UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

BRAINNER VINNICIUS CAMPOS BARBOSA

Avaliação de critérios clínicos e do Escore Model for End-Stage Liver Disease (MELD) na predição de invasão microvascular e recidiva tumoral nos pacientes com carcinoma hepatocelular submetidos a transplante hepático: um estudo retrospectivo

CAMPINAS

2022

BRAINNER VINNICIUS CAMPOS BARBOSA

Avaliação de critérios clínicos e do Escore Model for End-Stage Liver Disease (MELD) na predição de invasão microvascular e recidiva tumoral nos pacientes com carcinoma hepatocelular submetidos a transplante hepático: um estudo retrospectivo

Tese apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Doutor em Ciências.

ORIENTADOR: ELAINE CRISTINA DE ATAIDE

ESTE TRABALHO CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA TESE DEFENDIDA PELO ALUNO BRAINNER VINNICIUS CAMPOS BARBOSA, E ORIENTADA PELA PROF. DR. ELAINE CRISTINA DE ATAIDE

CAMPINAS

2022

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Patricia de Paula Ravaschio - CRB 8/6426

B234a

Barbosa, Brainner Vinnicius Campos, 1990-
Avaliação de critérios clínicos e do escore *Model for End-Stage Liver Disease* (MELD) na predição de invasão microvascular e de recidiva tumoral nos pacientes com carcinoma hepatocelular submetidos a transplante hepático : um estudo retrospectivo / Brainner Vinnicius Campos Barbosa. – Campinas, SP : [s.n.], 2022.

Orientador: Elaine Cristina de Ataide.
Tese (doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Neoplasias hepáticas. 2. Cirrose hepática. 3. Transplante de fígado. I. Ataide, Elaine Cristina de, 1978-. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Evaluation of clinical criteria and Model for End-Stage Liver Disease (MELD) score in the prediction of microvascular invasion and tumor recurrence in patients with hepatocellular carcinoma undergoing liver transplantation : a retrospective study
Palavras-chave em inglês:
Liver
Liver cirrhosis
Liver transplantation
Área de concentração: Cirurgia Translacional
Titulação: Doutor em Ciências
Banca examinadora:
Elaine Cristina de Ataide [Orientador]
Antônio Gonçalves de Oliveira Filho
Elcio Shiyoiti Hirano
Ajith Kumar Sankarankutty
Agnaldo Soares Lima
Data de defesa: 06-05-2022
Programa de Pós-Graduação: Ciências da Cirurgia

Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)
- ORCID do autor: http://orcid.org/0000-0003-3434-7806
- Currículo Lattes do autor: http://lattes.cnpq.br/7123452132385323

COMISSÃO EXAMINADORA DA DEFESA DE DOUTORADO

BRAINNER VINNICIUS CAMPOS BARBOSA

ORIENTADOR: ELAINE CRISTINA DE ATAIDE

MEMBROS TITULARES:

1. PROF. DR. ELAINE CRISTINA DE ATAIDE

2. PROF. DR. ANTONIO GONÇALVES DE OLIVEIRA FILHO

3. PROF. DR. ELCIO SHIYOITI HIRANO

4. PROF. DR. AJITH KUMAR SANKARANKUTTY

5. PROF. DR. AGNALDO SOARES LIMA

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros encontra-se no SIGA/Sistema de Fluxo de Dissertação/Tese e na Secretaria do Programa da FCM.

Data de Defesa: 06/05/2022

AGRADECIMENTOS

A Deus, digno de toda honra e toda glória.

Este é um dos momentos que provam a existência de milagres. Tanto é assim que nem sei quantos deles foram necessários para que pudesse estar hoje realizando um de meus maiores sonhos. Começo parafraseando Isaac Newton: "Se eu vi mais longe, foi por estar sobre ombros de gigantes" – gigantes estes, cujas palavras são insuficientes para demonstrar o eterno sentimento de gratidão. O primeiro e mais importante é Deus, responsável por me permitir sonhar com a certeza de sua proteção e amor incondicionais. Em segundo lugar, agradeço à minha família: ao meu pai, pela amizade e carinho imensuráveis; à minha mãe, por me ensinar a fazer tudo com amor e bondade; e ao meu irmão, pelo companheirismo e pelos bons momentos. À minha noiva e futura esposa, por ser espelho do que eu sempre tive como exemplo (você é uma guerreira!). Agradeço ainda aos avós, tios, primos e amigos da "velha guarda", pelos conselhos e apoio. Agradeço aos professores que compartilharam além de conhecimento médico, tornando-se exemplos de vida e fontes de amizade. Particularmente, merecem destaque a Profa. Dra. Elaine de Ataíde, pelo instinto materno e zeloso e por quem sinto muito orgulho de ter sido minha orientadora; e também o Dr. Daniel Lahan, exemplo de médico radiologista. Agradeço ainda aos meus alunos e pacientes, que são minha inspiração diária.

Muito obrigado,

Brainner Campos

Resumo

Introdução: O carcinoma hepatocelular (CHC), o mais prevalente dos tumores hepáticos malignos primários, é um dos maiores problemas de saúde em âmbito mundial. Essa neoplasia é responsável por 85% dos casos em países emergentes, notadamente naqueles endêmicos para o vírus da hepatite B. As chances de ocorrência desse câncer estão relacionadas a fatores, como vírus das hepatites B e C, doença hepática alcoólica, doença hepática gordurosa não alcoólica e cirrose por qualquer etiologia. Geralmente, essas doenças passam pelo estágio de fibrose hepática antes de culminarem em CHC, o que não exclui, entretanto, a possibilidade de evolução direta para CHC. **Objetivos**: Este estudo propõe correlacionar dados clínicos e epidemiológicos com a análise patológica dos explantes hepáticos dos pacientes submetidos ao transplante hepático, no Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Buscou-se, também, relacionar estatisticamente a causa da hepatopatia e outros dados clínicos com o desfecho de invasão microvascular e óbito. Além disso, verificou-se se os escores MELD e MELD-Na apresentaram diferença na sensibilidade/especificidade para predizer o desfecho óbito nos pacientes pós-transplante. **Materiais e Métodos**: Este estudo retrospectivo e transversal apresenta natureza observacional com execução de abordagem quantitativa, tal como a pesquisa analítica. No período de maio de 2010 a novembro de 2017, foram colhidos dados clínicos e laboratoriais dos pacientes para verificar se há independência entre essas informações e o desfecho invasão microvascular. Posteriormente, para avaliar a associação entre esses parâmetros laboratoriais de gravidade na doença hepática e o desfecho óbito nesses pacientes, foram realizados o cálculo do MELD e MELD-Na, a análise descritiva dos dados clínicos e laboratoriais e, por fim, as curvas ROC. **Resultados**: O estudo encontrou dados semelhantes aos do perfil nacional e de outros trabalhos maiores. Após aplicação dos critérios de exclusão, foram selecionados para o estudo 93 pacientes (77,4 % do sexo masculino), com idade mediana de 58,53 anos e 91,4% eram de etnia caucasiana. A hepatopatia viral C (52,7%) foi a principal etiologia da cirrose, seguida por hepatopatia alcoólica (17,2%). Em 31,5 %, a amostra evidenciou invasão microvascular à análise histopatológica, sendo o grau histológico 2 o mais comumente encontrado (48,4%). 18,3% dos pacientes evoluíram a óbito, sendo a septicemia o principal motivo (29,0%). Não foram identificadas associações entre as

variáveis clínicas e laboratoriais de exposição e os desfechos óbito e invasão microvascular. Para o desfecho óbito, ambas as escalas foram significativas, com valores de área sob a curva de 0,5727 para o escore MELD e de 0,6032 para o MELD-Na. **Conclusão**: Não foram encontrados preditores para IMV entre critérios clínicos, laboratoriais e epidemiológicos. O escore MELD-Na apresentou menor ponto de corte simultâneo para sensibilidade e especificidade em relação ao MELD para predizer mortalidade em pacientes submetidos a transplante hepático.

Palavras-chave: Neoplasias Hepáticas. Cirrose Hepática. Transplante de Fígado.

Abstract

Introduction: Hepatocellular carcinoma (HCC), the most prevalent of the liver tumors primary malignancies, is one of the biggest health problems worldwide. This neoplasm is responsible for 85% of cases in emerging countries, notably in those endemic to the hepatitis B virus. The chances of occurrence of this cancer are related to factors, such as hepatitis B and C virus, alcoholic liver disease, non-alcoholic fatty liver disease and cirrhosis of any etiology. These diseases usually go through the fibrosis stage. liver disease before culminating in HCC, which does not, however, exclude the possibility of progression direct to CHC. **Objectives**: This study aims to correlate clinical and epidemiological data with the pathological analysis of liver explants from patients undergoing liver transplantation at the Hospital das Clínicas of the Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). We also sought to statistically relate the cause of liver disease and other preclinical data with the outcome of microvascular invasion and death. Furthermore, it was verified if MELD and MELD-Na scores showed differences in sensitivity/specificity for predicting the outcome of death in post-transplant patients. **Materials and methods**: This retrospective and cross-sectional study has an observational nature with execution of a quantitative approach, such as analytical research. At the period from May 2010 to November 2017, clinical and laboratory data were collected from patients to verify whether there is independence between this information and the microvascular invasion outcome. Subsequently, to assess the association between these laboratory parameters of severity of liver disease and the outcome of death in these patients, calculations of MELD and MELD-Na were performed, and also the descriptive analysis of the clinical and laboratory data and, finally, the curves ROC. **Results**: The study found similar data to the national profile and other larger works. After applying the exclusion criteria, 93 patients were selected for the study (77.4% male), with a median age of 58.53 years and 91.4% were Caucasian. Viral C liver disease (52.7%) was the main etiology of cirrhosis, followed by alcoholic liver disease (17.2%). In 31.5%, the sample showed microvascular invasion on histopathological analysis, with histological grade 2 being the most commonly found (48.4%). 18.3% of the patients died, with septicemia being the main reason (29.0%). No associations were identified between clinical and laboratory variables of exposure

and the outcomes of death and microvascular invasion. For the death outcome, both scales were significant, with values of area under the curve of 0.5727 for the MELD score and 0.6032 for the MELD-Na. **Conclusion:** No predictors were found for microvascular invasion among clinical, laboratory and epidemiological criteria. The MELD-Na score showed a lower simultaneous cut-off point for sensitivity and specificity in relation to MELD to predict mortality in patients undergoing liver transplantation.

