvo N, Berretta M, MASETTI M, Montalti R, Di Sandro S *et al.* (2008 Apr) Hepatocellular carcinoma in HIV patients treated by liver transplantation. *Eur J Surg Oncol* 34:422–427.
17. Vibert E, Duclos-Vallée J-C, Ghigna M-R, Hoti E, Salloum C, Guettier C *et al.* (2011 Feb) Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: the impact of human immunodeficiency virus infection. *Hepatology* 53: 475–482.
18. Agüero F, Fomer A, Manzardo C, Valdivieso A, Blanes M, Bárcena R *et al.* (2016 Feb) Human immunodeficiency virus infection does not worsen prognosis of liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 63:488–498.
19. Di Benedetto F, Tarantino G, Ercolani G, Baccarani U, Montalti R, De Ruvo N *et al.* (2013) Multicenter Italian experience in liver transplantation for hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients. *The Oncologist* 18:592–599.
20. Baccarani U, Righi E, Adani GL, Lorenzin D, Pasqualucci A, Bassetti M *et al.* (2014 May 14) Pros and cons of liver transplantation in human immunodeficiency virus infected recipients. *World J Gastroenterol* 20: 5353–5362.
21. Miro JM, Stock P, Teicher E, Duclos-Vallée J-C, Terrault N, Rimola A. (2015 Mar) Outcome and management of HCV/HIV coinfection pre- and post-liver transplantation. A 2015 update. *J Hepatol* 62:701–711.
22. European association for the study of the liver., European association for the study of the liver. EASL clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 69, (2018 Jul):182–236.
23. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F *et al.* (1996 Mar 14) Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 334: 693–699.
24. Duvoux C, Roudot-Thoraval F, Decaens T, Pessione F, Badran H, Piardi T *et al.* (2012 Oct) Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a model including  $\alpha$ -fetoprotein improves the performance of Milan criteria. *Gastroenterology* 143:986–994. e3–quize14–5.
25. European Association for the Study of the Liver, European Organisation for Research and Treatment of Cancer. (2012) EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 56:908–943.
26. Bedossa P, Poinard T. (1996 Aug) An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology* 24:289–293.
27. From the Centers for Disease Control and Prevention. (1993 Feb 10) 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *JAMA* 269:729–730.
28. Coilly A, Roche B, Duclos-Vallée J-C, Samuel D. (2016 Oct) Optimum timing of treatment for hepatitis C infection relative to liver transplantation. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 1:165–172.
29. Shaffer AA, Durand CM. (2018 Mar) Solid organ transplantation for HIV-infected individuals. *Curr treat options infect dis* 10(1):107–120. Springer US.
30. Llovet JM, Di Bisceglie AM, Bruix J, Kramer BS, Lencioni R, Zhu AX *et al.* (2008 May 21) Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 100:698–711.
31. Antonini TM, Coilly A, Rossignol E, Fougereou-Leurent C, Dumortier J, Leroy V *et al.* (2018 Jan) Sofosbuvir-based regimens in HIV/HCV coinfecting patients after liver transplantation: results from the ANRS CO23 CUPILT study. *Transplantation* 102:119–126.
32. Antonini TM, Furlan V, Teicher E, Haïm-Boukoba S, Sebah M, Coilly A *et al.* (2015 Jan 2) Therapy with boceprevir or telaprevir in HIV/hepatitis C virus co-infected patients to treat recurrence of hepatitis C virus infection after liver transplantation. *AIDS* 29:53–58.
33. Nahon P, Layese R, Bourcier V, Cagnot C, Marcellin P, de Ledinghen V *et al.* (2018 Nov) Incidence of hepatocellular carcinoma after direct antiviral therapy for HCV in patients with cirrhosis included in surveillance programs. *Gastroenterology* 155:1436–1450.
34. Nishibatake Kinoshita M, Minami T, Tateishi R, Wake T, Nakagomi R, Fujiwara N *et al.* (2019 Jan) Impact of direct-acting antivirals on early recurrence of HCV-related HCC: comparison with interferon-based therapy. *J Hepatol* 70:78–86.
35. Waziry R, Hajarizadeh B, Grebely J, Amin J, Law M, Danta M *et al.* (2017 Dec) Hepatocellular carcinoma risk following direct-acting antiviral HCV therapy: a systematic review, meta-analyses, and meta-regression. *J Hepatol* 67:1204–1212.
36. Manzardo C, Londoño MC, Castells L, Testillano M, Luis Montero J, Peñafiel J *et al.* (2018 Oct) Direct-acting antivirals are effective and safe in HCV/HIV-coinfecting liver transplant recipients who experience recurrence of hepatitis C: a prospective nationwide cohort study. *Am J Transplant* 18:2513–2522.
37. Pinato DJ, Dalla Pria A, Sharma R, Bower M. (2017 Mar 13) Hepatocellular carcinoma: an evolving challenge in viral hepatitis and HIV coinfection. *AIDS* 31:603–611.
38. Teicher E, Boufassa F, Vittecoq D, Antonini TM, Tateo MG, Coilly A *et al.* (2015 Oct) Infectious complications after liver transplantation in human immunodeficiency virus-infected recipients. *Transpl Infect Dis* 17: 662–670.
39. Bräu N, Fox RK, Xiao P, Marks K, Naqvi Z, Taylor LE *et al.* (2007 Oct) Presentation and outcome of hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients: a U.S.-Canadian multicenter study. *J Hepatol* 47:527–537.
40. D'Amico G, Tarantino G, Ballarin R, Serra V, Pecchi AR, Guaraldi G *et al.* (2015 Apr 2) Liver Resection for HCC in HIV-infected patients: a single center experience. *WCRJ* 2:e490.1–e490.6.
41. Berretta M, Garlassi E, Cacopardo B, Cappellani A, Guaraldi G, Cocchi S *et al.* (2011) Hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients: check early, treat hard. *The Oncologist* 16:1258–1269.
42. Lim C, Goutte N, Gervais A, Vuillierme M-P, Valia DC, Degos F *et al.* (2012 Dec 15) Standardized care management ensures similar survival rates in HIV-positive and HIV-negative patients with hepatocellular carcinoma. *J Acquir Immune Defic Syndr* 61:581–587.
43. Narushima Y, Ishiyama S, Kawashima K, Shimamura H, Yamaki T, Yamauchi H. (2004) Operated hepatocellular carcinoma in two HIV- and HCV-positive hemophilic patients. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 11: 207–210.
44. Ettore GM, Vennarecci G, Boschetto A, Giovannelli L, Antonini M, Carboni F *et al.* (2003 Dec) Resection and transplantation: evaluation of surgical perspectives in HIV positive patients affected by end-stage liver disease. *J Exp Clin Cancer Res* 22(Suppl. 4):167–169.
45. Yopp AC, Subramanian M, Jain MK, Mansour JC, Schwarz RE, Balch GC *et al.* (2012 Nov) Presentation, treatment, and clinical outcomes of patients with hepatocellular carcinoma, with and without human immunodeficiency virus infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 10: 1284–1290.
46. Hanazaki K, Kajikawa S, Shimozawa N, Shimada K, Hiraguri M, Koide N *et al.* (2001 Apr) Hepatic resection for large hepatocellular carcinoma. *Am J Surg* 181:347–353.

