

Análise do perfil clínico dos pacientes que apresentaram recidiva de carcinoma hepatocelular após transplante hepático em centro de referência no Espírito Santo

Clinical analysis of patients diagnosed with hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation on a reference center in Espírito Santo

Eliane Ribas Tameirão da Silva¹, Gabriela Campos Fernandes², Natalia Scardua Mariano Alves³,
Natalia Brito Feu¹, Leticia Scopel Miossi⁴, Livia Zardo Trindade⁵, Alberto Buge Stein⁵,
Talitha Maria Martins Fosse⁵, Mariana Poltronieri Pacheco⁵

Resumo

Introdução: O carcinoma hepatocelular (CHC) é responsável por cerca de 90% dos casos de neoplasias de fígado, correspondendo ao tipo histológico mais comum. O transplante hepático é a principal terapia preconizada para o CHC, no entanto, a escassez de órgãos, aliada ao aumento do número de pacientes candidatos a esse tratamento são fatores que levam à necessidade de criteriosa seleção dos receptores de fígado. A recidiva de CHC pós-transplante é uma doença sistêmica que impacta drasticamente na sobrevida dos pacientes e sua abordagem ainda é um campo pouco conhecido e bastante desafiador, dessa forma, o estudo de preditores dessa ocorrência estão sendo cada vez mais explorados. **Objetivo:** analisar o perfil clínico-epidemiológico dos pacientes que apresentaram recidiva após transplante hepático como terapia curativa para Carcinoma Hepatocelular, dentro dos critérios de Milão, no serviço de transplante hepático situado no Hospital Meridional em Cariacica – ES. **Material e Método:** Estudo retrospectivo, transversal, descritivo, das ocorrências de recidiva de CHC após transplante hepático entre os anos de 2007 e 2020 com dados coletados a partir

da revisão de prontuários fornecidos pelo no serviço de transplante hepático situado no Hospital Meridional em Cariacica – ES. **Resultados:** A taxa de incidência de recidiva pós-TH nesse estudo foi de 12,7% em 13 anos. A média de idade ao transplante foi de 57 anos e a média do tempo de fila foi de 5 meses. Os 8 pacientes se encaixavam no Critério de Milão no momento do transplante, sendo que 4 precisaram ser previamente submetidos a “down-staging”. A média das dosagens de AFP obtidas no momento do diagnóstico do CHC foi aproximadamente 270. A dosagem de AFP no diagnóstico da recidiva apresentou um padrão de valores elevados, com média de aproximadamente 2311 ng/mg. A média de tempo transcorrido do transplante até a recidiva foi de 17 meses. Os sítios de recidiva foram variados, sendo pulmão e fígado os mais frequentes. A porcentagem de óbito foi de 62,5%. **Conclusão:** No presente estudo, o perfil dos pacientes com recidiva de CHC pós-TH concordam, majoritariamente, com o padrão nacional e mundial, reforçando a importância de alguns preditores de recidiva que ainda se encontram em fase de estudo.

Palavras Chave: Carcinoma hepatocelular, Transplante hepático, Recidiva

Abstract

Introduction: Hepatocellular carcinoma (HCC) is responsible for about 90% of liver cancer cases, being the most common histological type. Liver transplantation is the main therapy recommended for HCC, however, the lack of organs, together with the increase in the number of patients who are eligible for this choice of treatment, are factors that lead to a need of careful selection of liver recipients. Recurrence of post-transplant HCC is a systemic disease that has a drastic impact on patient survival. It is also known that its approach is still a little-known and very challenging field, thus, the study of predictors of this occurrence is being increasingly explored. **Aim:** Analyze the clinical-epidemiological profile of patients who presented recurrence after liver transplantation

1. Irmandade Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. Departamento de Clínica Médica. São Paulo - SP - Brasil

2. Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (EMESCAM). Curso de Medicina. Vitória – ES – Brasil

3. Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual (IAMSPE). Serviço de Dermatologia. São Paulo - SP – Brasil

4. Hospital Meridional Serra. Serra - ES – Brasil

5. Hospital Meridional. Centro de Transplantes. Cariacica – ES – Brasil

Trabalho realizado: Hospital Meridional. Centro de Transplantes. Cariacica – ES – Brasil