Keywords: Liver Neoplasms. Liver Cirrhosis. Liver Transplant

Lista de Ilustrações

Figura 1. Curvas ROC e áreas sob a curva para valores dos escores MELD e MELD-Na *versus* óbito em pacientes com CHC 35

Figura 2. Curvas ROC e áreas sob a curva para valores dos escores MELD e MELD-Na *versus* invasão microvascular em pacientes com CHC 36

Lista de Tabelas

Tabela 1. Características epidemiológicas dos pacientes submetidos a transplante por CHC 29

Tabela 2. Características epidemiológicas dos pacientes submetidos a transplante por CHC 29

Tabela 3. Comorbidades e complicações da cirrose nos pacientes submetidos a transplante por CHC 29

Tabela 4. Causa da hepatopatia dos pacientes submetidos a transplante por CHC 30

Tabela 5. Características intrínsecas dos nódulos dos pacientes submetidos a transplante por CHC 30

Tabela 6. Causa do óbito em pacientes submetidos ao transplante hepático por CHC 31

Tabela 7. Características laboratoriais dos pacientes submetidos à análise histopatológica após transplante por CHC comparação entre a presença e ausência de invasão microvascular. 32

Tabela 8. Fatores pré-clínicos associados à Invasão Microvascular e ao óbito em pacientes submetidos a avaliação histopatológica após transplante por CHC 33

Tabela 9. Fatores clínico-laboratoriais associados à Invasão Microvascular e ao óbito em pacientes submetidos a avaliação histopatológica após transplante por CHC 34

Lista de Siglas e Abreviaturas

AFP	Alfafetoproteína
AI	Amplitude interquartil
ALT/TGP	Alanina aminotransferase
AST/TGO	Aspartato aminotransferase
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CHC	Carcinoma hepatocelular
cm	Centímetros
DHA	Doença hepática alcoólica
DHNA	Doença hepática gordurosa não alcoólica
DP	Desvio padrão
EHNA	Esteato-hepatite não alcoólica
GGT	Gamaglutamiltransferase
HC	Hospital das Clínicas
IMC	Índice de Massa Corpórea
IMV	Invasão microvascular
MELD	*Model for End-Stage Liver Disease*
NASH	*Non alcoholic steato hepatites*
OMS	Organização Mundial de Saúde
OR	*Odds ratio*
RNI	Relação normatizada internacional
ROC	*Receiver Operating Characteristic*
TC	Tomografia computadorizada
UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas
UNOS	*United Network for Organ Sharing*
UTH	Unidade de transplante hepático
VHB	Vírus da hepatite B

VHC	Vírus da hepatite C

Sumário

1 INTRODUÇÃO 15

1.1 A Hepatopatia Crônica e o CHC 15

1.2 O CHC e o Transplante Hepático 16

1.3 Fatores de Recidiva Tumoral Pós-Transplante por CHC 18

1.4 Invasão Vascular e a Recidiva Pós-Transplante de Fígado 19

2 OBJETIVOS 22

2.1 Objetivo Principal 22

2.2 Objetivos Secundários 22

3 MATERIAIS E MÉTODOS 23

3.1 Critérios de Inclusão 24

3.2 Critérios de Exclusão 25

3.3 Coleta de Dados Clínicos 25

3.3.1 Dados do receptor 26

3.4 Comitê de Ética 27

3.5 Análise Estatística 27

4 RESULTADOS 29

5 DISCUSSÃO 37

6 CONCLUSÃO 41

7 REFERÊNCIAS 42

8 ANEXOS 49

1 INTRODUÇÃO

1.1 A Hepatopatia Crônica e o CHC

Segundo a Associação Europeia de Estudo do Fígado, a hepatopatia crônica é descrita como a décima quarta causa de óbitos em todo o mundo, sendo responsável por mais de um milhão de óbitos e também por cerca de 400.000 internações anuais[1].

No Brasil, o cenário também é relevante, com cerca de 265 mil registros de óbito, por cirrose hepática, no período entre os anos 2000 e 2012[2].

Cerca de um terço dos pacientes com hepatopatia crônica evoluirá para CHC, proporção que varia entre 1% a 8% ao ano. São conhecidos quatro fatores principais que estão associados a uma maior prevalência de evolução para a neoplasia hepática: plaquetas abaixo de 100.000/µL (usualmente relacionada à fibrose hepática e consequente aumento pressórico no sistema porta), sexo masculino, hipertensão portal/varizes esofágicas e idade avançada[3].

O CHC é a quinta causa de neoplasia mais comum, sendo a segunda causa de óbito por neoplasia ao redor do mundo[4].

O seu desenvolvimento está relacionado a fatores de risco que elevam substancialmente as probabilidades de ocorrência desse câncer, como vírus da hepatite B (VHB), vírus da hepatite C (VHC), doença hepática alcoólica (DHA), doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) e cirrose por qualquer etiologia[5,6]. Geralmente, essas doenças passam pelo estágio de fibrose hepática antes de culminarem em CHC, o que não exclui, entretanto, a possibilidade de evolução direta para CHC[7].

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que, em 2030, em todo o mundo, 1 milhão de pessoas morrerão por neoplasia de origem hepática[8]. Centenas de milhares de novos diagnósticos são realizados a cada ano[5,8,9].

Recentemente, diversos estudos vêm relatando aumento constante na prevalência e incidência de hepatocarcinoma relacionado à DHGNA, que

usualmente leva à fibrose hepática progressiva, passando pela cirrose e, finalmente, evoluindo para o CHC[10-12].

Em futuro próximo, há a estimativa que sejam descritos mais casos de CHC relacionado à DHGNA quando comparados aos diagnósticos de hepatite B e C crônicas, fato oriundo do tratamento para as hepatites de causas virais, e a prevenção dessas patologias estar tornando, paulatinamente, mais eficazes, podendo atingir a erradicação viral, ao passo que a DHGNA vem sendo cada vez mais prevalente[13-15].

1.2 O CHC e o Transplante Hepático

A possibilidade da realização do transplante ortotópico de fígado (TOF) no Ocidente como tratamento do CHC associado à cirrose revelou-se uma estratégia notável pois trata simultaneamente o câncer e a condição que o predispõe[16-18].

Em maio de 2006 foi publicada, no Brasil, a portaria nº 1160/GM, que modificou os critérios de distribuição de fígado de doadores cadáveres para transplante, implantando o critério de gravidade de estado clínico do paciente (MELD- *Model for End-Stage Liver Disease*)[19-21].

Esta portaria dispõe sobre a distribuição de doadores cadáveres para transplante, conforme critérios estabelecidos de acordo com a compatibilidade sanguínea ABO, levando em consideração as priorizações e a gravidade clínica de cada paciente[19-21].

Pacientes com diagnóstico de CHC são avaliadas pela Comissão Técnica-Científica de cada Estado e, após deferimento, são inseridos com pontuação especial.

A pontuação inicial nesse grupo será 20 pontos. Caso o paciente não seja transplantado após 90 dias em lista de espera, sua pontuação será automaticamente ajustada para 24 pontos no Estado de São Paulo[19-21].

Para inclusão em lista de espera para transplante de fígado no Brasil os pacientes com CHC e cirrose devem obedecer aos critérios de Barcelona e de Milão[19-21].

O critério de Barcelona é dividido em critérios anatomopatológico, radiológico e combinado[19-21].

O critério anatomopatológico é definido como a presença de CHC na biópsia hepática.

O critério radiológico exige duas imagens coincidentes, entre quatro técnicas (US com Doppler ou com contraste por microbolhas, CT, RNM ou arteriografia) que demonstrem lesão focal igual ou maior que dois centímetros, com hipervascularização arterial; ou um único método de imagem trifásico (CT helicoidal com multicanais ou RNM) que demonstre lesão focal igual ou maior que dois centímetros com padrão hemodinâmico de hipervascularização arterial e depuração rápida do contraste na fase portal ou de equilíbrio (washout)[22], sendo esse último método, o atualmente exigido por todas as câmaras técnicas ao redor do País[19-21].

O critério de Milão discorre sobre o tamanho das lesões diagnosticadas como CHC aos métodos de imagem, estando dentro desses critérios lesões únicas de até cinco centímetros em seu maior diâmetro ou, se múltiplas, até três lesões de três centímetros em seu maior diâmetro, excluída a presença de infiltração vascular e metástases à distância[23]. Recentemente, vem sendo exigido para que esse paciente seja passível da indicação cirúrgica, dosagem de AFP inferior a 1000 U/L.

O transplante hepático gradualmente ganhou espaço em pacientes com diagnóstico de CHC, atualmente representando 25% das indicações de transplante na Europa, 30% na França e 34% nos EUA[24-25].

Inicialmente os resultados dos transplantes realizados por CHC foram desalentadores. Pacientes com grandes lesões e múltiplos nódulos foram submetidos a esse procedimento com alto grau de recidiva e sobrevida em cinco anos inferior a 40%[26-27].

Em 1993, Bismuth et al., demonstraram que pacientes com menos de três tumores, sendo eles menores de três centímetros, eram candidatos de eleição para realização de transplante, com sobrevida de 62% em cinco anos[27].

Surge então o conceito da realização de transplante para pacientes com CHC portadores de lesões menores que três centímetros.

Em 1996, esse conceito foi reforçado e sedimentado na literatura através do estudo de Mazzafero et al. que mostraram excelentes resultados em pacientes com CHCs solitários menores que cinco centímetros ou com até três nódulos de até três centímetros; esse critério passou a ser conhecido como Critério de Milão e a sobrevida nesses pacientes excede 70% em 5 anos[23].

Esses dados confirmaram a clara indicação de transplante por CHC na prática clínica.

1.3 Fatores de Recidiva Tumoral Pós-Transplante por CHC

A recorrência de CHC após o transplante hepático até 1996 atingia índices proibitivos de até 40%[28-31]. No entanto, com o início da utilização dos critérios de Milão o risco de recorrência caiu para 10% a 15% em 5 anos[23,32-34].

Infelizmente, não há terapêutica de consenso em CHC recidivado pós-transplante hepático que aumente a sobrevida ou promova a cura, portanto a prevenção de recorrência é a melhor opção[34].

Para isso iniciou-se um estudo minucioso na definição de fatores pré e pós o transplante que influenciariam no risco de recidiva.

Vários fatores puderam ser associados ao aparecimento da recidiva, tais como número e tamanho das lesões, invasão microvascular, diferenciação celular, nível de AFP e regime de imunossupressão pós-operatória[35,36].

A invasão microvascular é tida como o maior fator prognóstico para recidiva de CHC[37-40,] infelizmente esse achado só pode ser concluído após avaliação do explante. Muitas vezes ela é subavaliada em estudos não minuciosos do órgão retirado (com a realização de poucos cortes durante esta avaliação).

O mecanismo de invasão vascular foi investigado por Mitsunobu et al.[41]. no CHC: enquanto a artéria hepática responde pela nutrição do nódulo, o sistema portal funciona como vaso eferente, esses vasos eferentes confluem permitindo a disseminação sistêmica do tumor, portanto a invasão seria pré-requisito para disseminação.

A recorrência hematogênica pode desenvolver-se por dois mecanismos: micrometástases já presentes no momento do transplante ou disseminação neoplásica durante a cirurgia[42]. Há relatos de células malignas encontradas em sangue de átrio direito e veia porta durante a hepatectomia em CHC[43].

O tamanho dos tumores, o número de nódulos, e grau de diferenciação das lesões tem sua importância no risco de recidiva atrelado à invasão vascular, ou seja, quanto maiores às lesões, maior o número ou menor grau de diferenciação há maior risco de invasão vascular e, portanto, de recidiva[28-29,44].

1.4 Invasão Vascular e a Recidiva Pós-Transplante de Fígado

Já é bem sedimentada na literatura que a presença de IMV relaciona-se intimamente com a recorrência do CHC, com o pior prognóstico e com a menor sobrevida do paciente, restringindo, assim, as opções de abordagem terapêutica[30]. No entanto, como já mencionado anteriormente, a IMV é de difícil detecção por métodos de imagem e laboratoriais, sendo necessária avaliação histopatológica do explante hepático, o que restringe a utilidade dessa informação no pré- operatório.

Embora a ocorrência de IMV ainda seja um fenômeno pouco elucidado, diversas pesquisas vêm sendo realizadas a fim de compreender a relação com outros dados clínicos e epidemiológicos[30,36,37,40]. A análise por tomografia computadorizada (TC), por exemplo, não conferiu predição à IMV e, até o momento, não existem outros métodos comprovadamente capazes de predizer a ocorrência de IMV de forma geral[31]. Estudos apontaram que níveis séricos de alguns marcadores, como alfafetoproteína (AFP) e Gama GT, podem predizer a presença de IMV em pacientes com múltiplos nódulos hepáticos[38].

