



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS  
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS**

**SIMONE REGES PERALES**

**TRANSPLANTE HEPÁTICO POR CARCINOMA HEPATOCELULAR:  
AVALIAÇÃO DE ESCORES QUE RELACIONAM A  
ALFAFETOPROTEÍNA COM A RECIDIVA TUMORAL E SOBREVIVÊNCIA  
NO PÓS-OPERATÓRIO**

**CAMPINAS**

**2023**

# **SIMONE REGES PERALES**

## **TRANSPLANTE HEPÁTICO POR CARCINOMA HEPATOCELULAR: AVALIAÇÃO DE ESCORES QUE RELACIONAM A ALFAFETOPROTEÍNA COM A RECIDIVA TUMORAL E SOBREVIDA NO POS-OPERATÓRIO**

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

**Orientadora: Prof. Dra. Elaine Cristina de Ataíde**

ESTE TRABALHO CORRESPONDE À VERSÃO  
FINAL DA TESE DEFENDIDA PELA ALUNA SIMONE REGES PERALES, E  
ORIENTADA PELA PROFA. DRA. ELAINE CRISTINA DE ATAÍDE

**CAMPINAS**

**2023**

Ficha catalográfica  
Universidade Estadual de Campinas  
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas  
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

P41t	<p>Perales, Simone Reges, 1985- Transplante hepático por carcinoma hepatocelular : avaliação de escores que relacionam a alfafetoproteína com a recidiva tumoral e sobrevida no pós-operatório / Simone Reges Perales. – Campinas, SP : [s.n.], 2023.</p> <p>Orientador: Elaine Cristina de Ataíde. Tese (doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.</p> <p>1. Cirrose hepática. 2. Carcinoma hepatocelular. 3. Transplante de fígado. 4. Recidiva. I. Ataíde, Elaine Cristina de. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.</p>
------	---

Informações Complementares

**Título em outro idioma:** Liver transplantation for hepatocellular carcinoma : evaluation of scores that relate alfafetoprotein with recurrence and post transplant survival

**Palavras-chave em inglês:**

Liver cirrhosis

Hepatocellular carcinoma

Liver transplantation

Recurrence

**Área de concentração:** Fisiopatologia Cirúrgica

**Titulação:** Doutora em Ciências

**Banca examinadora:**

Elaine Cristina de Ataíde [Orientador]

Estela Regina Ramos Figueira

Elcio Shiyoyiti Hirano

Wellington Andraus

Fernanda Loureiro de Andrade Orsi

**Data de defesa:** 26-05-2023

**Programa de Pós-Graduação:** Ciências da Cirurgia

Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)

- ORCID do autor: <https://orcid.org/0000-0003-2263-9254>

- Currículo Lattes do autor: <https://lattes.cnpq.br/8368484738901186>

---

**COMISSÃO EXAMINADORA DA DEFESA DE DOUTORADO**  
**SIMONE REGES PERALES**

---

**ORIENTADOR: ELAINE CRISTINA DE ATAIDE**

---

**MEMBROS TITULARES:**

- 1. PROFA. DRA. ELAINE CRISTINA DE ATAIDE**
- 2. PROFA. DRA. ESTELA REGINA RAMOS FIGUEIRA**
- 3. PROF. DR. ELCIO SHIYOITI HIRANO**
- 4. PROF. DR. WELLINGTON ANDRAUS**
- 5. PROFA. DRA. FERNANDA LOUREIRO DE ANDRADE ORSI**

---

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: 26/05/2023**

*Dedico este Trabalho...*

*Ao meu irmão, Leandro Reges Perales.*

*Que sempre me inspirou a ir mais longe, sendo meu infinito exemplo e em quem me espelho como Pessoa, Médico e Cirurgião, com a certeza de que muito falta para exercer esses papéis com a maestria que realizou.*

*De onde estiver, que esteja olhando e cuidando de nossa família.*

*Amor eterno...*

# AGRADECIMENTOS

---

Agradeço primeiramente a minha família, em especial aos meus pais José Carlos e Sueli, que sempre primaram pela educação e ofereceram todo o suporte para que minhas conquistas fossem possíveis.

Aos meus irmãos Leandro e Thiago, cunhadas, Paula e Cláudia, sobrinhos, Julia, Manuela, João Pedro, Davi e Matheus, que são minha fonte de inspiração, confiança e que nos momentos de minha ausência dedicados ao estudo, sempre fizeram entender que o futuro é feito a partir da constante dedicação.

Agradeço a minha orientadora e grande amiga Profa. Dra. Elaine Cristina de Ataíde, pela orientação profissional desde minha formação em cirurgia do Aparelho Digestivo e Transplante de Fígado; pelo suporte, correções e incentivos para trilhar minha carreira na área acadêmica; e, sobretudo, pela parceria nos momentos de grandes dificuldades: Muito obrigada, para sempre!

Agradeço a Universidade Estadual de Campinas e ao seu corpo docente por ter me formado Cirurgiã do Aparelho Digestivo e Transplante de Fígado, pela oportunidade de execução deste curso de pós-graduação e por ser a instituição da qual muito me orgulho em fazer parte e agora transmitir o conhecimento que aqui obtive aos que agora chegam.

Agradeço aos colaboradores dessa obra, que analisaram exames ou executaram os procedimentos cirúrgicos nos pacientes.

E por fim, e com imensa gratidão, aos pacientes, que ofereceram os dados para este trabalho e são o motivo da existência de nossa profissão.

## RESUMO

**Introdução:** O transplante hepático (TH) como alternativa terapêutica na presença do Carcinoma Hepatocelular (CHC) no paciente cirrótico é bem estabelecido na literatura; no entanto, a recidiva tumoral após o TH tem prognóstico reservado, sendo importante reconhecer variáveis relacionadas ao seu aparecimento.