Endereço para correspondência: Mariana Poltronieri Pacheco. Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (EMESCAM). Av. Nossa Senhora da Penha, 2190, Santa Luíza – 29045-402 – Vitória – ES – Brasil. E-mail: mariana.pacheco@emescam.br

as curative therapy for HCC, within the Milan criteria, in the liver transplant service located at Hospital Meridional in Cariacica – ES. **Methods:** Retrospective, cross-sectional, descriptive study of the occurrences of HCC recurrence after liver transplantation between 2007 and 2020 with data collected from the review of medical records provided by the liver transplant service located at Hospital Meridional in Cariacica - ES. **Results:** The incidence rate of post-HT recurrence in this study was 12.7% in 13 years. The average age at transplant was 57 years and the average waiting time was 5 months. The 8 patients met the Milan Criterion at the time of transplantation, and 4 had to be previously submitted to “down-staging”. The mean of the AFP dosages obtained at the time of HCC diagnosis was approximately 270. The AFP dosage at the diagnosis of relapse showed a pattern of high values, averaging approximately 2311 ng/mg. The average time from transplant to recurrence was 17 months. The sites of recurrence were varied, with lung and liver being the most frequent. The percentage of death was 62.5%. **Conclusions:** In the present study, the profile of patients with post-HT HCC recurrence agrees, for the most part, with the national and world standard, reinforcing the importance of some recurrence predictors that are still in the study phase.

Keywords: Hepatocellular carcinoma, Liver transplantation, Recurrence

Introdução

As neoplasias de fígado representam 4,7% das doenças neoplásicas em escala global, ocupando atualmente a sexta posição entre as mais frequentes, além de ser quarta principal causa de mortalidade relacionada ao câncer no mundo⁽¹⁾. Acomete mais frequentemente homens e sua incidência aumenta proporcionalmente com a idade, sendo seu pico em torno dos 70 anos⁽²⁻³⁾. O carcinoma hepatocelular (CHC) é responsável por cerca de 90% dos casos de neoplasias de fígado, correspondendo ao tipo histológico mais comum⁽³⁾. Suas causas estão relacionadas ao estado crônico de inflamação dos hepatócitos, que causa diferentes graus de fibrose, podendo ou não evoluir para cirrose, a depender principalmente do tempo de agressão⁽²⁾. Dentre as principais etiologias que predis põem o CHC, 54% dos casos podem ser atribuídos ao vírus da Hepatite B (HBV), 31% ao vírus da Hepatite C (HCV) e 15% a outras causas⁽⁴⁾. No Brasil, diferindo do padrão mundial, um estudo publicado em 2010 mostrou que 54% dos CHC eram precedidos por infecção crônica por HCV, 16% por HBV e 14% por álcool⁽⁵⁾.

O transplante hepático é a principal terapia preconizada para o CHC, no entanto, a escassez de órgãos, aliada ao aumento do número de pacientes candidatos a esse tratamento são fatores que levam à necessidade

de criteriosa seleção dos receptores de fígado. Para tal, no Brasil, utiliza-se o Critério de Milão/Brasil (CMB)⁽⁶⁾, que define os pacientes candidatos ao transplante. Os candidatos são então classificados através do Model for End-stage Liver Disease (MELD), que determina a ordem de preferência na lista de pacientes do transplante hepático a partir da avaliação de exames laboratoriais (bilirrubina total, creatinina, INR e sódio)⁽⁷⁾. Ser portador de CHC é uma das condições que eleva o paciente à situação especial dentro do critério MELD, garantindo pontuação extra que leva a maior preferência na fila do TH.

A recidiva de CHC pós-transplante é uma doença sistêmica que impacta drasticamente na sobrevida dos pacientes e ocorre em cerca de 16% dos casos⁽⁸⁾, resultando em sobrevida de, aproximadamente, 18% em 3 anos⁽⁹⁾. Pode ser classificada em precoce (<24 meses), mais comum⁽¹⁰⁻¹¹⁾, e tardia (>24 meses). Sabe-se que há forte influência do tempo transcorrido entre o TH e o momento da recidiva no prognóstico dos pacientes, considerado fator chave e de dimensão inversamente proporcional a sobrevida⁽⁸⁾. Os principais fatores de risco preditores que ganham destaque na literatura são a invasão microvascular (ou angiolímfática), o tamanho e número de nódulos e a presença de nódulos satélites no explante⁽¹²⁾. Outros fatores vêm sendo analisados, como o baixo grau de diferenciação histológica, a má resposta à terapia locoregional e marcadores do comportamento biológico do tumor com níveis elevados, destacando-se a Alfafetoproteína (AFP), principalmente quando >1000 ng/mL⁽¹³⁻¹⁵⁾. Quanto à monitorização da recidiva de CHC após o TH, ainda não há um consenso sobre os exames, a frequência e a duração com que devem ser realizados.