Em virtude da dificuldade de se prever invasão microvascular nos pacientes com CHC, tentou-se estabelecer outros fatores clínicos que pudessem estar relacionados à recorrência do CHC nos pacientes transplantados, tais como a intensidade, início, duração e o tipo de imunossupressão destes pacientes[45].

Estudos de predição da IMV ainda são inconclusivos na literatura, sendo necessários novos avanços que possam tentar identificar a relação da IMV com

outros fatores clínicos no desfecho final destes pacientes[46,47], inclusive nos relacionados aos escores MELD e MELD-Na, a fim de identificar se haveria algum impacto de recidiva ao final de alguns anos.

Dados emergentes e consensos de sociedades internacionais de estudo do fígado e transplante hepático apoiam a vigilância do CHC pós-transplante, uma vez que o aumento da vigilância, o diagnóstico precoce e o tratamento agressivo, somados, demonstraram melhorar os resultados de sobrevida[48,49,50].

As diretrizes da American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) recomendam o uso do escore de prognóstico de estimativa de risco de recorrência de tumor após transplante (RETREAT) validado para determinar o risco de recorrência de um paciente em 5 anos e orientar os intervalos de triagem ideais.[48,49,50].

O estudo RETREAT (Risk Estimation of Tumor Recurrence After Transplant) de coorte retrospectivo, multicêntrico, buscou criar um modelo simples que estimasse o risco individual de recorrência do CHC, baseado no nível sérico de alfa feto proteína (AFP) pré-TOF e nas características do tumor (tamanho e microinvasão vascular) pós-TOF.[51,52]

Nesse estudo foram avaliados, inicialmente, 721 pacientes com CHC que estavam dentro do Critério de Milão submetidos a transplante hepático entre os anos 2002 e 2012 em três centros universitários nos Estados Unidos. Para a coorte de validação, foram avaliados 340 pacientes, também dentro de critério, que foram transplantados na Universidade de Toronto, Canadá, no mesmo período, perfazendo um total de 1061 pacientes.[51,52]

Embora não possa ser utilizado como critério de seleção e listagem (utiliza dados obtidos com anátomo patológico do fígado explantado), este escore auxilia no manejo da imunossupressão e na vigilância de recidiva do CHC (exames laboratoriais e de imagem) no pós-operatório do TOF, principalmente após os resultados de anatomopatológico encontrados.[51,52]

A utilização dessa nova ferramenta no manejo da recidiva tumoral pós-transplante de fígado, trouxe o reaquecimento do cenário de investigação do manejo da imunossupressão no pós-operatório da intervenção cirúrgica.

O papel da imunossupressão é uma consideração importante na recorrência de CHC. O sistema imunológico fornece a defesa do corpo contra células tumorais. Além disso, em casos de recorrência, existe imunidade concomitante, em que o encontro inicial do tumor primário induz a inibição do crescimento de outros tumores secundários ou metástases através da resposta imune antitumoral e mecanismos celulares imunossupressores[53,54]. No estado pós-transplante, tanto a imunidade padrão quanto a concomitante são suprimidas, o que pode explicar a progressão mais agressiva e mais rápida da recorrência de CHC pós-transplante[55].

A base atual para imunossupressão após TOF incluem inibidores de calcineurina (ICN), como tacrolimus e ciclosporinas[56,57]. No entanto, os INCs podem criar um ambiente permissivo para o crescimento tumoral, com risco aumentado de recorrência de CHC de maneira dose-dependente[56-58]. Imunossupressores com papel para a via de sinalização de alvo de rapamicina (mTOR) de mamíferos, cuja função se faz presente no crescimento e proliferação celular, também demonstrou desempenhar um papel na patogênese do CHC[59,60].

Uma das hipóteses aventadas no presente estudo foi se pacientes com MELD elevado no pré-operatório do TOF, à despeito da situação especial, com dificuldade de início precoce do regime de imunossupressão convencional por problemas como insuficiência renal, infecções por internações prolongadas, e que muitas vezes permanecem continuamente em regime menor, teriam menor chance de recidiva no pós-operatório.

Como demonstrado, antever IMV ou determinar outros fatores clínicos relacionados à recidiva tumoral poderá auxiliar no manejo operatório e no planejamento terapêutico, podendo impactar positivamente no prognóstico da doença e na sobrevida do paciente.

Nesse aspecto, o presente estudo pautar-se-á na análise retrospectiva de pacientes submetidos ao transplante hepático, a fim de determinar se características clínico-epidemiológicas foram capazes de predizer a ocorrência de invasão microvascular e da recorrência do carcinoma hepatocelular.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Principal

Correlacionar dados clínicos e epidemiológicos com a análise histopatológica dos explantes hepáticos dos pacientes que foram submetidos ao transplante hepático por carcinoma hepatocelular, no Hospital das Clínicas (HC) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP).

2.2 Objetivos Secundários

2.2.1 Avaliar a correlação entre a causa da cirrose hepática e outros dados clínicos da fase pré-operatória com o desfecho de invasão microvascular, recidiva tumoral e óbito;

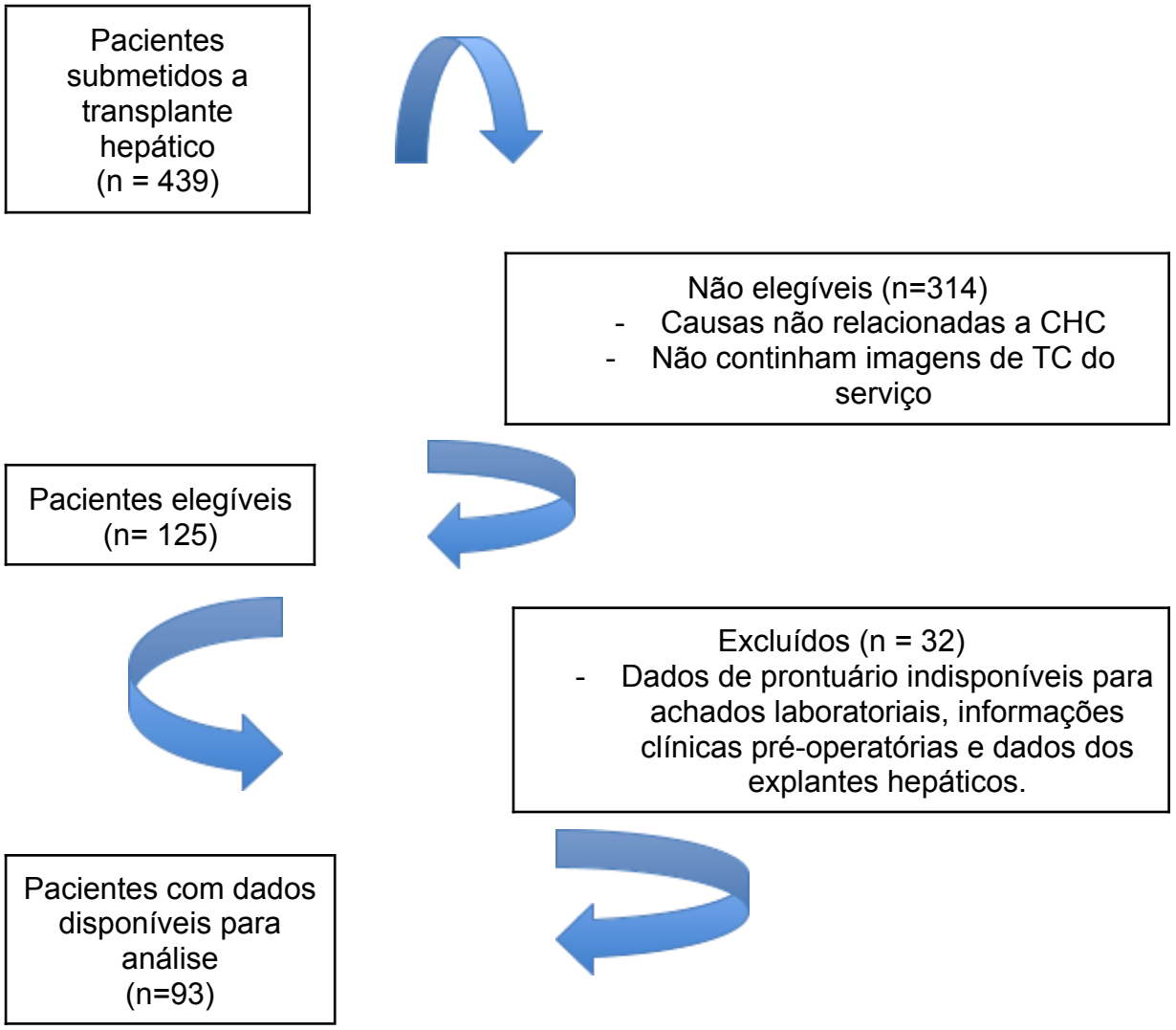
2.2.2 Verificar se os escores MELD e *Na-Model for End-Stage Liver Disease and Sodium* (MELD-Na), apresentaram diferença na sensibilidade/especificidade para predizer o desfecho recidiva ou óbito em pacientes pós-transplante.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo retrospectivo, transversal, de natureza observacional com execução de abordagem quantitativa, do tipo pesquisa analítica.

O estudo consistiu na análise de prontuários dos pacientes que foram submetidos ao transplante hepático com achado de carcinoma hepatocelular, na avaliação explante, no período de maio de 2010 a novembro de 2017, no Hospital de Clínicas da UNICAMP.

Inicialmente, obteve-se o total de 439 pacientes transplantados, dos quais 314 foram excluídos por não se tratarem de causas relacionadas ao CHC ou por não conterem imagens realizadas no próprio serviço. Para os exames séricos quantitativos, foram consideradas as informações com data mais próxima ao transplante, admitindo-se, no máximo, três meses antes da cirurgia. Restaram 125 pacientes, dos quais 32 foram excluídos, por não conter informações suficientes dos dados clínicos pré-operatórios ou relativos aos explantes hepáticos.



3.1 Critérios de Inclusão

Foram avaliados os prontuários dos pacientes com CHC submetidos a transplante de fígado na Unidade de Transplante Hepático (UTH) do HC da UNICAMP;

- Foram incluídos os registros entre março de 2010 e novembro de 2017;
- Para o estudo foram considerados os pacientes que continham as informações clínicas e laboratoriais nos prontuários, no máximo até três meses antes da data do transplante hepático;
- A data-limite de realização da TC, para inclusão dos pacientes, neste estudo ocorreu em até seis meses antes dos transplantes, e nos casos de

quimioembolização/*downstaging*, no máximo, até três meses, antes do procedimento.

3.2 Critérios de Exclusão

Os pacientes foram excluídos se:

- Eram menores de 18 anos;
- Eram portadores de insuficiência hepática aguda fulminante;
- Havia impossibilidade de reconhecimento da arquitetura tumoral, para avaliação do padrão histológico de Edmonson-Steiner, não sendo confirmado o diagnóstico de carcinoma hepatocelular;
- O exame radiológico que precedeu a intervenção cirúrgica não tenha sido realizado na instituição de pesquisa.
- Pacientes que não tinham TC com parâmetros técnicos adequados para análise de lesões focais hepáticas (fases pré-contraste, arterial, portal e de equilíbrio).
- Pacientes que não tinham descrição da presença ou ausência de invasão vascular microscópica nos estudos anatomopatológicos.
- Pacientes submetidos a quimioembolização previamente à cirurgia.
- Nódulos com diagnóstico anatomopatológico de hepatocolangiocarcinoma.