**Objetivo:** Descrever o perfil epidemiológico de pacientes submetidos a TH e variáveis que contribuíram com recorrência tumoral. Ainda, avaliar modelos que envolvem níveis de alfafetoproteína (AFP) propostos para melhor seleção de receptores portadores de CHC.

**Material e métodos:** A presente tese discorre sobre quatro artigos publicados pela autora sobre o tema em estudo. O primeiro, analisou uma coorte multicêntrica de pacientes submetidos a TH devido CHC, avaliando variáveis relacionadas ao prognóstico de pacientes com recidiva. Os demais artigos, retrospectivos, avaliaram pacientes submetidos a TH devido CHC, no Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas, através de variáveis epidemiológicas de reconhecido impacto na recorrência de CHC, e variáveis calculadas: *NYCA Score*; *Metroticket 2.0*; e *AFP Model*.

**Resultados:** A coorte multicêntrica foi composta por 1085 pacientes submetidos a TH devido CHC. A recidiva ocorreu em 105 pacientes (16,6%), em tempo médio de 13 meses. O tempo médio até a recorrência se relacionou negativamente com a sobrevida pós recidiva ( $P < 0,0001$ ); assim, a recidiva precoce foi associada a maior mortalidade e pode estar relacionada a seleção inapropriada dos receptores.

Nos demais artigos, foram avaliados 214 pacientes submetidos a TH devido CHC, com mediana de idade de 61 anos, principalmente sexo masculino (75,7%) e mediana do MELD real de 13. O tempo médio até o TH foi de 6,12 meses e o nível sérico de AFP foi em média de 383,62ng/ml. A recidiva foi diagnosticada em 8,41% dos pacientes, em mais de um sítio em 50% dos casos. Foram preditores de recidiva: nível de AFP antes do TH, com mediana de 7,60 ng/ml ( $p=0,0043$ ); número de nódulos no explante, com mediana de 3 nódulos ( $p=0,0208$ ); presença de invasão microvascular ( $p=0,0371$ ) e macrovascular ( $p=0,0384$ ) no anatomopatológico.

Os pacientes foram classificados conforme: no artigo 2, analisado o NYCA Score, com uma mediana de 2 pontos nos pacientes sem recidiva, contra mediana de 4 pontos nos pacientes com recidiva ( $p=0,0011$ ); no artigo 3, avaliado o escore Metroticket 2.0: pacientes com recorrência de CHC apresentaram sobrevida média estimada em 5 anos estatisticamente significante menor comparado aos pacientes que não apresentaram recidiva, respectivamente, de 79,01% contra 87,62% ( $p=0,0009$ ); e, no artigo 4, foi avaliado o AFP Model, apresentando valores médios e mediana do AFP Model, respectivamente, de 0.92 e 1 (0 – 6) no grupo sem recidiva e de 1.72 e 1,5 (0 – 4), nos pacientes que apresentaram recidiva de CHC, com  $p=0.0036$ .

**Conclusão:** A recidiva de CHC após TH apresenta elevada mortalidade, sendo que, quando ocorre precocemente está associada a menor sobrevida. Os modelos NYCA Score, Metroticket 2.0 e AFP Model foram capazes de identificar pacientes com maior risco de recorrência de CHC, similarmente ao critério de Milão atualmente utilizado em nossa legislação.

**Palavras-chave:** Cirrose hepática; Carcinoma Hepatocelular; Transplante de Fígado;  
Recidiva.

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Liver transplantation (LT) as a therapeutic alternative in the presence of Hepatocellular Carcinoma (HCC) in cirrhotic patients is well established in the literature, however, recurrence after LT has a poor prognosis, and the recognition of related variables is extremely important.

**Objective:** To describe epidemiological profile of patients undergoing LT, as well the variables that contributed to higher HCC recurrence after LT. Also, to evaluate models that involve alpha-fetoprotein (AFP) levels proposed to better selection of HCC recipients for LT.

**Material and methods:** This thesis discusses four articles published by the author on the topic under study. The first article analyzed a multicenter cohort of patients undergoing LT due HCC, to assess variables related to the prognosis of patients with post-LT recurrence. The other three articles are retrospective, cohort studies that analyzed the medical records of patients undergoing LT due HCC, at the University of Campinas, evaluating epidemiological variables with recognized impact on HCC recurrence, as well calculated variables: NYCA Score; Metroticket 2.0; and AFP Model.

**Results:** In the first article, the multicenter cohort evaluated 1,085 patients undergoing LT for HCC. Recurrence occurred in 105 patients (16.6%), detected in an average time of 13 months. Mean time to recurrence was negatively related to post-relapse survival ( $P < 0.0001$ ), therefore, early relapse was associated with higher mortality and may be related to inadequate selection of recipients for LT.

The other articles evaluated 214 patients who underwent LT for HCC, with a median age of 61 years, mostly men (75.7%) and median real MELD of 13. The mean time to LT was 6.12 months and the mean serum AFP level was 383.62 ng/ml. Recurrence was diagnosed in 8.41% of patients, in 50% of cases present in more than one site. Were predictors of recurrence: AFP levels before LT, with a median of 7.60 ng/ml ( $p=0.0043$ ); number of nodules in the explant, with a median of 3 nodules ( $p=0.0208$ ); presence of microvascular ( $p=0.0371$ ) and macrovascular ( $p=0.0384$ ) invasion in the biopsy.

In article 2, the NYCA Score was analyzed, with a median of 2 points in patients without recurrence, against 4 points in patients with recurrence ( $p=0.0011$ ). In article 3, the Metroticket 2.0 score was evaluated: patients with HCC recurrence had an mean survival in 5 years statistically lower compared to patients who did not have recurrence, respectively, 79.01% and 87.62% ( $p=0.009$ ). In article 4, the AFP Model was evaluated, presenting mean and median values of the AFP Model, respectively, of 0.92 and 1 (0 - 6) in the group without recurrence and of 1.72 and 1.5 (0 - 4), in patients who had HCC recurrence ( $p=0.0036$ ).