O impacto da recidiva do CHC pós-transplante na sobrevida dos pacientes e sua abordagem ainda é um campo pouco conhecido e bastante desafiador, dessa forma, o estudo de fatores relacionados a esse evento pode contribuir para uma seleção mais efetiva dos candidatos, buscando àquele que apresentará maior benefício após o transplante, com maior sobrevida e menor chance de recidiva. Nesse contexto, esse estudo realiza um levantamento de dados regionais, com foco na análise clínico-epidemiológica e identificação do desfecho dos pacientes com recidiva de CHC com o objetivo de caracterizar os aspectos envolvidos nesse cenário, dentro do centro de transplantador estudado.

Material e Método

Estudo retrospectivo, transversal, descritivo, das ocorrências de recidiva de CHC após transplante hepático em um período de 13 anos, aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa sob número 3.947.914 e CAAE 29908220.2.0000.5065. Os dados foram coleta-

dos a partir da revisão de prontuários fornecidos pelo serviço de transplante hepático situado no Hospital Meridional em Cariacica – ES. Da amostra inicial de 359 pacientes submetidos ao transplante hepático entre os anos de 2007 e 2020, 08 prontuários cumpriram os critérios de inclusão: CHC como motivo principal do transplante e recidiva tumoral após transplante hepático por CHC, dentro dos Critérios de Milão, de ambos sexos, sem restrição de idade, com recidivas precoce ou tardia, em qualquer sítio anatômico. A estatística descritiva dos dados foi realizada através de planilhas eletrônicas Microsoft Excel. As variáveis foram expressas pelas suas frequências absolutas e relativas, a distribuição das variáveis quantitativas foi avaliada mediante a determinação de suas medidas de posição central e de variabilidade (moda e média).

Resultados

Dos 63 pacientes submetidos ao transplante hepático por CHC, 8 apresentaram recidiva tumoral,

evidenciando taxa de incidência em 13 anos (2007-2020) de 12,7%. Todos os pacientes se encaixavam nos critérios de Milão/Brasil (CMB). A média de idade ao transplante foi de 57 anos e média do tempo de fila de 5 meses. A Tabela 1 expõe os dados clínico-epidemiológicos dos indivíduos incluídos no estudo.

Os resultados da análise histopatológica do explante (Tabela 2) não se afastaram muito das informações obtidas pelos exames radiológicos no que diz respeito ao tamanho e quantidade de nódulos. No entanto, 3 pacientes apresentaram invasão macrovascular ao histopatológico e 1 obteve diagnóstico de multifocalidade.

Dos 08 pacientes, 6 foram submetidos a quimioembolização transarterial (TACE) no pré-transplante, com objetivo de realizar “down-staging” ou tratamento ponte. Desses 6 pacientes, 3 (pacientes 1, 3 e 7) apresentaram redução do nódulo quando comparados à análise histopatológica do explante.

Para fins deste estudo foram obtidas dosagens de AFP em 4 momentos distintos: no diagnóstico de CHC,

Tabela 1

Dados Clínico-epidemiológicos

Paciente	Sexo	Idade ao TH (anos)	Etiologia da hepatopatia	Tempo de fila	CHILD	MELD
1	Masculino	60	Hepatite B	7 meses	A5	7
2	Masculino	61	Hepatite B e álcool	1 mês	C10	16
3	Masculino	59	Hepatite C	1 mês	A6	11
4	Masculino	54	Hepatite B e álcool	11 meses	A5	22
5	Masculino	55	Hepatite B e álcool	2 dias	A6	-
6	Masculino	59	Álcool	6 meses	A6	11
7	Masculino	62	Hepatite C	13 meses	A6	-
8	Feminino	46	Hepatite C	1 mês	-	-

Child-Pugh (CHILD). Model for End-Stage Liver Disease (MELD). Transplante Hepático (TH).