3.3 Coleta de Dados Clínicos

Os pacientes foram acompanhados desde a inclusão em lista pré-transplante de fígado até a realização do mesmo, eles mantêm seguimento periódico no Ambulatório da UTH–HC–Gastrocentro-Unicamp. Esse seguimento só é interrompido caso ocorrência de óbito ou por solicitação de transferência para seguimento por outro centro transplantador em caso de mudança de endereço.

Todos os pacientes receberam o enxerto hepático de doadores cadáveres alocados e distribuídos através da Central Nacional de Doação e Captação de Órgãos – II de Ribeirão Preto (CNCDO-II) pertencente ao Sistema Estadual de Transplantes da Secretaria de Estado da Saúde do Estado de São Paulo.

A coleta de dados foi realizada imediatamente após a conclusão do transplante.

Os exames laboratoriais dos receptores foram realizados no Laboratório de Patologia Clínica do Hospital de Clínicas da Unicamp, seguindo-se protocolos por eles definidos.

3.3.1 Dados do receptor

3.3.1.1 As variáveis gerais coletadas do receptor foram:

- Nome;
- Idade;
- Registro hospitalar na instituição;
- Sexo (masculino / feminino);
- Etiologia da hepatopatia crônica;
- MELD a MELDNa no pré-operatório imediato.

3.3.1.2 As variáveis pós-operatórias foram:

- Registro da data da última visita ou do óbito até 30 de dezembro de 2010;
- Imunossupressão utilizada;
- Presença de recidiva do CHC e tempo até o evento (meses);
- Tempo de sobrevida (meses);
- Causa da morte (recidiva tumoral, recidiva da doença de base, metabólica, infecciosa, de causa cardiovascular, neoplasia outra que não CHC e secundária a rejeição crônica).

- O cálculo do **MELD** foi realizado através da fórmula:

  Cálculo do MELD
  MELD = 0,957 × Log_e (creatinina mg/dl)
  + 0,378 × Log_e (bilirrubina mg/dl)
  + 1,120 x Log_e (INR)
  +0,643
  × 10 e arredondar para valor inteiro

- O cálculo do MELD-Na foi realizado por meio da fórmula:

  MELD-Na= MELD + 1,32 * (137 - Na) - [0,033 * MELD * (137 - Na)],
  *considerando a correção do valor do sódio sérico para a faixa de 125-137 mEq/l

3.4 Comitê de Ética

O estudo em questão está em consonância com os preceitos éticos exigidos. Sendo, previamente, submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Ciências Médicas UNICAMP, obtendo aprovação sob o número de parecer 5.242.1.

A carta de aceite encontra-se no anexo 1.

3.5 Análise Estatística

A análise estatística foi realizada pelos membros da Comissão de Estatística da FCM-Unicamp.

Posteriormente, foi realizada a análise descritiva dos dados clínicos e laboratoriais e, para as variáveis categóricas, optou-se pelas medidas de frequência absoluta e relativa.

Para as variáveis contínuas, foi conduzida uma análise da distribuição de probabilidade dos dados, de modo que, para aqueles cuja distribuição foi

evidenciada como normal, foram usados a média e o desvio padrão (DP) como medidas de tendência central e dispersão, respectivamente.

Nas variáveis cuja distribuição foi não normal, preferiu-se o resumo através de mediana, como medida de tendência central, e amplitude interquartil, como medida de dispersão.

Para a comparação entre as variáveis laboratoriais contínuas de distribuição normal, foi realizado o teste t de Student. Já o teste de Kruskal-Wallis foi utilizado para as variáveis com distribuição não normal.

Igualmente, foi conduzida uma análise de correlação para identificar a independência entre as variáveis disponíveis através do teste de Coeficiente de Correlação de Spearman, sendo as variáveis independentes incluídas em modelos de regressão logística na busca da associação, através da *odds ratio* (OR), para os desfechos invasão microvascular e óbito por CHC.

Em um primeiro momento, realizou-se a análise de regressão logística binária, ao passo que as associações que retornaram *p*-valor <0,20 foram incluídas no modelo de regressão logística multivariada. Neste, houve uma saturação progressiva na adição das variáveis, observando-se os efeitos sobre a precisão e sobre o ajuste das demais variáveis sob a análise definitiva.

Por fim, utilizando-se o escore MELD e sua variante que inclui valores séricos de sódio, o MELD-Na, foram construídas curvas de *Receiver Operating Characteristic* (ROC), em português, característica de operação do receptor, avaliando a associação entre os parâmetros laboratoriais de gravidade na doença hepática (utilizados para o cálculo do escore) e a invasão microvascular/óbito nesses pacientes.

Assim, buscou-se estabelecer, na curva, o ponto de corte ideal para o desfecho como aquele que evidencia os maiores valores de sensibilidade e especificidade simultaneamente.

Toda a tabulação ocorreu no programa Microsoft Excel©, e as análises estatísticas foram realizadas no software Stata versão 16.0 (StataCorp. 2019. Stata Statistical Software: Release 16. College Station, TX: StataCorp LP), a nível de significância de 5%.

4 RESULTADOS

Nas Tabelas 1 e 2 a seguir, estão dispostas as características individuais dos pacientes em estudo, podendo-se observar que, dos 93 pacientes, 72 (77,4%) eram do sexo masculino, com idade média de 58,53 anos (36 – 69 anos) e 85 indivíduos (91,4%) eram de etnia caucasiana.

Tabela 1. Características epidemiológicas dos pacientes submetidos a transplante por CHC

Características epidemiológicas	n	%
sexo masculino	72	78,3
Etnia		
branca	85	91,4
parda	6	6,4
preta	2	2,2

N: número de pacientes; %; porcentagem de pacientes.

Tabela 2. Características epidemiológicas dos pacientes submetidos a transplante por CHC

Características	média/tendência central	Mediana
Idade (anos)	58,5	36-69 anos
peso (kg)	76	54-105 kg
IMC (kg/m²)	24,8	18 – 47 kg/m2

Kg: kilograma; m²: metro quadrado.

Tabela 3. Comorbidades e complicações da cirrose nos pacientes submetidos a transplante por CHC

Comorbidades de Complicações	N	%
Histórico de uso de álcool	65	69,9
Diabetes Mellitus	28	30,1
Hipertensão Arterial Sistêmica	49	52,7
Varizes esofágicas	55	59,1
Ascite	34	36,5

N: número de pacientes; %; porcentagem de pacientes.

Das hepatopatias, 49 (52,7%) foram causadas pelo vírus da Hepatite C, seguida por hepatopatia alcoólica (17,2%) (Tabela 4).

Tabela 4. Causa da hepatopatia dos pacientes submetidos a transplante por CHC

Causa da Hepatopatia	N	%
Vírus da hepatite C	49	52,7
Vírus da hepatite B	6	6,5
Hepatopatia Alcoólica	16	17,2
Cirrose Criptogênica	15	16,1
Mista	7	7,5

N: número de pacientes; %; porcentagem de pacientes.

Em 29 pacientes (31,52%), a amostra evidenciou invasão microvascular à análise histopatológica, sendo o grau histológico 2 mais comumente encontrado em 45 pacientes (48,4%).

A mediana do tamanho dos nódulos foi de 3,05 cm (0,3 cm – 6,3 cm). Em 36 pacientes observou-se múltiplos nódulos no fígado explantado onde mediana do número de nódulos foi de 4 nódulos (1 – 8 nódulos)

Tabela 5. Características intrínsecas dos nódulos dos pacientes submetidos a transplante por CHC

Análise microvascular dos nódulos	n	%
Invasão microvascular	29	31,5
Múltiplos nódulos	36	39,10
Grau histológico (n=80)		
1	6	7,5
2	45	56,3
3	27	33,8
4	2	2,5

N: número de pacientes; %; porcentagem de pacientes.

Dos 93 pacientes estudados, 17 evoluíram a óbito (18,3%) até o momento da conclusão desse estudo.

A curva de sobrevida de 1 ano, 2 anos e 5 anos foi de 81,2 % , 71,3% e 66,7%, respectivamente.

A Tabela 6 retrata a causa de óbito de todos os pacientes que evoluíram para esse desfecho no pós-transplante. Entre estas, a septicemia figurou como o principal motivo de óbito nos pacientes com aproximadamente 29,0%.

Tabela 6. Causa do óbito em pacientes submetidos ao transplante hepático por CHC

Causa do óbito	n (=17)	%
Choque hipovolêmico	2	11,6
Choque não especificado	1	5,8
Recidiva de CHC	2	11,6
Disfunção primária do enxerto	1	5,8
Falência múltipla de órgãos	1	5,8
Indeterminada	4	23,4
Neoplasia cabeça e pescoço	1	5,8
Septicemia	5	29,0

CHC: carcinoma hepatocelular; N: número de pacientes; %; porcentagem de pacientes.

Não se observou correlação estatística entre o número de nódulos ou o tamanho do nódulo e a presença de invasão vascular.

Não se observou correlação estatística entre a presença de invasão vascular e recidiva.

Esses achados foram justificados pelo número de apenas 2 recidivas tumorais.

Na Tabela 7, estão dispostos os dados laboratoriais dos pacientes, evidenciando-se média dos valores de albumina abaixo dos limites inferiores de referência no grupo de pacientes sem invasão microvascular (média=3,32 e DP=0,94) e dentro dos limites de referência no grupo com IMV (média de 3,66 e DP=0,71). A mediana para as plaquetas também esteve abaixo dos limites inferiores de referência em ambos os grupos. Os valores medianos de alfafetoproteína, TGO e

GGT estiveram acima dos limites superiores da normalidade. A mediana para o MELD dos pacientes foi de 12 (Amplitude interquartil (AI)=7) em pacientes sem IMV e de 11 (5,5) em pacientes com IMV, sendo os valores de MELD-Na 11 (AI=11) e 8 (AI=6,5), para os mesmos grupos. Não houve diferenças significativas entre os grupos para nenhum dos parâmetros avaliados.

Tabela 7. Características laboratoriais dos pacientes submetidos à análise histopatológica após transplante por CHC comparação entre a presença e ausência de invasão microvascular.

Variável	Mediana (AI) Sem IMV	Mediana (AI) Com IMV	P-Valor
Alfafetoproteína	11,05 (29,16)	11,3 (90,4)	0,994
Albumina Sérica	3,32 (0,94)	3,66 (0,71)	0,082
Bilirrubina sérica	1,68 (2,38)	0,96 (1,81)	0,078
Plaquetas	65.000 (51,000)	109.000 (98,000)	0,078
Creatinina	0,86 (0,32)	0,85 (0,20)	0,798
AST	65 (86)	55 (48,5)	0,248
ALT	55 (89)	46 (48)	0,542
RNI	1,4 (0,38)	1,18 (0,45)	0,090
GGT	97 (126)	144 (224)	0,168
Sódio sérico	140 (5)	139 (5)	0,478
Fosfatase Alcalina	109 (76)	125 (122)	0,085
MELD	12 (7)	11 (5,5)	0,159
MELD-Na	11 (11)	8 (6,5)	0,141

AST: aspartato amino transferase; ALT: alanina aminotransferase; GGT: gama glutamil transferase; MELD: model for end liver disease; Na: sódio; AI; amplitude interquartil; IMV: invasão microvasrcular.

Na Tabela 8, pode-se identificar que não houve diferença entre as causas de hepatopatia com relação ao desfecho invasão microvascular, havendo apenas, inicialmente, associação com o sexo masculino, porém nenhuma das duas variáveis foi significativa na análise multivariada. Para o desfecho óbito, na análise bivariada não apresentou associação com nenhuma das causas de hepatopatia especificamente.