**Conclusion:** HCC recurrence after LT has a high mortality and when early is associated with lower survival. Methods that evaluate selection of receptors for LT in the presence of HCC, NYCA Score, Metroticket 2.0 and AFP Model, were applied, and be able of identifying patients with higher risk of HCC recurrence, like the Milan Criteria, currently used in our legislation.

**Keywords:** Liver Cirrhosis, Hepatocellular Carcinoma; Liver Transplantation; Recurrence.

# LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1:</b> TC de abdome com lesão hepática compatível com CHC.....	19
<b>Figura 2:</b> Algoritmo diagnóstico de hepatocarcinoma pela TC/RM baseado no LI-RADS.....	20
<b>Figura 3:</b> Categorias de diagnóstico de CHC pela TC/RM baseado no LI-RADS.....	21
<b>Figura 4:</b> Fluxograma para estadiamento e opções terapêuticas do CHC.....	22
<b>Figura 5:</b> Variáveis utilizadas para cálculo AFP Model.....	25
<b>Figura 6:</b> Variáveis utilizadas para cálculo do NYCA Score.....	26
<b>Figura 7:</b> Variáveis utilizadas para cálculo do Metroticket 2.0.....	28
<b>Figura 8:</b> Gráfico gerado a partir dos dados inseridos para o cálculo do Metroticket 2.0 (número de lesões, diâmetro da maior lesão, valor de AFP).....	41
<b>Figura 9:</b> Incidência cumulativa recorrência de CHC para a coorte geral.....	52
<b>Figura 10:</b> Sobrevida global em pacientes com ou sem recorrência.....	53
<b>Figura 11:</b> Sobrevida pós recorrência precoce ou tardia.....	54
<b>Figura 12:</b> Sobrevida pós-recorrência de acordo com recidiva precoce ou tardia e tratamento com ou sem Sorafenibe.....	55

# LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1:</b> Variáveis utilizadas para o cálculo do NYCA Score.....	39
<b>Tabela 2:</b> Classificação em classes de risco de recidiva de CHC segundo o NYCA Score.....	40
<b>Tabela 3:</b> Variáveis utilizadas para o cálculo do AFP Model.....	42
<b>Tabela 4:</b> Etiologia da hepatopatia crônica dos pacientes submetidos a transplante hepático devido carcinoma hepatocelular.....	47
<b>Tabela 5:</b> Órgãos acometimentos pela recidiva de hepatocarcinoma após o transplante hepático.....	49
<b>Tabela 6:</b> NYCA Score nos pacientes analisados.....	56
<b>Tabela 7:</b> Avaliação comparativa do NYCA Score entre os pacientes com e sem recidiva de hepatocarcinoma.....	57
<b>Tabela 8:</b> Avaliação comparativa do NYCA Score entre os pacientes que evoluíram ou não a óbito. ....	57
<b>Tabela 9:</b> Avaliação comparativa do Metroticket 2.0 entre os pacientes com e sem recidiva de carcinoma hepatocelular. ....	59
<b>Tabela 10:</b> Avaliação comparativa do Metroticket 2.0 entre os pacientes que evoluíram ou não a óbito.....	59
<b>Tabela 11:</b> Avaliação comparativa do AFP Model entre os pacientes com e sem recidiva de CHC.....	61
<b>Tabela 12:</b> Avaliação comparativa do AFP Model entre os pacientes que evoluíram ou não a óbito.....	62

# LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

**AFP** Alfafetoproteína

**AP** Anatomopatológico

**BCLC** *Barcelona Clinic of Liver Cancer*

**CHC** Carcinoma hepatocelular

**CM** Critérios de Milão

**DHGNA** Doença hepática gordurosa não alcoólica

**HC** Hepatopatia crônica

**HC-UNICAMP** Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas

**IMC** Índice de massa corpórea

**MELD** *Model End Liver Disease*

**Pmp** Por milhão de população

**RM** Ressonância Magnética

**TC** Tomografia Computadorizada

**TH** Transplante Hepático

**USG** Ultrassonografia

**UTH/HC-UNICAMP** Unidade de Transplante hepático do Hospital de Clínicas da UNICAMP

**VHB** Vírus da hepatite B

**VHC** Vírus da hepatite C

# SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b>	<b>17</b>
1.1 HEPATOPATIA CRÔNICA E O CHC	17
1.2 CARCINOMA HEPATOCELULAR	18
1.3 TRATAMENTO DO CHC	21
1.4 TRANSPLANTE HEPÁTICO POR CHC	23
1.5 CHC E OS CRITÉRIOS DE MILÃO	23
1.6 ESCORES UTILIZANDO NÍVEIS DE AFP	24
1.6.1 AFP SCORE	25
1.6.2 NYCA SCORE	26
1.6.3 METROTICKET 2.0 SCORE	27
<b>2. OBJETIVOS</b>	<b>30</b>
2.1. OBJETIVO GERAL	30
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	30
<b>3. CASUÍSTICA E MÉTODOS</b>	<b>31</b>
3.1 DESENHO DO ESTUDO	31
3.2 ARTIGOS PUBLICADOS RELACIONADOS À TESE	32
3.3 METODOLOGIA DA ANÁLISE	34
3.4 LOCAL DE EXECUÇÃO	34
3.5 SELEÇÃO DOS SUJEITOS	35
3.5.1 POPULAÇÃO ESTUDADA	35
3.5.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	35
3.5.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	36
3.6 VARIÁVEIS ANALISADAS	36
3.6.1 VARIÁVEIS DESCRITIVAS	36
3.6.2 VARIÁVEIS CALCULADAS	38
3.6.2.1 CÁLCULO DO NYCA SCORE	39
3.6.2.2 CÁLCULO DO METROTICKET 2.0	40
3.6.2.3 CÁLCULO DO AFP MODEL	42
3.7 COLETA DE DADOS E ANÁLISE ESTATÍSTICA	43
3.8 ASPECTO ÉTICOS DA PESQUISA	44
<b>4. RESULTADOS</b>	<b>46</b>
4.1 AVALIAÇÃO GERAL	46
4.2 RECIDIVA DE CHC	48
4.3 ANÁLISE DA SOBREVIVÊNCIA	50