Tabela 2

Dados histopatológicos do explante

Paciente	Nº de nódulos	Maior diâmetro do maior nódulo (cm)	Nódulo satélite	Invasão macrovascular	Invasão microvascular	TLR
1	1	3,0	Sim	Não	Sim	Downstaging
2	1	2,5	Não	Sim	Sim	Não
3	1	5,8	Sim	Não	Não	Downstaging
4	1	3,0	Não	Sim (Porta)	Sim	Não
5	1	2,4	Não	Não	Não	Tratamento ponte
6	2	3,3	-	Sim (VCI)	-	Downstaging
7	Multifocal	2,5	Não	Não	Sim	Downstaging
8	-	-	-	-	-	Tratamento ponte

Veia Cava Inferior (VCI). Terapia locoregional (TLR).

no pré-TH imediato, no pós-TH (6 meses) e no diagnóstico da recidiva (Figura 1). A média das dosagens de AFP obtidas no momento do diagnóstico do CHC foi aproximadamente 270 e no pré-transplante imediato 158, mostrando queda de cerca de 40% após as terapias locais. A primeira AFP dosada após o transplante apresentou queda substancial na maioria dos os pacientes, sendo que apenas um deles apresentou aumento em relação ao pré TH (5,9 para 34 ng/mL no paciente 4). A dosagem de AFP no diagnóstico da recidiva apresentou um padrão de valores elevados, inclusive em pacientes que tinham AFP normal (<9 ng/mL) no pré-transplante. A média obtida das dosagens no diagnóstico da recidiva foi de aproximadamente 2.311 ng/mg, com o maior de 8.598 ng/mL (AFP de 5,9 pré-transplante) e o menor de 1,56 ng/mL (mantendo padrão que apresentava no pré transplante).

A média de tempo transcorrido do transplante até a recidiva foi de 17 meses, com tempo de recidiva menor nos pacientes que apresentaram pior prognóstico.

Os sítios de recidiva foram variados, sendo pulmão e fígado os mais frequentes, e a maioria das recidivas foi extra-hepática (6/8) (Tabela 3).

Metade dos pacientes (4/8) teve como recurso terapêutico o sorafenibe, e evoluíram, com exceção de 1, a óbito. Na outra metade dos pacientes, 2 deles obtiveram tratamento paliativo como escolha, evoluindo também a óbito em curto espaço de tempo. Os outros 2 pacientes foram submetidos a ressecção cirúrgica de nódulo pulmonar e quimioembolização de nódulo hepático e apresentaram sucesso no tratamento. A porcentagem de óbito foi de 62,5%.

Discussão

A taxa de incidência de recidiva do CHC no âmbito mundial evidenciada em revisão sistemática publicada em 2015 foi de 16%⁽⁸⁾. Em contrapartida, o último coorte multicêntrico brasileiro, publicado por Chagas et al⁽¹⁶⁾, demonstrou incidência de 8%. O presente estudo

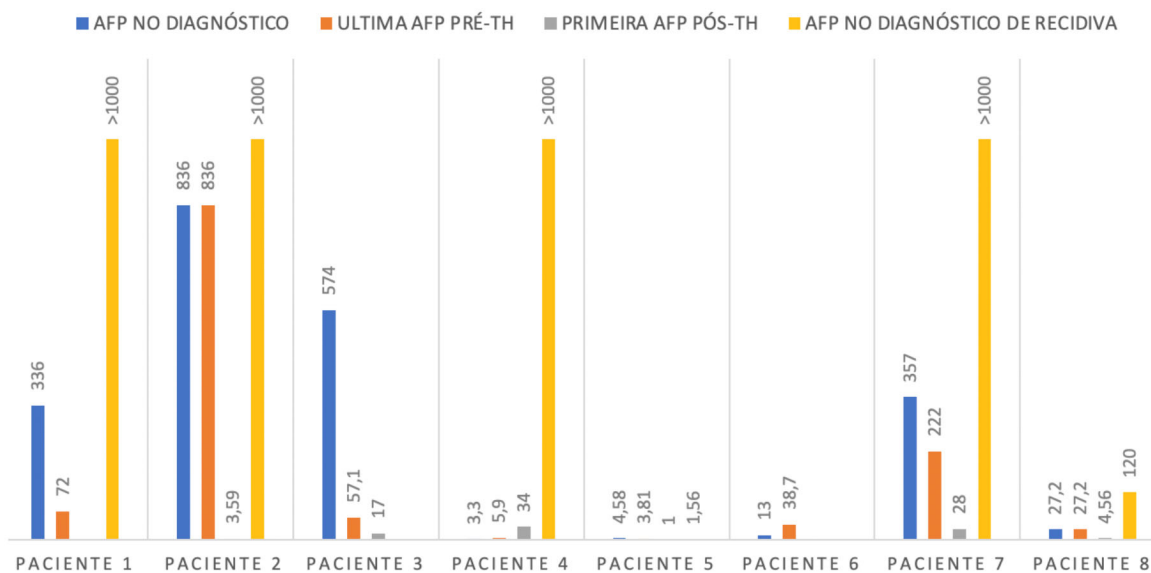


Figura 1 - Dosagens de AFP, em 4 momentos, nos 8 pacientes.