Tabela 8. Fatores pré-clínicos associados à Invasão Microvascular e ao óbito em pacientes submetidos a avaliação histopatológica após transplante por CHC

		Regressão logística bivariada				Regressão logística multivariada*			
	n (%)	**Odds Ratio**	**P-Valor**	**Intervalo de Confiança 95%**		**Odds Ratio**	**P-Valor**	**Intervalo de Confiança 95%**	
Desfecho: Invasão Microvascular	29 (100,00)								
Hepatopatia não viral[a]	8 (27,59)	1							
Hepatopatia Viral	19 (65,52)	1,5132	0,403	0,5738	3,9905				
Hepatopatia Mista	2 (06,90)	1,4375	0,779	0,1143	18,076				
Sexo Masculino	26 (89,66)	3,2029	**0,083**	0,8571	11,9685	2,6845	0,151	0,6986	10,3161
Tabagismo	23 (79,31)	2,5219	**0,079**	0,8999	7,0679	2,1545	0,154	0,7495	6,1936
Hipertensão Arterial Sistêmica	14 (48,28)	0,7467	0,516	0,3092	1,8032				

CHC; carcinoma hepatocelular;
*Estatísticas de colinearidade: tolerância > 0,1 e VIF <10; Teste de Hosmer e Lemeshow: p=0,181; R^2 de Nagelkerke=0,087

A Tabela 9 evidencia uma associação inicial entre o tamanho do maior tumor >5 cm, a bilirrubina total >1,2 mg/dL, o plaquetograma <100 x 109 U/L, a albumina sérica <3,5 g/dL, a GGT >130 U/L e o desfecho invasão microvascular. No entanto, nenhuma variável permaneceu significativa na análise multivariada. Não foram identificadas associações entre as variáveis laboratoriais de exposição e o desfecho óbito.

Tabela 9. Fatores clínico-laboratoriais associados à Invasão Microvascular e ao óbito em pacientes submetidos a avaliação histopatológica após transplante por CHC

		Regressão logística bivariada				**Regressão logística multivariada***			
	N (%)	**Odds Ratio**	**P-Valor**	**Intervalo de Confiança 95%**		**Odds Ratio**	**P-Valor**	**Intervalo de Confiança 95%**	
Desfecho: Invasão Microvascular	29 (100,00)								
Maior tumor >5 cm	7 (24,14)	3,6909	**0,040***	1,0594	12,8589	2,0562	0,316	0,5029	8,4078
Bilirrubina Total > 1,2 mg/dL	14 (48,28)	0,4030	**0,049***	0,1630	0,9968	0,6214	0,372	0,2184	1,7680
Plaquetograma < 100 x 10^9/L	14 (48,28)	0,3449	**0,023***	0,1379	0,8625	0,5207	0,206	0,1895	1,4307
Albumina Sérica < 3,5 mg/dl	10 (34,48)	0,4785	**0,113***	0,1923	1,1904	0,7492	0,577	0,2718	2,0651
AST > 44 U/L	16 (55,17)	0,9231	0,859	0,3807	2,2383				
GGT > 130 U/L	16 (55,17)	2,1405	**0,095***	0,8758	5,2315	1,8856	0,187	0,7351	4,8365
Desfecho: Óbito									
Maior tumor > 5 cm	3 (17,4)	2,4444	**0,171***	0,6807	8,7786				
Bilirrubina Total > 1,2mg/dL	12 (69,6)	1,5306	0,329	0,6507	3,6005				
Plaquetograma < 100 x10^9U/L	13 (75,2)	1,5623	0,314	0,6556	3,7231				
Albumina Sérica < 3,5mg/dl	6 (35,3)	1,5333	0,309	0,6725	3,4959				
GGT > 130 U/L	7 (41,1)	0,7441	0,486	0,3241	1,7082				
Invasão Microvascular	6 (34,8)	0,8387	0,696	0,3469	2,0280				

CHC: carcinoma hepatocelular; AST: alanina aminotransferase; GGT: gama glutamil transferase; cm:centímetro; mg/dL: miligrama por decilitro; U/L: unidade por litro; N:número de pacientes; %; porcentagem de pacientes.

Na Figura 1, as curvas foram construídas para o desfecho óbito, sendo que, para o escore MELD, identificou-se como ponto de corte de maior sensibilidade (90,91%) e especificidade (37,50%) simultâneas o valor de 10 pontos, ao passo que, no MELD-Na, o ponto de corte foi 7 pontos, com sensibilidade de 90,91% e especificidade de 33,33%. Ambas as escalas foram significativas com valores de área sob a curva de 0,5727 para o escore MELD e de 0,6032 para o MELD-Na.

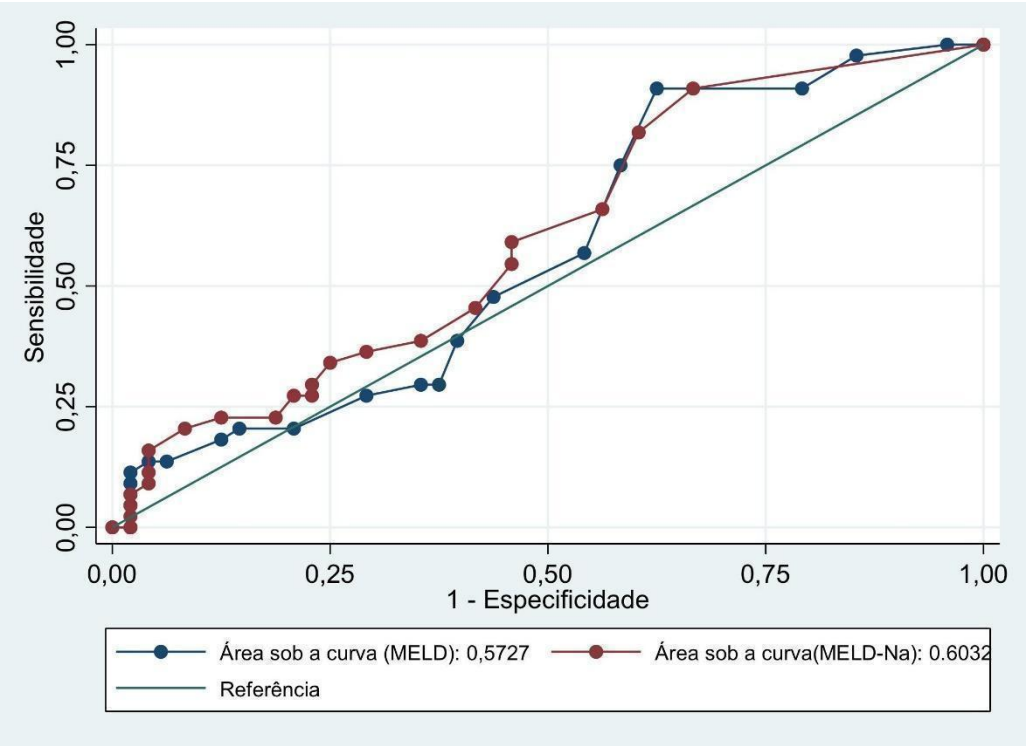


Figura 1. **Curvas ROC e áreas sob a curva para valores dos escores MELD e MELD-Na *versus* óbito em pacientes com CHC**

Na figura 2, os valores das áreas sob as curvas ROC não mostraram qualquer diferença de sensibilidade entre os escores MELD e MELD-Na para invasão microvascular em pacientes com CHC e, por análise dos resultados, demonstraram que as curvas para ambos os escores não foram significativas.

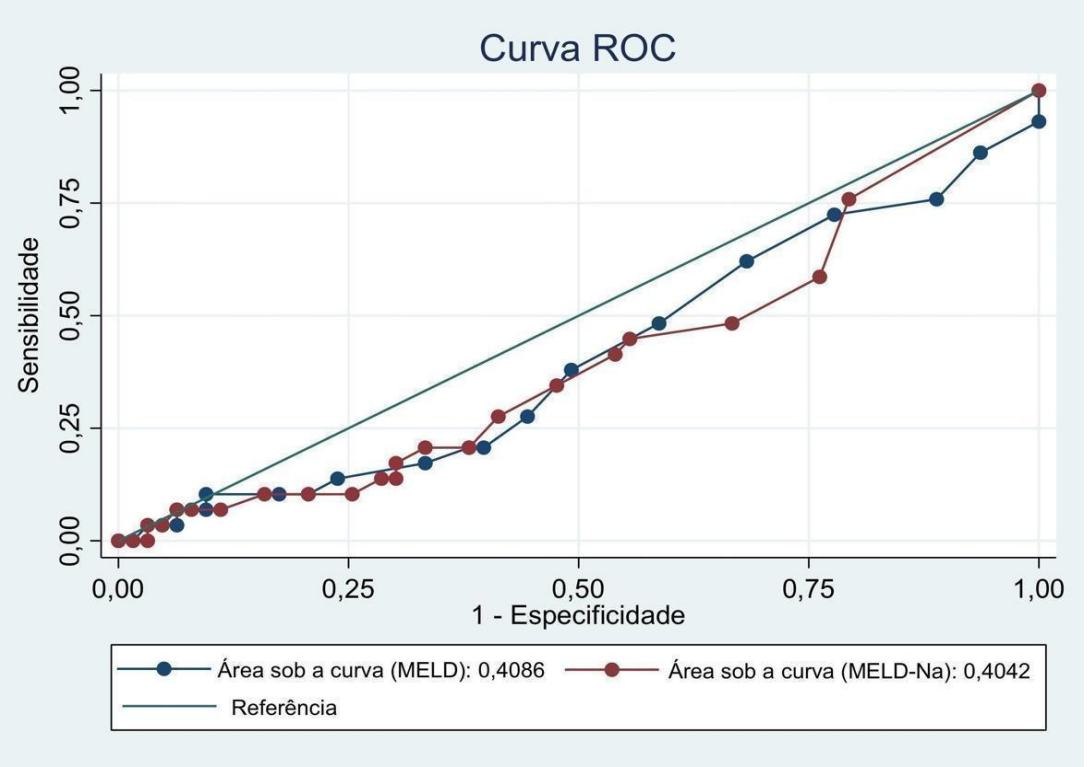


Figura 2. **Curvas ROC e áreas sob a curva para valores dos escores MELD e MELD-Na *versus* invasão microvascular em pacientes com CHC**

5 DISCUSSÃO

O carcinoma hepatocelular (CHC) é o tumor primário hepático mais recorrente, sendo a 5ª neoplasia mais comum, com incidência de 10,1 casos a cada 100.000 habitantes por ano, estimativa mundial de 841.080 novos casos[61,62]. O CHC é tido como a principal causa de morte em pacientes cirróticos, e estima-se que a sua incidência irá crescer no futuro[63].

O transplante hepático trouxe para pacientes cirróticos portadores de CHC uma mudança importante de prognóstico, com sobrevida de 5 anos superior a 70% em inúmeros serviços ao redor do mundo. O advento da recidiva do CHC pós-transplante hepático, no entanto, continua a ser objeto de preocupação por ter alto impacto na sobrevida desses pacientes além de não possuir um método com acurácia até o presente momento que possa predizê-la[47].

O presente estudo buscou verificar as informações clínico-laboratoriais dos pacientes submetidos a transplante de fígado por CHC a fim de verificar a existência de correlação de dados laboratoriais, assim como de dados anatomopatológicos dos explantes, como a invasão microvascular do CHC, recidiva tumoral e incidência de óbito nessa população.