4.4 VARIÁVEIS PROGNÓSTICAS RELACIONADAS A EVOLUÇÃO DOS PACIENTES COM RECIDIVA (ARTIGO 1).....	51
4.5 APLICAÇÃO DOS MODELOS PROPOSTOS .....	56
4.5.1 NYCA SCORE (ARTIGO 2).....	56
4.5.2 METROTICKET 2.0 (ARTIGO 3).....	59
4.5.3 AFP MODEL (ARTIGO 4).....	61
4.4.4 COMPARAÇÃO ENTRE OS MODELOS .....	63
<b>5. DISCUSSÃO .....</b>	<b>64</b>
<b>6. CONCLUSÃO .....</b>	<b>73</b>
<b>7. PERSPECTIVAS FUTURAS .....</b>	<b>75</b>
<b>8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>76</b>
<b>9. ANEXOS .....</b>	<b>80</b>
9.1 ARTIGO 1: RECURRENCE OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA AFTER LIVER TRANSPLANTATION: PROGNOSTIC AND PREDICTIVE FACTORS OF SURVIVAL IN A LATIN AMERICAN COHORT .....	80
9.2 ARTIGO 2: VALIDATION OF NEW YORK/CALIFORNIA SCORE IN THE PREOPERATIVE PERIOD OF LIVER TRANSPLANT FOR HEPATOCELLULAR CARCINOMA AT UNIVERSITY OF CAMPINAS'S HOSPITAL.....	92
9.3 ARTIGO 3: VALIDATION OF METROTICKET SCORE IN THE PREOPERATIVE PERIOD OF LIVER TRANSPLANTATION FOR HEPATOCELLULAR CARCINOMA.....	96
9.4 ARTIGO 4: REFINEMENT OF THE MILAN CRITERIA: ROLE OF A- FETOPROTEIN IN LIVER TRANSPLANTATION FOR HEPATOCELLULAR CARCINOMA.....	98
9.5 PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP .....	101
9.6 DIREITOS AUTORAIS WILEY (ARTIGO 1).....	108
9.7 DIREITOS AUTORAIS ELSEVIER (ARTIGOS 2, 3 e 4).....	109

# 1. INTRODUÇÃO

## 1.1 HEPATOPATIA CRÔNICA E O CHC

A Hepatopatia crônica (HC), cuja incidência vem aumentando paulatinamente ao redor do mundo, ocorre devido a um processo de destruição e regeneração do parênquima hepático ao longo do tempo, que culmina com graus progressivos de fibrose, levando a substituição do parênquima hepático normal por nódulos regenerativos<sup>1</sup>.

Ela é reconhecida, atualmente, como importante causa de mortalidade no mundo com cerca de 2 milhões de mortes anualmente, sendo que mais de 60% de todas as mortes relacionadas a doenças hepáticas ocorrem no sexo masculino<sup>2</sup>. A cirrose é a 11<sup>a</sup> causa mais comum de morte em geral, a terceira principal causa de morte entre 45 e 64 anos e, junto com o câncer de fígado, representa 3 a 5% de todas as mortes no mundo<sup>3,4</sup>.

As principais etiologias da HC são a hepatite pelo vírus C (VHC), hepatite pelo vírus B (VHB), álcool e doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA)<sup>5</sup>.

A HC secundária às hepatites virais ainda são as mais prevalentes, no entanto, observa-se um aumento importante dos casos secundários a DHGNA e álcool, principalmente nos países desenvolvidos<sup>3</sup>.

A HC é estabelecida pelo processo de necrose e regeneração de hepatócitos, resultando em fibrose e capilarização dos sinusóides hepáticos. Há diminuição do parênquima hepático, distúrbios do fluxo sanguíneo devido a fibrose e reconstrução anormal; surgem, então, *shunts* porto-sistêmicos, causando a hipertensão portal, ascite, hiponatremia, encefalopatia, distúrbios pulmonares, renais e cardíacos. Além disso a HC apresenta alto risco para o desenvolvimento de hepatocarcinoma<sup>6</sup>.

Nas fases iniciais, a maioria dos pacientes é assintomática e a falta de conscientização sobre a doença pode levar a um diagnóstico tardio, em um momento que já houve a progressão da HC para cirrose descompensada, com suas complicações, entre elas o hepatocarcinoma já em fases avançadas<sup>1,7</sup>.

## **1.2 CARCINOMA HEPATOCELULAR**

A neoplasia primária mais frequentemente observada no fígado é o carcinoma hepatocelular (CHC) ou hepatocarcinoma, representando cerca de 90% das neoplasias primárias do fígado<sup>8</sup>. Corresponde a sexta neoplasia maligna mais comum e a quarta principal causa de morte relacionada ao câncer no mundo, com uma sobrevida em 5 anos de aproximadamente 18%<sup>9,10</sup>.

O CHC acomete principalmente homens e possui maior incidência de acordo com a janela de exposição do paciente à sua hepatopatia de base e progressivamente com a idade, atingindo um pico aos 70 anos<sup>8,10</sup>.

Na grande maioria das vezes, o CHC está associado a HC e possui, portanto, relação com diversos fatores de risco, dentre eles VHC, VHB, hepatopatias secundárias ao álcool, DHGNA, aflatoxinas e ácido aristolóquico<sup>11</sup>.