Tabela 3

Dados sobre recidiva

Paciente	Tempo até recidiva (meses)	Sítio de recidiva	Tratamento da recidiva	Óbito
1	10	Partes moles e pulmão	Sorafenibe	Sim
2	22	Pulmão	Ressecção cirúrgica	Não
3	50	Pulmão e fígado	Sorafenibe	Não
4	10	Linfonodo hilar hepático	Sorafenibe	Sim
5	13	Fígado e pulmão	Suporte	Sim
6	1	Adrenal, lindonodo e peritônio	Suporte	Sim
7	8	Coluna e fígado	Sorafenibe + Radioablação	Sim
8	22	Fígado	Quimioembolização	Não

revelou taxa de ocorrência de recidiva de 12,7%, em concordância com as incidências nacional e mundial considerando o intervalo entre os dois resultados.

A média do tempo de fila nesse estudo foi de 5 meses. A situação especial em que são inseridos os portadores de CHC, apesar da escassez de potenciais doadores, aparenta ser um fator importante na redução do tempo transcorrido entre a inclusão na lista e o transplante. Cabe inferir que o menor período de espera a que são submetidos esses pacientes pode contribuir para menor prevalência de complicações e/ou progressão da doença, o que tende a proporcionar melhora no prognóstico. Um estudo da Universidade da Califórnia-Los Angeles⁽⁹⁾ reforça essa ideia ao concluir que um score MELD elevado no pré-transplante imediato tem impacto negativo, em especial, na sobrevivência do paciente após o diagnóstico da recidiva de CHC, em decorrência do estado mais debilitado do paciente no momento da manifestação da recidiva, o que pode ter contribuído para a progressão acelerada da doença e consequente impossibilidade de oferecer tratamento agressivo⁽⁹⁾.

Dentre os pacientes avaliados, os únicos que foram transplantados dentro de 1 mês (4/8) são os mesmos únicos que, não só apresentaram recidiva após 1 ano, como também 3 deles são os únicos pacientes que não foram a óbito. Um estudo que utilizou dados registrados na UNOS (United Network for Organ Sharing)⁽¹⁷⁾, evidenciou taxa de recidiva em 1 ano maior para aqueles pacientes cujo tempo de fila foi ≤ 3 meses e menor para aqueles com tempo de fila > 3 meses, apresentando uma redução de risco de 22% para aqueles com > 3 meses de espera. Diante desse contexto, o estudo sustenta a recomendação de um intervalo mínimo de 3 meses entre a listagem e o TH⁽¹⁷⁾. Dessa forma, vale lembrar, que apesar do presente estudo sugerir representatividade estadual, o número de pacientes é reduzido, o que pode prejudicar o alcance de concordância com estudos de maior âmbito.

Dentre os preditores de recidiva, a AFP é um teste laboratorial que possui destaque nos estudos mais recentes. Esse marcador tem níveis séricos elevados em aproximadamente 60% dos casos de CHC⁽¹⁸⁾, e a elevação de seu valor possui relação inversa com a sobrevivência pós-TH quando acima de 16 ng/mL⁽¹⁹⁾. Os estudos acerca da AFP se dão principalmente por sua possível associação com a presença de invasão microvascular, que é um preditor de recidiva bem estabelecido na literatura. Um coorte prospectivo publicado por Hameed et al em 2014⁽²⁰⁾ evidenciou que valores de AFP acima de 300 ng/mL estavam relacionados ao maior risco de invasão microvascular. Os autores relataram ainda que esse risco aumenta progressivamente a partir de 300 ng/mL, sendo uma AFP > 1.000 ng/mL o melhor preditor da presença de

invasão microvascular, com Odds Ratio de 6,8 e especificidade de aproximadamente 96% quando realizado nesse contexto, apesar de baixa sensibilidade⁽²⁰⁾.

No diagnóstico do CHC, os resultados das dosagens do marcador revelaram padrão bastante heterogêneo: 6 dos 8 pacientes apresentaram AFP acima do valor de referência (9 ng/mL), com média de aproximadamente 270 ng/mL, e apenas 4 pacientes ultrapassando 300 ng/mL. Ao correlacionar estes dados com os resultados da análise histopatológica foi possível identificar que 3 dos 4 pacientes que apresentavam AFP > 300 ng/mL também obtiveram laudo com invasão microvascular. Em contrapartida, 1 paciente que apresentava AFP de 3,3 no diagnóstico de CHC também apresentou invasão microvascular ao histopatológico.