A invasão microvascular é frequentemente descrita como o principal fator de risco para mau prognóstico do CHC em pacientes submetidos a transplante hepático[64-68]. Embora invasão de vasos de médio e grande calibre possam ser adequadamente diagnosticadas, a IMV está abaixo da resolução da imagem e não pode ser diretamente detectada com os métodos de imagem atuais.

Pawlik et al.[69] demonstraram que as dimensões do CHC (tumores maiores que 5,0 cm) devem ser consideradas um fator de mau prognóstico devido à alta incidência de IMV. Em nosso estudo não encontramos diferença significativa entre as dimensões dos CHCs com a IMV.

Chandarana et al.[70] descreveram relação entre multifocalidade e IMV, fator também não comprovado no nosso estudo.

Ausência de cápsula, descontinuidade ou irregularidade da cápsula foram fatores positivamente relacionados a IMV por Chou et al. e por Lim et al.[71,72],

entretanto, Miyata et al.[73] demonstraram que a integridade, presença ou ausência da cápsula não estavam relacionadas a este fato.

Recentemente, outros autores, por meio da abordagem de cálculos utilizando dados obtidos por tomografia multislice, concluíram que não foi possível predizer IMV, como Lahan et al.[31], os quais concluíram que a análise tomográfica quantitativa não prediz invasão microvascular.

Neste estudo, observou-se que as características epidemiológicas dos pacientes são semelhantes às do perfil nacional.

No Brasil, cerca de 70% dos casos de CHC estão relacionados à cirrose secundária à infecção pelos vírus B ou C[74]. Além disso, nacionalmente, há predomínio do vírus C sobre o vírus B, sendo, 54% e 16%, respectivamente[74].

No presente estudo, no entanto, embora a maioria dos casos de CHC sejam associados ao vírus C, a relacionada à cirrose alcoólica está representada como segunda etiologia mais prevalente, chegando ao percentual de 17%, ao passo que o vírus B ficou em 6%, conforme registrado na Tabela 1.

Atualmente, o estilo de vida e os hábitos alimentares dos pacientes têm chamado a atenção para as alterações metabólicas. Sabe-se que, em futuro próximo, as causas metabólicas de cirrose poderão ser mais prevalentes que as causas virais[13].

A ocorrência de hepatopatia por causa desconhecida (criptogênica) também esteve acima da prevalência brasileira, enquanto a média nacional ficou em 3%, neste estudo essa média foi de 16%. Possível justificativa poderia ser os casos ainda subdiagnosticados de esteato-hepatite não alcoólica (NASH).

A Tabela 1 tem o registro das características clínicas dos transplantados, sendo 78% homens, e a média da idade dos pacientes de 58 anos (36-81). Além disso, a Tabela 4 mostra que, entre todas as variáveis clínicas analisadas, o sexo masculino apresentou-se como fator de proteção para o desfecho óbito. Assim, apesar de mais homens serem acometidos por CHC (78%), a porcentagem menor evoluiu para óbito quando comparado ao sexo feminino. No entanto, o sexo feminino esteve em menor quantidade no presente estudo, 21 (22%), o que poderia justificar esse achado. Por outro lado, a porcentagem do sexo masculino (78%) foi exatamente igual (78%) à do estudo de Carrilho[74], que, em 2010, analisou 1.363

pacientes com CHC. Essa informação revela que não houve tendência de redução do CHC em homens, mantendo-se a taxa constante. De forma semelhante, ainda como visto na Tabela 4, não houve nenhuma relação entre os parâmetros analisados e o desfecho invasão microvascular.

Sobre os exames séricos quantitativos, Zhao et al.[18] concluíram que a concentração sérica dos biomarcadores AFP >400 mg/L e GGT >130 U/L, o diâmetro do tumor >8cm e a quantidade de tumores >3 eram preditores de IMV em pacientes diagnosticados com CHC multinodular. Neste estudo, entretanto, não foi possível reproduzir esses resultados, nenhuma dessas variáveis teve relação significante para o desfecho invasão microvascular.

Na análise generalizada da amostra, considerando-se os pacientes com múltiplos nódulos, apesar de 39% dos pacientes apresentarem multinodularidade, muito semelhante à proporção de 40% da amostra do estudo de Yang et al., em nosso estudo a presença de múltiplos nódulos não apresentou correlação com a presença de recidiva ou óbito.[75]

É descrito por diversos estudos a correlação do tamanho tumoral e a presença da invasão microvascular, em tumores próximos de 5 cm de diâmetro, usualmente o nódulo começa a perder diferenciação, podendo apresentar invasão microvascular. Pode-se, portanto, admitir, que quanto maior o nódulo, pior o prognóstico, com maior probabilidade de recorrência. No presente estudo não foi possível comprovar tal achado, pois, além de não se demonstrar relação significativa entre a presença de IMV e o desfecho mortalidade, também não foi possível relacionar o tamanho do nódulo com o desfecho IMV. Esse fato pode ser justificado pelo eventual subdiagnóstico de invasão microvascular que existia nas avaliações anatomopatológicas, principalmente em coortes mais antigas, além do número reduzido de casos de recidiva nessa coorte.

Em relação aos valores das áreas sob as curvas ROC não mostraram qualquer diferença de sensibilidade entre os escores MELD e MELD-Na para invasão microvascular em pacientes com CHC e, por análise dos resultados, demonstraram que as curvas para ambos os escores não foram significativas, concluindo que ambos os escores não puderam ser utilizados como preditores de

IMV. Até o presente momento, não há nenhum outro estudo com associação semelhante.

Nossa hipótese que pacientes com MELDs maiores teriam um atraso na introdução de imunossupressão, inclusive menor dose no pós-operatório imediato por complicações como disfunção renal, e que, portanto, poderiam apresentar um nível de imunossupressão menor e consequente proteção à recidiva tumoral não pode ser evidenciado, no entanto, é importante verificar que pelo número reduzido de pacientes com recidiva não pode-se verificar estatisticamente as comparação dos níveis de imunossupressão entre esses 2 grupos, os com e sem imunossupressão.

Já na Figura 1, a curva ROC demonstrou que há maior sensibilidade do MELD-Na sobre o MELD para determinar óbito em pacientes com CHC, considerando um mesmo ponto de corte para ambos. Outros estudos já mostraram que o escore MELD-Na é mais sensível para determinar gravidade e prioridade na fila do transplante[17,76].

Neste estudo, mais que isso, avaliou-se que há íntima relação entre os valores MELD-Na e o evento óbito nos pós-transplantes. A partir dessa análise, pode-se inferir que esse escore também é útil para avaliar prognóstico nos pós-operatórios, sendo mais sensível que o MELD isolado, apesar de ambos os escores apresentarem significância estatística para esse fim na presente análise.

Este estudo se assemelha ao de Aranzana et al.[18], que utilizou a curva ROC para valores de MELD *versus* sobrevida pós-transplante em sete dias, um mês, três meses, seis meses, um ano e dois anos, com 1.006 pacientes, demonstrando que o escore pode servir como um preditor significativo de morte pós-transplante, e, também, ao de Xun Luo et al.[77], que demonstrou a funcionalidade do escore MELD-Na em melhor predizer tanto a mortalidade na fila quanto a sobrevida.

Destaca-se que, apesar de haver análise de um único centro de referência, neste estudo foram encontrados dados semelhantes aos do perfil nacional e aos de outros trabalhos maiores[31,39]. Este estudo teve várias limitações, por estar sob o ônus da análise retrospectiva, com fragmentação e perda de informações.

6 CONCLUSÃO

Não foram encontrados preditores para IMV entre critérios clínicos, laboratoriais e epidemiológicos.

O escore MELD-Na apresentou menor ponto de corte simultâneo para sensibilidade e especificidade em relação ao MELD para predizer mortalidade em pacientes submetidos a transplante hepático.

Neste estudo, ainda foi identificado que os escores MELD e MELD-Na não puderam predizer o desfecho de invasão microvascular ou recidiva.

7 REFERÊNCIAS

1 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 Jul;69(1):182-236.

2 Perazzo H, Pacheco AG, De Boni R, Luz PM, Fittipaldi J, Cardoso, SW, Grinsztejn B, Veloso, VL. Age-Standardized Mortality Rates Related to Cirrhosis in Brazil from 2000 to 2012: A nationwide Analysis. *Annals of hepatology*. 2017 Mar-Apr;*16*(2), 269–78.

3 EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma [J Hepatol 69 (2018) 182- 236].J Hepatol. 2019 Apr;70(4):817.

4 Sangiovanni A., Prati GM., Fasani P., Ronchi G., Romeo R., Manini M., Del Ninno E., Morabito A., Colombo M. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: A 17-year cohort study of 214 patients. Hepatology. 2006 May, 43:1303-10.

5 El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma. N Engl J Med. 2011 Sep 22;365(12):1118-27.

6 Shiels MS, O'Brien TR. Recent Decline in Hepatocellular Carcinoma Rates in the United States. Gastroenterology. 2020 Apr;158(5):1503-1505.e2.

7 Tapper EB, Lok AS. Use of Liver Imaging and Biopsy in Clinical Practice. N Engl J Med. 2017 Aug 24;377(8):756-68.

8 Villanueva A. Hepatocellular Carcinoma. N Engl J Med. 2019 Apr 11;380(15):1450-62.

9 Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, Kudo M, Breder V, Merle P, Kaseb AO, Li D, Verret W, Xu DZ, Hernandez S, Liu J, Huang C, Mulla S, Wang Y, Lim HY, Zhu AX, Cheng AL; IMbrave150 Investigators. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. N Engl J Med. 2020 May 14;382(20):1894-905.

10 Andronescu CI, Roxana Purcarea M, Aurel Babes P. The role of noninvasive tests and liver biopsy in the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease. J Med Life. 2018 Jul-Sep;11(3):243-46.

11 Loomba R, Sanyal AJ. The global NAFLD epidemic. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2013 Nov;10(11):686-90.

12 Lazo M, Clark JM. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: A global perspective. Semin Liver Dis. 2008;28(4):339–50. doi: 10.1055/s-0028-1091978.

13 Davila JA, Morgan RO, Shaib Y, McGlynn KA, El-Serag HB. Diabetes increases the risk of hepatocellular carcinoma in the United States: a population based case control study. Gut. 2005 Apr;54(4):533-9.

14 Pais R, Fartoux L, Goumard C, Scatton O, Wendum D, Rosmorduc O, Ratziu V. Temporal trends, clinical patterns and outcomes of NAFLD-related HCC in patients undergoing liver resection over a 20-year period. Aliment Pharmacol Ther. 2017 Nov;46(9):856-63.

15 Terrault NA, Zeuzem S, Di Bisceglie AM, Lim JK, Pockros PJ, Frazier LM, Kuo A, Lok AS, Shiffman ML, Ben Ari Z, Akushevich L, Vainorius M, Sulkowski MS, Fried MW, Nelson DR; HCV-TARGET Study Group. Effectiveness of Ledipasvir-Sofosbuvir Combination in Patients with Hepatitis C Virus Infection and Factors Associated with Sustained Virologic Response. Gastroenterology. 2016 Dec;151(6):1131-1140.e5.

16 Turri JAO, Decimoni TC, Ferreira LA, Diniz MA, Haddad LBP, Campolina AG. Higher MELD score increases the overall cost on the waiting list for liver transplantation: a micro-costing analysis based study. Arq Gastroenterol. 2017 Jul-Sept;54(3):238-45.