- 
- 47.** Yeh C-N, Chen M-F, Lee W-C, Jeng L-B. (2002 Dec) Prognostic factors of hepatic resection for hepatocellular carcinoma with cirrhosis: univariate and multivariate analysis. *J Surg Oncol* 81: 195–202.
- 48.** Menahem B, Lubrano J, Duvoux C, Mulliri A, Alves A, Costentin C *et al.* (2017 Jun) Liver transplantation versus liver resection for hepatocellular carcinoma in intention to treat: an attempt to perform an ideal meta-analysis. *Liver Transpl* 23:836–844.
- 49.** Adam R, Bhangui P, Vibert E, Azoulay D, Pelletier G, Duclos-Vallée J-C *et al.* (2012 Dec) Resection or transplantation for early hepatocellular carcinoma in a cirrhotic liver: does size define the best oncological strategy? *Ann Surg* 256:883–891.

## ANEXO 2 – GUIDELINES PARA AUTORES NA FORMULAÇÃO DE REVISÕES

***Review Article***  
***Manuscript Title***

First Name(s) Surname<sup>a</sup>, First Name(s) Surname<sup>a</sup>, First Name(s) Surname<sup>b</sup>, First Name(s) Surname<sup>c</sup>,  
First Name(s) Surname<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Department, Institute/University/Hospital, City, (State,) Country

<sup>b</sup> Department, Institute/University/Hospital, City, (State,) Country

<sup>c</sup> Department, Institute/University/Hospital, City, (State,) Country

Short Title: to be used as running head

Corresponding Author:

Full name

Department

Institute/University/Hospital

Street Name & Number

City, State, Postal code, Country

Tel:

E-mail:

Number of Tables: Please indicate the number of tables submitted.

Number of Figures: Please indicate the number of figures submitted.

Word count: Please indicate the word count including Abstract and body text. This is not to include the title page, reference list or figure legends.

Keywords: Please provide 3–5 keywords highlighting the most important points of your paper.