A obtenção da AFP no pré TH imediato visou avaliar a resposta das terapias locorregionais (TLR) nos pacientes que foram submetidos a essa terapêutica. Um estudo publicado por Merani et al⁽²¹⁾, revela que pacientes com AFP > 400 ng/mL submetidos ao “down-staging” que obtiveram redução para < 400 ng/mL após a TLR, apresentaram aumento na sobrevivência pós-TH em relação aos pacientes que mantiveram-se com valores acima de 400 ng/mL (81% e 48% em 3 anos, respectivamente).

No presente estudo, a média de AFP obtida no pré-TH foi de aproximadamente 158 ng/mL, evidenciando queda de cerca de 40% após TRL (4 “down-staging” e 2 tratamento ponte). Dos 6 pacientes, 3 já apresentavam valores baixos de AFP (máximo 27,2 ng/mL) quando foram submetidos a TLR (pacientes 5, 6 e 8) e os outros 3, apesar de apresentarem AFP próxima de 400 ng/mL (pacientes 1, 3 e 7), obtiveram queda significativa dos valores. Por fim, vale destacar que o único paciente (paciente 3) que apresentou queda de > 400 ng/mL para < 400 ng/mL (574 e 57,1 respectivamente) e redução dos parâmetros morfológicos do tumor (redução de 1,3 cm do maior diâmetro), seguindo o que foi descrito por Merani et al⁽²¹⁾, não só foi o único paciente do estudo com recidiva tardia, como também é um dos 3 pacientes que não foi a óbito.

Após o TH, o uso de AFP tem como objetivo rastrear e auxiliar no diagnóstico da recidiva. A primeira AFP pós TH nessa casuística foi dosada após 6 meses, em que foi evidenciada queda substancial na maioria dos pacientes. Em apenas 1 dos casos (paciente 4), em que os valores de AFP eram normais tanto no diagnóstico do CHC, quanto no pré-TH (3,3 e 5,9, respectivamente), houve aumento na AFP dosada 6 meses pós-TH, com confirmação do diagnóstico da recidiva aos 10 meses (AFP 8.598 ng/mL). Essa elevação precoce da AFP, frente a uma recidiva no linfonodal no hilo hepático como ocorreu nesse paciente, poderia ser justificada por enxerto de clones tumorais que se

desprendem durante a cirurgia⁽¹⁰⁻¹¹⁾.

Já no momento do diagnóstico de recidiva, a dosagem de AFP apresentou padrão de valores elevados, inclusive em pacientes que possuíam AFP normal (< 9 ng/mL) no pré-transplante. A média obtida das dosagens no diagnóstico da recidiva foi de aproximadamente 2.311 ng/mL (máxima: 8.598 ng/mL; mínima: 1,56 ng/mL). Faz-se necessário ressaltar que, na maioria dos pacientes (5/6 com resultado da dosagem), os valores de AFP não só se elevaram novamente, mas ultrapassaram os valores que apresentavam no pré-transplante. Nesse contexto, dois estudos publicados a respeito do prognóstico de pacientes com recidiva de CHC relacionam valores elevados (> 100 ng/mL e > 200 ng/mL)⁽²²⁻²³⁾ de AFP no diagnóstico com redução da sobrevida. Apesar dessa descrição em literatura, os valores de AFP apresentados no presente estudo no momento do diagnóstico da recidiva não apresentaram relação homogênea com a sobrevida, e isso se deve provavelmente ao pequeno número da amostra. Para exemplificar, o paciente 2 que apresentou AFP de 1.709 ng/mL foi submetido a ressecção cirúrgica e evoluiu com desfecho favorável, e o paciente 5 que apresentou AFP de 1,56 ng/mL, recebeu tratamento de suporte, e foi a óbito.

No que diz respeito às características da recidiva, este estudo obteve média de tempo transcorrido do transplante à recidiva de 17 meses, valor que se aproxima com a média de 13 meses apresentada pela revisão sistemática de 2015⁽⁸⁾. Além disso, um estudo publicado em 2017 por Bodzin et al evidenciou que a maioria (75%) das recidivas eram precoces⁽⁹⁾, o que está em concordância com os dados obtidos neste estudo, onde 7 dos 8 pacientes tiveram esse diagnóstico em menos de 24 meses. A literatura também sustenta a premissa de que a recidiva precoce está relacionada a pior prognóstico⁽⁸⁾. Nesse estudo, por contemplar apenas 1 paciente com recidiva tardia e uma pequena amostra, não foi possível correlacionar dados de maneira fidedigna com a literatura.