17 Freitas ACT, Rampim AT, Nunes CP, Coelho JCU. Impact of Meld Sodium on Liver Transplantation Waiting List. Arq Bras Cir Dig. 2019 Dec 9;32(3):e1460.

18 Aranzana EM, Coppini AZ, Ribeiro MA, Massarollo PC, Szutan LA, Ferreira FG. Model for End-Stage Liver Disease, Model for Liver Transplantation Survival and Donor Risk Index as predictive models of survival after liver transplantation in 1,006 patients. Clinics (Sao Paulo). 2015 Jun;70(6):413-8.

19 Brasil. Ministério da Saúde. Critérios para cadastramento de candidatos a receptores de fígado-doador cadáver. Portaria n^0 541 de 14 março de 2002.

20 Brasil. Ministério da Saúde. Critérios para distribuição de fígado doador cadáver para transplante. Portaria n^0 1160 de 29 de maio de 2006, publicada no Diário Oficial da União, n^0 103 de 31 de maio de 2006.

21 Nota técnica 01/2011 Fígado; de 25/05/2011; Sistema Estadual de Transplantes, Secretaria de Saúde do Governo do Estado de São Paulo).

22 Llovet JM, Bruix J. Novel advancements in the management of hepatocellular carcinoma in 2008. J Hepatol. 2008;48 Suppl 1:S20-37.

23 Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. N Engl J Med 1996;334:693–9.

24 Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. Hepatology 1999;30:1434–40.

25 Zavaglia C, De Carlis L, Alberti AB, Minola E, Belli LS, Slim AO, Airoldi Giacomoni A, Rondinara G, Tinelli C, Forti D, Pinzello G. Predictors of

long-term survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. Am J Gastroenterol. 2005 Dec;100(12):2708-16.

26 Ringe B, Pichlmayr R, Wittekind C, Tusch G. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma: experience with liver resection and transplantation in 198 patients. World J Surg. 1991 Mar-Apr;15(2):270-85.

27 Bismuth H, Chiche L, Adam R, Castaing D. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: liver resection or transplantation? Transplant Proc. 1993 Feb;25(1 Pt 2):1066-7.

28 Esnaola NF, Lauwers GY, Mirza NQ, Nagorney DM, Doherty D, Ikai I, Yamaoka Y, Regimbeau JM, Belghiti J, Curley SA, Ellis LM, Vauthey JN. Predictors of microvascular invasion in patients with hepatocellular carcinoma who are candidates for orthotopic liver transplantation. J Gastrointest Surg. 2002 Mar-Apr;6(2):224-32; discussion 232.

29 Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, Bhoori S, Schiavo M, Mariani L, Camerini T, Roayaie S, Schwartz ME, Grazi GL, Adam R, Neuhaus P, Salizzoni M, Bruix J, Forner A, De Carlis L, Cillo U, Burroughs AK, Troisi R, Rossi M, Gerunda GE, Lerut J,Belghiti J, Boin I, Gugenheim J, Rochling F, Van Hoek B, Majno P; Metroticket Investigator Study Group. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. Lancet Oncol. 2009 Jan;10(1):35-43.

30 Kaibori M, Ishizaki M, Matsui K, Kwon AH. Predictors of microvascular invasion before hepatectomy for hepatocellular carcinoma. J Surg Oncol. 2010 Oct 1;102(5):462-8.

31 Lahan-Martins D, Perales SR, Gallani SK, da Costa LBE, Lago EAD, Boin IFSF, Caserta NMG, de Ataide EC. Microvascular invasion in hepatocellular carcinoma: is it predictable with quantitative computed tomography parameters? Radiol Bras. 2019 Sep-Oct;52(5):287-92.

32 Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. Lancet. 2012 Mar 31;379(9822):1245-55.

33 Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. Hepatology 2005;42:1208–36.

34 Rahbari NN, Mehrabi A, Mollberg NM, Müller SA, Koch M, Büchler MW, Weitz J. Hepatocellular carcinoma: current management and perspectives for the future. Ann Surg. 2011 Mar;253(3):453-69.

35 Schnitzbauer AA, Schlitt HJ, Geissler EK. Influence of immunosuppressive drugs on the recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation: a gap between basic science and clinical evidence. Transplantation. 2011 Jun 15;91(11):1173-6.

36 Vivarelli M, Bellusci R, Cucchetti A, Cavrini G, De Ruvo N, Aden AA, La Barba G, Brillanti S, Cavallari A. Low recurrence rate of hepatocellular carcinoma

after liver transplantation: better patient selection or lower immunosuppression? Transplantation. 2002 Dec 27;74(12):1746-51.

37 Sumie S, Kuromatsu R, Okuda K, Ando E, Takata A, Fukushima N, Watanabe Y, Kojiro M, Sata M. Microvascular invasion in patients with hepatocellular carcinoma and its predictable clinicopathological factors. Ann Surg Oncol. 2008 May;15(5):1375-82.

38 Zhao WC, Fan LF, Yang N, Zhang HB, Chen BD, Yang GS. Preoperative predictors of microvascular invasion in multinodular hepatocellular carcinoma. Eur J Surg Oncol. 2013 Aug;39(8):858-64.

39 Choi KK, Kim SH, Choi SB, Lim JH, Choi GH, Choi JS, Kim KS. Portal venous invasion: the single most independent risk factor for immediate postoperative recurrence of hepatocellular carcinoma. J Gastroenterol Hepatol. 2011 Nov;26(11):1646-51.

40 Zhang X, Li J, Shen F, Lau WY. Significance of presence of microvascular invasion in specimens obtained after surgical treatment of hepatocellular carcinoma. J Gastroenterol Hepatol. 2018 Feb;33(2):347-54.

41 Mitsunobu M, Toyosaka A, Oriyama T, Okamoto E, Nakao N. Intrahepatic metastases in hepatocellular carcinoma: the role of the portal vein as an efferent vessel. Clin Exp Metastasis. 1996 Nov;14(6):520-9.

42 Koo J, Siu KF, et al. Recovery of malignant tumor cells from the right atrium during hepatic resection for hepatocellular carcinoma. Cancer 1982;52:1952-6.

43 Yamanaka N, Okamoto E, Fujihara S, Kato T, Fujimoto J, Oriyama T, Mitsunobu M, Toyosaka A, Uematsu K, Yamamoto K. Do the tumor cells of hepatocellular carcinomas dislodge into the portal venous stream during hepatic resection? Cancer. 1992 Nov 1;70(9):2263-7.

44 Tsai TJ, Chau GY, Lui WY, et al. Clinical significance of microscopic tumor venous invasion in patients with resectable hepatocellular carcinoma. Surgery 2000;127:603–8.

45 Karnofsky DA. Palliation and life prolongation with anticancer drugs. CA Cancer J Clin 1966;16:117-9.

46 Decaens T, Roudot-Thoraval F, Bresson-Hadni S, Meyer C, Gugenheim J, Durand F, Bernard PH, Boillot O, Compagnon P, Calmus Y, Hardwigsen J, Ducerf C, Pageaux GP, Dharancy S, Chazouillères O, Cherqui D, Duvoux C. Role of immunosuppression and tumor differentiation in predicting recurrence after liver transplantation for hepatocellular carcinoma: A multicenter study of 412 patients. World J Gastroenterol 2006;12(45):7319-25.

47 Guerrini GP, Pinelli D, Marini E, Corno V, Guizzetti M, Zambelli M, Aluffi A, Lincini L, Fagiuoli S, Lucianetti A, Colledan M. Value of HCC-MELD Score in Patients with Hepatocellular Carcinoma Undergoing Liver Transplantation. Prog Transplant. 2018 Mar;28(1):63-9.

48. Roh YN, David Kwon CH, Song S, Shin M, Kim MJ, Kim S, et al. The prognosis and treatment outcomes of patients with recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation. Clin Transplant. 2014;28:141–8.

49. Lee DD, Sapisochin G, Mehta N, Gorgen A, Musto KR, Hajda H, et al. Surveillance for HCC after liver transplantation: increased monitoring may yield aggressive treatment options and improved postrecurrence survival. Transplantation. 2020;104:2105–12.

50. Valdivieso A, Bustamante J, Gastaca M, Uriarte JG, Ventoso A, Ruiz P, et al. Management of hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation. Transplant Proc. 2010;42:660–2.

51 Mehta N, Heimbach J, Harnois DM et al; Validation of a Risk Estimation of Tumor Recurrence After Transplant (RETREAT) Score for Hepatocellular Carcinoma Recurrence After Liver Transplant. JAMA Oncol. 2017 Apr 1;3(4):493-500.

52 Piñero F, Chagas A, Boin I. Looking for the Best Model to Predict Hepatocellular Carcinoma Recurrence After Liver Transplantation in Latin America. Clin Liver Dis (Hoboken). 2019 Mar 4;13(2):46-50.

53 Ruggiero RA, Bustuoabad OD, Bonfil RD, Meiss RP, Pasqualini CD. “Concomitant immunity” in murine tumours of non-detectable immunogenicity. Br J Cancer. 1985;51:37–48.

54 Janssen LME, Ramsay EE, Logsdon CD, Overwijk WW. The immune system in cancer metastasis: friend or foe? J Immunother Cancer. 2017;5:79.

55 Au KP, Chok KSH. Multidisciplinary approach for post-liver transplant recurrence of hepatocellular carcinoma: a proposed management algorithm. World J Gastroenterol. 2018;24:5081–94.

56 Rodríguez-Perálvarez M, Tsochatzis E, Naveas MC, Pieri G, GarcíaCaparrós C, O’Beirne J, et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors early after liver transplantation prevents recurrence of hepatocellular carcinoma. J Hepatol. 2013;59:1193–9.

57 Vivarelli M, Cucchetti A, La Barba G, Ravaioli M, Del Gaudio M, Lauro A, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma under calcineurin inhibitors: reassessment of risk factors for tumor recurrence. Ann Surg. 2008;248:857–62.

58 Zavaglia C, De Carlis L, Alberti AB, Minola E, Belli LS, Slim AO, et al. Predictors of long-term survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. Am J Gastroenterol. 2005;100:2708–16.

59 Faivre S, Kroemer G, Raymond E. Current development of mTOR inhibitors as anticancer agents. Nat Rev Drug Discov. 2006;5:671–88.

60 Zhou L, Huang Y, Li J, Wang Z. The mTOR pathway is associated with the poor prognosis of human hepatocellular carcinoma. Med Oncol. 2010;27:255–61.

61 Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: A Cancer Journal for Clinicians. Forthcoming 2018.

62 Chagas A, Ferraz-Neto BH, Varaldo C, Marinho F, Carrilho FJ, Fernandes G, et al. White Paper – Carcinoma Hepatocelular no Brasil. 2018 Mar 29:1–19.

63 Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. The Lancet. 2018;391:1301–14.

64 Sumie S, Kuromatsu R, Okuda K, Ando E, Takata A, Fukushima N, et al. Microvascular Invasion in Patients with Hepatocellular Carcinoma and Its Predictable Clinicopathological Factors. Ann Surg Oncol. 2008 Mar 7;15(5):1375–82.

65 Agopian VG, Harlander-Locke M, Zarrimpar A, Kaldas FM, Farmer DG, Yersiz H, et al. A Novel Prognostic Nomogram Accurately Predicts Hepatocellular Carcinoma Recurrence after Liver Transplantation: Analysis of 865 Consecutive Liver Transplant Recipients. J Am Coll Surg. American College of Surgeons; 2015 Apr 1;220(4):416–27.