Atualmente, a DHGNA está entre as principais causas de HC e CHC nos Estados Unidos, devido aumento da prevalência de obesidade e síndrome plurimetabólica<sup>9</sup>. Em contraste com as demais etiologias, cerca de 20 a 30% dos CHC relacionados a DHGNA ocorrem na ausência de HC<sup>10</sup>.

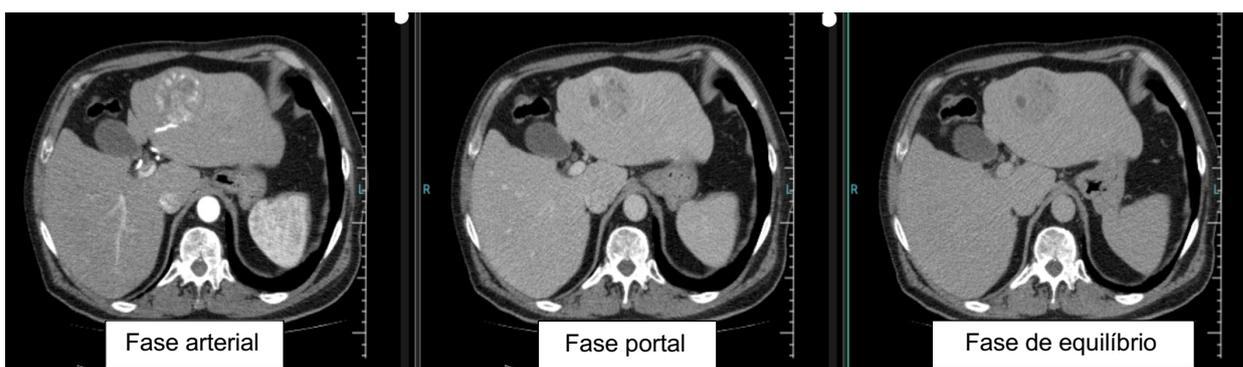
Essa malignidade é considerada de alta agressividade e o rastreamento em pacientes com HC em busca de CHC pode ajudar a detectar lesões em estágios iniciais, aumentando a possibilidade de tratamento com intuito curativo<sup>9,12</sup>.

Diversas diretrizes internacionais preconizam a realização de ultrassonografia (USG) de abdome em busca de lesões focais hepáticas a cada 6 meses em pacientes com alto risco de desenvolver CHC. Quando se associa a dosagem de alfafetoproteína (AFP) ao esquema de rastreamento, a sensibilidade para detecção de CHC aumenta de 92% para 99,2%<sup>9</sup>.

Na suspeita de CHC, a confirmação diagnóstica deve ser feita, preferencialmente, através de métodos de exames de imagem multifásico e apenas em casos de exceções, com dúvidas diagnósticas, através da realização de biópsia<sup>8</sup>.

A Tomografia Computadorizada (TC) ou Ressonância Magnética (RM) de abdome com contraste, confirma o diagnóstico de CHC ao demonstrar, em um fígado com sinais radiográficos de cirrose, a presença de lesão hipervascular na fase arterial e lavagem rápida do contraste nas fases tardias, podendo ou não estar associado a formação de pseudo-cápsula<sup>10</sup>.

**Figura 1:** TC de abdome com lesão hepática compatível com CHC.

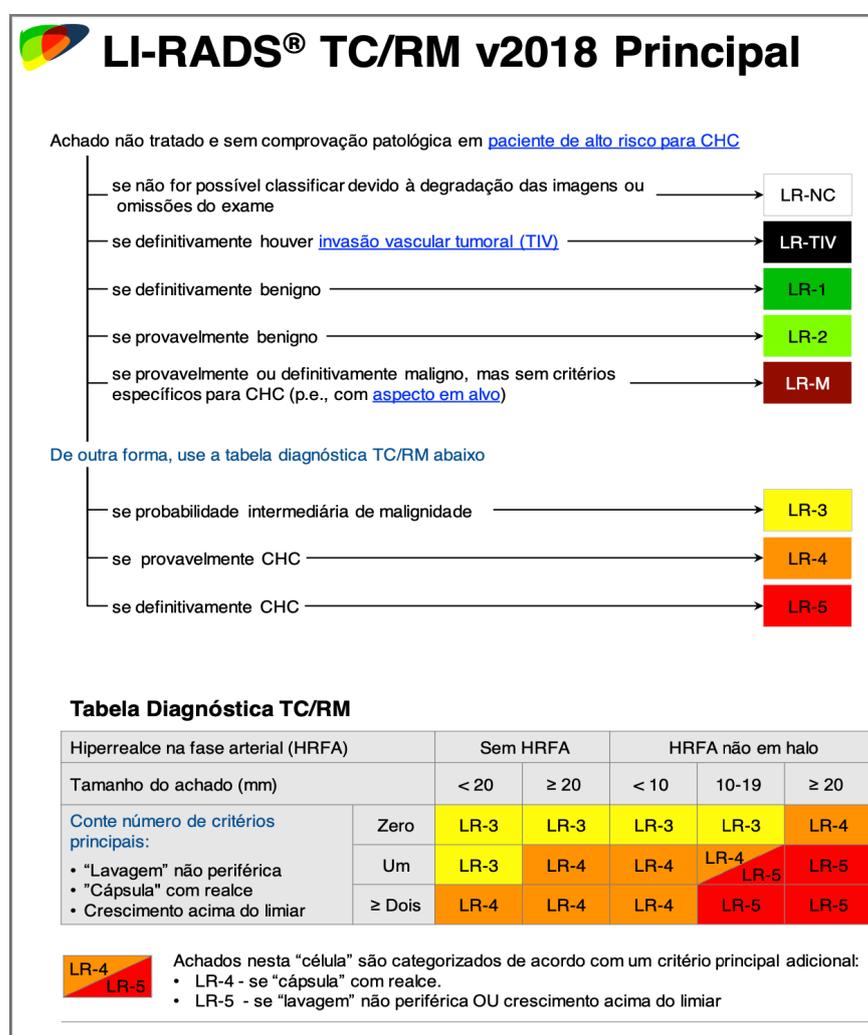


Fonte: arquivo pessoal.