Os locais de recidiva foram variados, sendo pulmão (dois) e fígado (dois) os mais frequentes como primeiro sítio de recidiva. Diante do exposto, em concordância com a imensa maioria dos estudos, a maioria dos casos deste estudo apresentaram, também, recidiva em sítios extra-hepáticos^(8,16). Apesar da localização intra-hepática ser descrita como um fator que contribui para um pior prognóstico⁽²⁴⁾, dos 3 pacientes que não evoluíram a óbito, 1 é o que apresentou recidiva no fígado, o que pode ser justificado pelo fato ter sido tratado também com intenções curativas. Infere-se que a amostra, apesar de reduzida, se comporta de forma similar em relação aos sítios de manifestação, tanto no âmbito internacional quanto nacional.

O manejo do paciente com recidiva de CHC pós-

-TH é desafiador e, independentemente do tipo de tratamento, esse diagnóstico está associado a um mau prognóstico. Neste estudo, os pacientes que tiveram Sorafenibe como opção de terapêutica (4 pacientes) apresentaram em sua maioria evolução para óbito, com exceção de 1 deles (paciente 4) que é o único contemplado no estudo com recidiva tardia (50 meses). Vale ressaltar, no entanto que, em relação a este paciente, houve falha na aderência às consultas de acompanhamento pós transplante, o que pode ter retardado o diagnóstico da recidiva. Os 2 pacientes que foram tratados visando apenas suporte evoluíram a óbito em um curto espaço de tempo, o que pode destacar a agressividade da recidiva pós tumoral. Por fim, os outros 2 pacientes receberam terapias com intenção curativa e apresentaram sucesso no tratamento, sendo submetidos, um deles, a ressecção cirúrgica de nódulo pulmonar e, o outro, a quimioembolização de nódulo hepático.

Em um estudo de dois grandes centros (Europeu e Americano), Sapisochin et al⁽²³⁾ reportaram uma sobrevida média de quase 32 meses para os pacientes que receberam terapia com intenção curativa (cirúrgica ou ablativa), reforçando assim, que o tratamento agressivo deve ser realizado sempre que possível. Por fim, apesar do fato de que a administração de sorafenibe (com ou sem inibidores de m-TOR) pareça promissora em alguns estudos, ainda apresenta resultados pouco evidentes e, por isso, são necessários mais ensaios clínicos para avaliar sua eficácia e segurança no contexto da recidiva⁽⁸⁾.

Diante do apresentado, cabe, portanto, discutir sobre as limitações do presente estudo. Apesar de representar o único centro de transplantes do estado do Espírito Santo, a amostra estudada é pequena, facilitando ocorrências de erros aleatórios e sistemáticos. Além disso, a carência de dados no prontuário pode ocasionar viés de informação, interferindo nas proporções apresentadas.

Conclusão

É notório que a recidiva de CHC é um dos fatores de maior relevância no que concerne à sobrevida do paciente pós-TH. Sabendo que sua abordagem contempla opções terapêuticas limitadas, o foco deve ser voltado para prevenção de sua ocorrência. Diante desse contexto, o estudo de fatores preditores de recidiva com o objetivo de aperfeiçoar os critérios de seleção e a perspectiva prognóstica deve ser constantemente incentivado. No presente estudo, o perfil dos pacientes com recidiva de CHC pós-TH concordam, majoritariamente, com o padrão nacional e mundial, reforçando a importância de alguns preditores de recidiva que ainda se encontram em fase de estudo.

Agradecimentos

Nossos sinceros agradecimentos à equipe transplantadora e aos colaboradores do centro transplantador de fígado do Espírito Santo por disponibilizar os dados para a realização do estudo e pela prestação de serviço à sociedade.

Contribuição dos Autores: Os autores contribuíram de todas as etapas do artigo.

Conflito de interesses: Os autores declaram que não há conflito de interesses.