66 Iguchi T, Shirabe K, Aishima S, Wang H, Fujita N, Ninomiya M, et al. New Pathologic Stratification of Microvascular Invasion in Hepatocellular Carcinoma. Transplantation. 2015 Jun;99(6):1236–42.

67 Liu J, Zhu Q, Li Y, Qiao G-L, Xu C, Guo D-L, et al. Microvascular invasion and positive HB e antigen are associated with poorer survival after hepatectomy of early hepatocellular carcinoma: A retrospective cohort study. Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology. 2018 Sep 1;42(4):330–8.

68 Cheng Z, Yang P, Qu S, Zhou J, Yang J, Yang X, et al. Risk factors and management for early and late intrahepatic recurrence of solitary hepatocellular carcinoma after curative resection. HPB. 2015 May;17(5):422–7.

69 Pawlik TM, Delman KA, Vauthey J-N, Nagorney DM, Ng IO-L, Ikai I, et al. Tumor size predicts vascular invasion and histologic grade: Implications for selection of surgical treatment for hepatocellular carcinoma. Liver Transpl. 2005;11(9):1086–92.

70 Chandarana H, Robinson E, Hajdu CH, Drozhinin L, Babb JS, Taouli B. Microvascular Invasion in Hepatocellular Carcinoma: Is It Predictable With Pretransplant MRI? American Journal of Roentgenology. 2011 May;196(5):1083–9.

71 Chou C-T, Chen R-C, Lin W-C, Ko C-J, Chen C-B, Chen Y-L. Prediction of Microvascular Invasion of Hepatocellular Carcinoma: Preoperative CT and

Histopathologic Correlation. American Journal of Roentgenology. 2014 Sep;203(3):W253–9.

72 Lim JH, Choi D, Park CK, Lee WJ, Lim HK. Encapsulated hepatocellular carcinoma: CT-pathologic correlations. Eur Radiol. 2006 Mar 18;16(10):2326–33.

73 Miyata R, Tanimoto A, Wakabayashi G, Shimazu M, Nakatsuka S, Mukai M, et al. Accuracy of preoperative prediction of microinvasion of portal vein in hepatocellular carcinoma using superparamagnetic iron oxide-enhanced magnetic resonance imaging and computed tomography during hepatic angiography. J Gastroenterol. 2006 Nov 9;41(10):987–95.

74 Carrilho FJ, Kikuchi L, Branco F, Goncalves CS, Mattos AA; Brazilian HCC Study Group. Clinical and epidemiological aspects of hepatocellular carcinoma in Brazil. Clinics (Sao Paulo). 2010;65(12):1285-90.

75 Yang T, Zhang J, Lu JH, Yang GS, Wu MC, Yu WF. Risk factors influencing postoperative outcomes of major hepatic resection of hepatocellular carcinoma for patients with underlying liver diseases. World J Surg. 2011 Sep;35(9):2073-82.

76 Kim WR, Biggins SW, Kremers WK, Wiesner RH, Kamath PS, Benson JT, Edwards E, Therneau TM. Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list. N Engl J Med. 2008 Sep 4;359(10):1018-26.

77 Luo X, Leanza J, Massie AB, Garonzik-Wang JM, Haugen CE, Gentry SE, Ottmann SE, Segev DL. MELD as a metric for survival benefit of liver transplantation. Am J Transplant. 2018 May;18(5):1231-7.

ANEXOS

Anexo 1 – Parecer Consubstanciado do CEP

UNICAMP - CAMPUS CAMPINAS

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Transplante hepático por carcinoma hepatocelular: o impacto dos níveis de AFP, avaliação de Scores e revisão da literatura.

Pesquisador: elaine cristina de ataide

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 36539420.2.0000.5404

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas da UNICAMP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.242.135

Apresentação do Projeto:

Resumo: O carcinoma hepatocelular (CHC) corresponde a 90% das neoplasias primárias de fígado. O CHC é bastante agressivo, sendo a quarta causa de morte associado ao câncer no mundo. O principal tratamento para essa malignidade é o transplante hepático, contudo a escassez de órgãos e o risco de recorrência tumoral dificultam sua eficácia. O critério de Milão (1996) estabelece atualmente a seleção padrão de pacientes com CHC para o transplante hepático segundo legislação vigente no Brasil. Todavia, estudos publicados nas últimas décadas criticam esse critério, considerando-o restritivo e devido, principalmente, à falta de índices biológicos dos tumores. Alguns dos estudos consideraram critérios expandidos para seleção de pacientes e relataram altas taxas de sobrevida em cinco anos e riscos de recorrência aceitáveis. Especial importância tem se dado a estudos que buscaram associar marcadores moleculares ao prognóstico pós-transplante, entre eles os que avaliam valores elevados de alfafetoproteína (AFP), marcador tumoral essencial no modelo francês de critério de seleção de pacientes. Níveis elevados de AFP no pré-operatório de transplante hepático foram correlacionados a menor taxa de sobrevida, a maior recorrência tumoral e tumores pouco diferenciados. Diante dos resultados promissores, modelos utilizando níveis de AFP no pre operatório do transplante de figado foram analisados em pesquisas multicêntricas, o que ratificou sua capacidade de diferenciar pacientes com bom ou mau prognóstico.

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1° andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@unicamp.br

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Avaliar se há correlação entre os valores de alfafetoproteína e a recorrência tumoral e sobrevida na coorte de pacientes submetidos a transplante hepático no Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (HC UNICAMP).

Objetivo Secundário:

1. Utilizar, retrospectivamente, os modelos : Frances, NYCA, RETREAT e Metroticket 2.0 , em nossa população já submetida a transplante verificando o prognóstico desses pacientes nesses modelos
2. Verificar se a utilização dos níveis de AFP, junto do tamanho e número de tumores na seleção de pacientes com CHC na coorte do HC UNICAMP, seria uma ferramenta válida para aprimorar o prognóstico do paciente.
3. Investigar se os pacientes da coorte do HC UNICAMP que excederam os critérios de Milão seriam transplantados caso o modelo de AFP fosse considerado

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Os riscos são minimizados pelo não contato com pacientes, sendo apenas revisão de prontuário medico, muitas vezes on-line.

Benefícios: Não haverá benefícios diretos para os participantes. Ajudar a elucidar a evolução clínica e laboratorial de pacientes submetidos a transplante de fígado por carcinoma hepatocelular, em relação a nível de AFP. Analisar a importância e a empregabilidade dos critérios com utilização de níveis de AFP no manejo de alocação de órgãos em comparação aos critérios vigentes na legislação atual.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Esta versão é solicitação de emenda ao projeto aprovado pelo Parecer Consubstanciado CEP n.o 4.283.531 de 17 de setembro de 2020.

Apresentou a seguinte justificativa para a emenda: "Nessa Emenda Solicito a Inclusão do pesquisador assistente Brainner Campos Barbosa o qual auxiliou na confecção do trabalho e revisão da literatura para o projeto. O mesmo na avaliação literatura incluiu exames laboratorias já incluidos no projeto a fim de avaliar se comporão fatores paralelos a AFP na predição de recidiva, invasão vascular e pior prognóstico."

São membros da equipe de pesquisa:

1- Profª. Dra. Elaine Cristina de Ataide - Pesquisadora principal

2- Dra. Simone Reges Perales - Pesquisadora Assistente

3- Brainner Vinnicius Campos Barbosa - pesquisador assistente

4- Dr. André Canettieri Rubez – membro da equipe de pesquisa

5- Profa. Dra. Ilka de Fatima Santana Ferreira Boin – membro da equipe de pesquisa
6- Dr. Fabio Franco de Oliveira Junior – membro da equipe de pesquisa
7- Dr. Pedro Fernandes Lessa – membro da equipe de pesquisa
8- Marina Andrade Macedo Pacetti Miranda

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Nesta versão foi incluído:

1- PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1882108_E1.pdf

Recomendações:

A Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep), do Conselho Nacional de Saúde (CNS) orienta a adoção das diretrizes do Ministério da Saúde (MS) decorrentes da pandemia causada pelo Coronavírus SARS-CoV-2 (Covid-19), com o objetivo de minimizar os potenciais riscos à saúde e a integridade dos participantes de pesquisas e pesquisadores.

De acordo com carta circular da CONEP intitulada "ORIENTAÇÕES PARA CONDUÇÃO DE PESQUISAS E ATIVIDADE DOS CEP DURANTE A PANDEMIA PROVOCADA PELO CORONAVÍRUS SARS-COV-2 (COVID-19)" publicada em 09/05/2020, referente ao item II. "Orientações para Pesquisadores":

- Aconselha-se a adoção de medidas para a prevenção e gerenciamento de todas as atividades de pesquisa, garantindo-se as ações primordiais à saúde, minimizando prejuízos e potenciais riscos, além de prover cuidado e preservar a integridade e assistência dos participantes e da equipe de pesquisa.
- Em observância às dificuldades operacionais decorrentes de todas as medidas impostas pela pandemia do SARS-CoV-2 (COVID- 19), é necessário zelar pelo melhor interesse do participante da pesquisa, mantendo-o informado sobre as modificações do protocolo de pesquisa que possam afetá-lo, principalmente se houver ajuste na condução do estudo, cronograma ou plano de trabalho.
- Caso sejam necessários a suspensão, interrupção ou o cancelamento da pesquisa, em decorrência dos riscos imprevisíveis aos participantes da pesquisa, por causas diretas ou indiretas, caberá aos investigadores a submissão de notificação para apreciação do Sistema CEP/Conep.
- Nos casos de ensaios clínicos, é permitida, excepcionalmente, a tramitação de emendas concomitantes à implementação de modificações/alterações no protocolo de pesquisa, visando à segurança do participante da pesquisa, assim como dos demais envolvidos no contexto da pesquisa, evitando-se, ainda, quando aplicável, a interrupção no tratamento dos participantes da pesquisa. Eventualmente, na necessidade de modificar o Termo de Consentimento Livre e

Esclarecido (TCLE), o pesquisador deverá proceder com o novo consentimento, o mais breve possível.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Emenda considerada aprovada.

Considerações Finais a critério do CEP:

- O participante da pesquisa deve receber uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (quando aplicável).

- O participante da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (quando aplicável).

- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado. Se o pesquisador considerar a descontinuação do estudo, esta deve ser justificada e somente ser realizada após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou. O pesquisador deve aguardar o parecer do CEP quanto à descontinuação, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao participante ou quando constatar a superioridade de uma estratégia diagnóstica ou terapêutica oferecida a um dos grupos da pesquisa, isto é, somente em caso de necessidade de ação imediata com intuito de proteger os participantes.

- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas e aguardando a aprovação do CEP para continuidade da pesquisa. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial.

- Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente seis meses após a data deste parecer de aprovação e ao término do estudo.

-Lembramos que segundo a Resolução 466/2012 , item XI.2 letra e, "cabe ao pesquisador apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento".

-O pesquisador deve manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1882108_E1.pdf	06/01/2022 21:39:05		Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	respostaconepafp.pdf	11/09/2020 12:23:16	elaine cristina de ataide	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetoafp.pdf	11/08/2020 12:57:39	elaine cristina de ataide	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEAFP.pdf	11/08/2020 12:56:17	elaine cristina de ataide	Aceito
Outros	vidafuicional.pdf	11/08/2020 12:50:52	elaine cristina de ataide	Aceito
Folha de Rosto	folhaderostoafp.pdf	11/08/2020 12:50:33	elaine cristina de ataide	Aceito

Situação do Parecer:
Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:
Não

CAMPINAS, 14 de Fevereiro de 2022

Assinado por:
Renata Maria dos Santos Celeghini
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1° andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@unicamp.br