Em 2011, foi desenvolvido por uma equipe multidisciplinar (radiologistas diagnósticos e intervencionistas, cirurgiões hepatobiliares e hepatologistas) junto ao Colégio Americano de Radiologia, o “*Liver Imaging Reporting and Data System*” (LI-

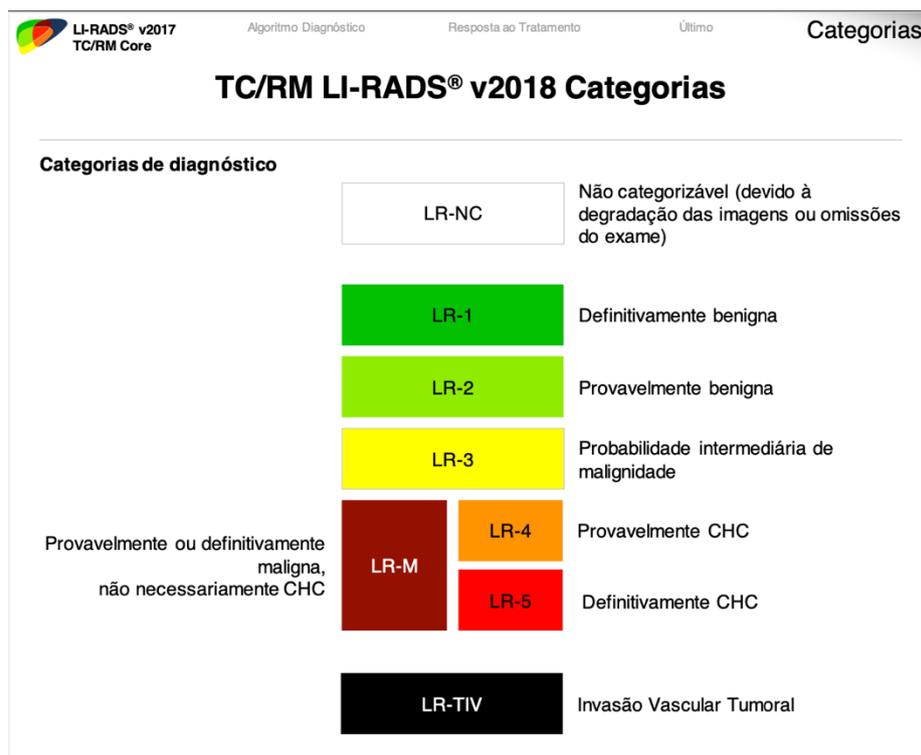
RADS), com a finalidade de auxiliar na investigação e rastreio de lesões focais hepáticas em fígados cirróticos. Conforme as Figuras 2 e 3, trata-se de um sistema com uso de terminologia, técnica, interpretação e relatórios padronizados de imagens hepáticas<sup>13</sup>.

**Figura 2:** Algoritmo diagnóstico de hepatocarcinoma pela TC/RM baseado no LI-RADS.



Fonte: <https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/RADS/LI-RADS/Translations/LI-RADS-2018-CT-MRI-Core-Portuguese.pdf>

**Figura 3:** Categorias de diagnóstico de CHC pela TC/RM baseado no LI-RADS.



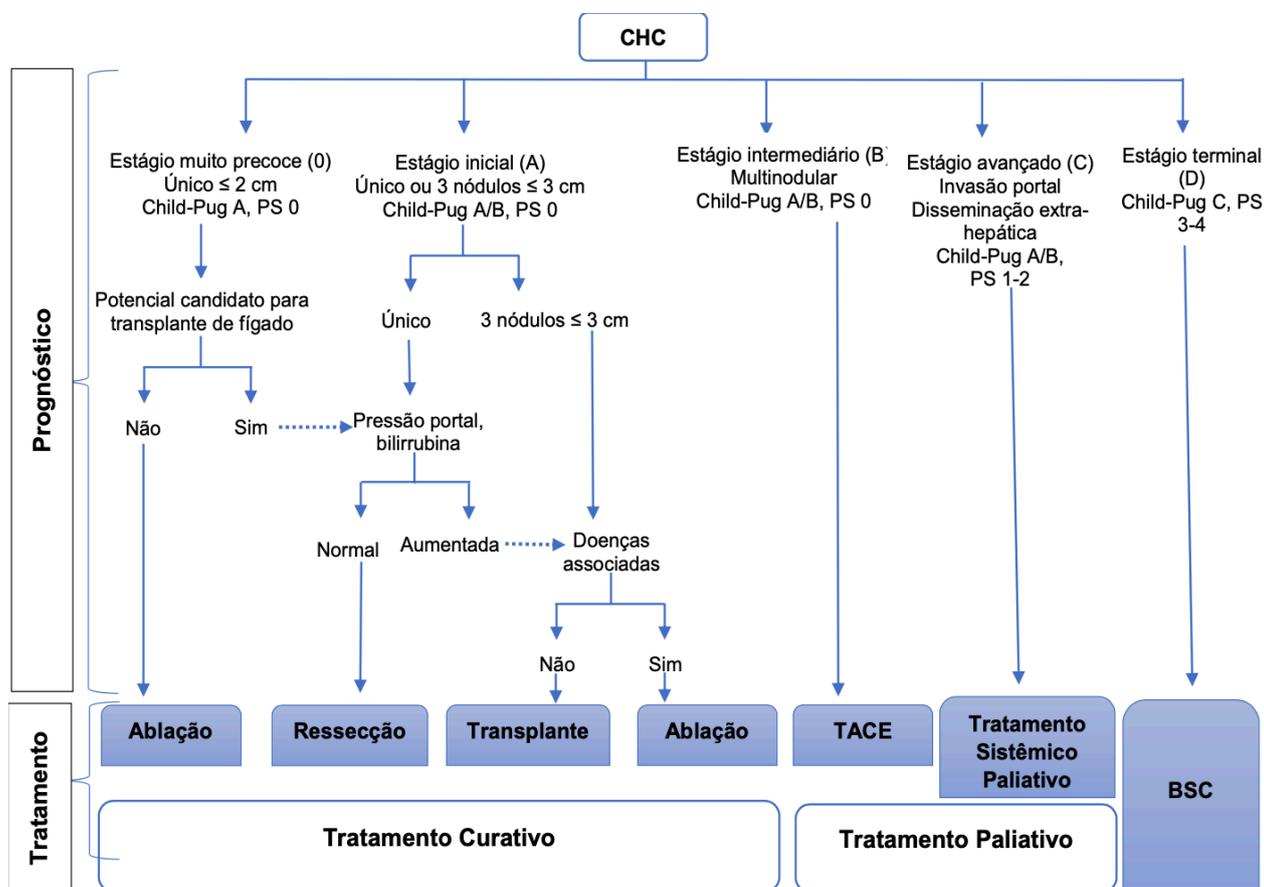
Fonte: <https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/RADS/LI-RADS/Translations/LI-RADS-2018-CT-MRI-Core-Portuguese.pdf>