Referências

1. World Health Organization. The Global Cancer Observatory (GCO) [Internet]. 2020 [citado 2022 Mar 12]. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/>
2. Paranaguá-Vezozzo DC, Ono SK, Alvarado-Mora M V, Farias AQ, Cunha-Silva M, França JID, et al. Epidemiology of HCC in Brazil: incidence and risk factors in a ten-year cohort. *Ann Hepatol.* 13(4):386–93.
3. Galle PR, Forner A, Llovet JM, Mazzaferro V, Piscaglia F, Raoul J-L, et al. EASL Clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2018; 69(1):182–236.
4. Global Burden of Disease Liver Cancer Collaboration, 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.
5. Carrilho FJ, Kikuchi L, Branco F, Goncalves CS, Mattos AA. Clinical and epidemiological aspects of hepatocellular carcinoma in Brazil. *Clinics.* 2010;65(12):1285–90.
6. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med.* 1996; 334(11):693–700.
7. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria n. 2.600, 21 de outubro de 2009. Aprova o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes. [Internet]. 2019. [citado 2022 Mar 14]. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2009/prt2600_21_10_2009.html
8. De' Angelis N, Landi F, Carra MC, Azoulay D. Managements of recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation: a systematic review. *World J Gastroenterol.* 2015; 21(39):11185–98.
9. Bodzin AS, Lunsford KE, Markovic D, Harlander-Locke MP, Busuttill RW, Agopian VG. Predicting mortality in patients developing recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Ann Surg.* 2017; 266(1):118–25.
10. Toso C, Mentha G, Majno P. Liver Transplantation for hepatocellular carcinoma: five steps to prevent recurrence. *Am J Transplant.* 2011; 11(10):2031–5.
11. Sapisochin G, Bruix J. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: outcomes and novel surgical approaches. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017; 14(4):203–17.
12. Zimmerman MA, Ghobrial RM, Tong MJ, Hiatt JR, Cameron AM, et al. Recurrence of hepatocellular carcinoma following liver transplantation. *Arch Surg.* 2008; 143(2):182–8.
13. 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(1):35–43.
14. Duvoux C, Roudot-Thoraval F, Decaens T, Pessione F, Badran H, Piardi T, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a model including α -fetoprotein improves the performance of Milan criteria. *Gastroenterology.* 2012; 143(4):986–94.e3.
15. DuBay D, Sandroussi C, Sandhu L, Cleary S, Guba M, Cattral MS, et al. Liver transplantation for advanced hepatocellular carcinoma using poor tumor differentiation on biopsy as an exclusion criterion. *Ann Surg.* 2011; 253(1):166–72.
16. Chagas AL, Felga GEG, Diniz MA, Silva RF, Mattos AA, Silva RCMA, et al. Hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation in a Brazilian multicenter study: clinical profile and prognostic factors of survival. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2019; 31(9):1148–56.
17. Samoylova ML, Dodge JL, Yao FY, Roberts JP. Time to transplantation as a predictor of hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation. *Liver Transplant.* 2014; 20(8):937–44.
18. Vibert E, Azoulay D, Hoti E, Iacopinelli S, Samuel D, Salloum C, et al. Progression of alphafetoprotein before liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: a critical factor. *Am J Transplant.* 2010; 10(1):129–37.
19. Berry K, Ioannou GN. Serum alpha-fetoprotein level independently predicts posttransplant survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Liver Transplant.* 2013; 19(6):634–45.
20. Hameed B, Mehta N, Sapisochin G, Roberts JP, Yao FY. Alpha-fetoprotein level \geq 1000 ng/mL as an exclusion criterion for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma meeting the Milan criteria. *Liver Transplant.* 2014; 20(8):945–51.
21. Merani S, Majno P, Kneteman NM, Berney T, Morel P, Mentha G, et al. The impact of waiting list alpha-fetoprotein changes on the outcome of liver transplant for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2011; 55(4):814–9.
22. Nagai S, Mangus RS, Kubal CA, Ekser B, Fridell JA, Klingler KR, et al. Prognosis after recurrence of hepatocellular carcinoma in liver transplantation: predictors for successful treatment and survival. *Clin Transplant.* 2015; 29(12):1156–63.
23. Sapisochin G, Goldaracena N, Astete S, Laurence JM, Davidson D, Rafael E, et al. Benefit of treating hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation and analysis of prognostic factors for survival in a large Euro-American Series. *Ann Surg Oncol.* 2015; 22(7):2286–94.
24. Fernandez-Sevilla E, Allard M-A, Selten J, Golse N, Vibert E, Sa Cunha A, et al. Recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation: is there a place for resection? *Liver Transplant.* 2017; 23(4):440–7.

Trabalho recebido: 01/06/2022

Trabalho aprovado: 28/06/2022

Trabalho publicado: 28/06/2022

Editor Responsável: Prof. Dr. Eitan Naaman Berezin (Editor Chefe)