**Abstract**

The Abstract should summarize the main points and reflect the content of the article. It should be written in a clear and concise way and be structured using the following subheadings: Background, Summary, and Key Messages. Abbreviations used in the main text may be introduced and used. Use neither bibliographic references nor references to figures or tables in the Abstract.

Please refer to the Author Guidelines for more information about the maximum accepted word count of the Abstract in your chosen journal. Where no specific word count is provided, an abstract of between 200-400 words is permitted.

**Introduction**

**Main Text**

**Conclusion**

## Statements

All papers must contain the following statements after the main body of the text and before the reference list:

### Acknowledgement (optional)

In the Acknowledgement section, authors must include individuals and organizations that have made substantive contributions to the research or the manuscript. An exception is where funding was provided, which should be included in Funding Sources. Please refer to the Guidelines issued by the [ICMJE](#) to determine non-author contributors that should be included in the Acknowledgement section.

### Conflict of Interest Statement

Authors are required to disclose any possible conflicts of interest. All forms of support and financial involvement (e.g. employment, consultancies, honoraria, stock ownership and options, expert testimony, grants or patents received or pending, royalties) which took place in the previous three years should be listed, regardless of their potential relevance to the paper. Also the nonfinancial relationships (personal, political, or professional) that may potentially influence the writing of the manuscript should be declared. If there is no conflict of interest, please state: "The authors have no conflicts of interest to declare."

### Funding Sources

Authors must give full details about the funding of any research relevant to their study, including sponsor names and explanations of the roles of these sources in the preparation of data or the manuscript.

### Author Contributions

In the Author Contributions section, a short statement detailing the contributions of each person named as an author should be included. Contributors to the paper who do not fulfil the [ICMJE Criteria for Authorship](#) should be credited in the Acknowledgement section.

If an author is removed from or added to the listed authors after submission, an explanation and a signed statement of agreement confirming the requested change are required from all the initially listed authors and from the author to be removed or added.

## References [Numerical]

References in the text should be identified using Arabic numerals [in square brackets].

References should be listed using the Vancouver style. The reference list should include only those publications which are cited in the text, arranged numerically in the order in which they are cited. Please number the reference list as shown below (i.e., without using full stops, brackets, etc.). The authors' surnames should be followed by their initials with no punctuation other than a comma to separate individual authors. A maximum of 6 authors should be listed (followed by "et al." if there are more than 6 authors). Material submitted for publication but not yet accepted should be referred to as "unpublished data" and should not be included in the reference list. More information on good referencing practice, as well as further examples, can be found in [The National Library of Medicine Style Guide for Authors](#).

### Examples

#### Papers published in journals:

1 Sawant KV, Xu R, Cox R, Hawkins H, Sbrana E, Kolli D, et al. Chemokine CXCL1-mediated neutrophil trafficking in the lung: role of CXCR2 activation. *J Innate Immun*. 2015 Jul;6(7):647–58.

(Journal names should be abbreviated according to the Index Medicus.)

#### Papers published only with DOI number:

2 Chen C, Hu Z. ApoE polymorphisms and the risk of different subtypes of stroke in the Chinese population: a comprehensive meta-analysis. *Cerebrovasc Dis*. DOI: 10.1159/000442678.

#### Monographs:

3 Matthews DE, Farewell VT. *Using and understanding medical statistics*. 5th ed, revised. Basel: Karger; 2015.

#### Edited Books:

4 Cohen SR, Gardner TW. Diabetic retinopathy and diabetic macular edema. In: Nguyen QD, Rodrigues EB, Farah ME, Mieler WF, Do DV, editors. *Retinal pharmacotherapeutics*. *Dev Ophthalmol*. Basel: Karger; 2016. Vol. 55; p. 137–46.

#### Websites:

5 Karger Publishers [Internet]. Basel: *Transforming Vesalius: The 16th-Century Scientific Revolution Brought to Life for the 21st Century* [cited 2013 Feb 4]. Available from: <http://www.vesaliusfabrica.com/en/new-fabrica.html>.

## Figure Legends

Fig. 1. Legend text.

Fig. 2. Legend text.

Figures should be mentioned in the manuscript text as follows:

Without round brackets:

“...shown in Figure 1...” or “...shown in Figures 1 and 4...” or “...shown in Figures 2–6...” always with capital letters and written out.

With round brackets:

“(shown in Fig. 1)” or “(shown in Fig. 1, 4)” or “(shown in Fig. 2–6)”, always abbreviated as “Fig.” followed by the number or numbers after a full stop and a space.

In the Legend:

“Fig. 1.” or “Fig. 1. a”, always abbreviated as “Fig.” followed by the number after a full stop and a space

Please note that the actual figures and all tables should be uploaded as separate items in their original file format.