### 1.3 TRATAMENTO DO CHC

Uma vez diagnosticado o CHC, deve ser realizada uma ampla avaliação do paciente para a tomada de decisão quanto a melhor proposta terapêutica possível, sendo que os métodos considerados com intuito curativo são a ressecção cirúrgica, o transplante de fígado e a ablação<sup>10</sup>.

Existem diversos *guidelines* que visam auxiliar a escolha do melhor tratamento para cada paciente, sendo o preconizado pelo *Barcelona Clinic of Liver Cancer* (BCLC) o mais utilizado. O BCLC classifica o paciente nos estágios 0 (estágio muito inicial), A (estágio inicial), B (estágio intermediário), C (estágio avançado) e D (estágio terminal)<sup>8-10</sup>.

**Figura 4:** Fluxograma para estadiamento e opções terapêuticas do CHC.



Fonte: Portaria conjunta No 18, de 14 de Outubro de 2022. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma Hepatocelular no Adulto. Adaptado do BCLC (CHC: carcinoma hepatocelular; BSC: best standard supportive care – cuidados paliativos; TACE: quimioembolização transarterial)

De maneira geral, a ablação pode ser empregada no estágio 0 e alguns casos do estágio A; a ressecção cirúrgica em alguns casos do estágio A; o TH em alguns casos do estágio A e alguns do estágio B; a terapêutica sistêmica no estágio C; e, por fim, as terapias de suporte no estágio D<sup>8-10</sup>.

Como o CHC está, na maioria das vezes, associado a presença da HC, a principal terapêutica, quando possível, é a realização do TH, uma vez que o procedimento remove o(s) tumor(es) e a hepatopatia de base<sup>8,4</sup>.

## 1.4 TRANSPLANTE HEPÁTICO POR CHC

Apesar do TH ser o segundo transplante de órgão sólido mais comum ao redor do mundo e o Brasil ser o segundo país do mundo a realizar mais TH, a escassez de órgãos ainda é um desafio, uma vez que menos de 10% das necessidades globais de transplantes são atendidas<sup>4,5</sup>.

Segundo o Registro Brasileiro de Transplantes de 2019, no Brasil, a meta para taxa de transplante hepático era de 13 por milhão de população (pmp), porém atingiu apenas 10,8 pmp, principalmente, pela baixa disponibilidade de doadores de órgãos<sup>5</sup>.

Caso não seja feita uma seleção adequada do receptor para TH na presença de CHC, a eficácia do procedimento torna-se limitada pelo risco de recorrência tumoral, tornando o resultado dessa modalidade de tratamento, no que tange a sobrevida, desalentador<sup>6</sup>.

Mesmo diante de critérios de seleção validados e considerados padrão, a recorrência de CHC pós TH é descrita em 8 a 20% dos pacientes. Nesses casos, a recorrência ocorre em um tempo médio de 14 meses após o TH e é associada à sobrevida média de 12,2 meses após o diagnóstico da mesma<sup>17,18</sup>.

## 1.5 CHC E OS CRITÉRIOS DE MILÃO

Diante desse cenário, em 1996, foi publicado o chamado Critério de Milão (CM), que estabeleceu uma proposta de seleção de pacientes com CHC para o TH, considerada padrão até os dias de hoje. Os CM se baseiam no tamanho e número de nódulos no fígado, na presença de invasão vascular e metástases a distância. Assim, por esse critério, o TH pode ser indicado na presença de: tumor único com até 5 cm ou na presença de até 3 tumores não maiores que 3 cm cada, na ausência de metástases a distância ou invasão vascular<sup>17,19</sup>.

No entanto, estudos realizados nas últimas décadas vem criticando o CM, considerando-o restritivo, devido a não utilização de critérios para avaliação da biologia molecular desses tumores<sup>16,18,19</sup>. Alguns desses trabalhos relataram taxas de sobrevida em cinco anos de 70 a 80% para grupos de pacientes selecionados com critérios expandidos, além de riscos de recorrência aceitáveis em torno de 10 a 15%<sup>14,16,20</sup>.

Frente a isso, foram sugeridos outros critérios que poderiam aprimorar os CM como: Critérios da Universidade da Califórnia, São Francisco (em inglês, *University of California, San Francisco – UCSF*), que considera o TH para tumor único menor que 6,5 cm ou no máximo 3 tumores, sem nenhum ser maior que 4,5 cm e tamanho cumulativo dos tumores menor que 8 cm; Critério *Up-to-seven*, que estabelece que a soma do tamanho dos nódulos e o diâmetro do maior tumor (em cm) deve ser menor ou igual a sete; e Critérios franceses, baseados no estadiamento do tumor e nos níveis do marcador biológico AFP no momento de listagem e de acompanhamento<sup>14,16,20</sup>.

## **1.6 ESCORES UTILIZANDO NÍVEIS DE AFP**

Especial importância tem sido dada a esses estudos que buscaram associar marcadores moleculares ao prognóstico pós TH, entre eles os que avaliam valores elevados de AFP, fato correlacionado a presença de CHC pouco diferenciados, menor taxa de sobrevida e maior recorrência tumoral<sup>14,19,21</sup>.

Além disso, pesquisadores relacionaram valores desse marcador associados à invasão vascular, demonstrando que a AFP pode ser utilizada junto ao exame de imagem pré-operatório como uma variável prognóstica<sup>20,21,22</sup>.

### 1.6.1 AFP SCORE

Um estudo francês demonstrou resultados promissores inserindo a AFP na predição de recorrência em seu modelo proposto, confirmando sua grande capacidade de diferenciar pacientes com bom ou mau prognóstico quando se utiliza esse marcador sérico<sup>23</sup>.

Esse trabalho avaliou o nível de AFP no momento pré-operatório de pacientes que seriam submetidos a TH. Esses pacientes, segundo o modelo francês, foram alocados em grupos através de um sistema de pontuação (0 a 9 pontos) que atribuiu valores aos seguintes itens: maior diâmetro tumoral, número de nódulos de CHC e níveis de AFP pré TH, conforme a Figura 5.

Os resultados corroboraram a relevância do nível de AFP em selecionar grupos de maior risco de recorrência tumoral; além de estar associado as taxas de sobrevida em 5 anos e trazer informações adicionais sobre o comportamento tumoral<sup>16,21</sup>.

**Figura 5:** Variáveis utilizadas para cálculo AFP Model.

Table 1. **Simplified, user-friendly version of the AFP model.**

Variables	$\beta$ coefficient	Hazard ratio	Points
Largest diameter			
≤3cm	0	1	0
3–6cm	0.272	1.31	1
>6cm	1.347	3.84	4
Number of nodules			
1–3	0	1	0
4 and more	0.696	2.01	2
AFP level (ng/ml)			
≤100	0	1	0
[100–1000]	0.668	1.95	2
>1000	0.945	2.57	3

The score is calculated by adding the individual points for each obtained variable.

Outros modelos que também utilizaram níveis séricos de AFP em momentos distintos anteriores ao TH foram descritos; sendo os principais, o modelo americano NYCA Score, RETREAT em parceria americano e canadense e o Metroticket 2.0, todos com resultados bastante promissores<sup>24-26</sup>.

### 1.6.2 NYCA SCORE

O modelo descrito por Karim *et al*, chamado de score NYCA Score, foi feito com participação de 3 grandes centros e avaliou 1685 pacientes submetidos a TH por CHC, sendo observada a oscilação dos níveis de AFP ao longo do período de espera em lista, conforme a Figura 6. A análise estatística do produto dessa diferença do nível de AFP, associado ao número de nódulos e tamanho do maior nódulo gerou o dito score NYCA Score, associado a maior ou menor risco de recidiva do CHC após o TH<sup>24</sup>.

**Figura 6:** Variáveis utilizadas para cálculo do NYCA Score.

**TABLE 3.** Results of Univariable and Multivariable Cox regression Analysis to Analyze Predictors of Poor 5-year RFS as well as Point Allocation for NYCA Score

Factor Affecting 5-y RFS	Univariable Analysis		Multivariable Analysis		NYCA Score Points
	P	Hazard Ratio (CI)	P	Hazard Ratio (CI)	
<b>Maximum tumor size at diagnosis, cm</b>					
0-3 (Ref)	-	-	-	-	0
>3-6	<0.0001	2.08 (1.54-2.80)	<0.0001	1.96 (1.42-2.68)	2
>6	<0.0001	4.29 (2.56-7.19)	<0.0001	3.66 (2.13-6.34)	4
<b>Maximum tumor number at diagnosis</b>					
1 (Ref)	-	-	-	-	0
2-3	0.003	1.56 (1.15-2.13)	0.002	1.63 (1.19-2.26)	2
≥ 4	<0.0001	3.96 (2.36-6.63)	<0.0001	4.24 (2.47-7.27)	4
<b>AFP response (Max AFP to Final AFP)</b>					
AFP Always <200	-	-	-	-	0
<b>Responders</b>					
Max >200-1000 to Final <200	0.004	2.05 (1.26-3.34)	0.028	1.77 (1.07-2.96)	2
Max >1000 to Final <1000 (Must be >50% Drop)	0.036	2.07 (1.05-4.08)	0.107	1.75 (0.90-3.48)	2
<b>Nonresponders</b>					
Max >200-400 to Final >200	<0.0001	3.34 (1.76-6.44)	0.001	3.30 (1.67-6.55)	3
Max >400-1000 to Final > 200	<0.0001	4.24 (2.57-6.98)	<0.0001	3.82 (2.30-6.33)	4
Max >1000 to Final >1000	<0.0001	7.28 (4.68-11.3)	<0.0001	5.81 (3.63-9.31)	6
<b>neutrophil-lymphocyte ratio ≥ 5</b>	<0.0001	1.73 (1.26-2.37)	<0.0001	1.91 (1.38-2.66)	N/I

AFP indicates alpha fetoprotein; Max, maximum; N/I, not included.

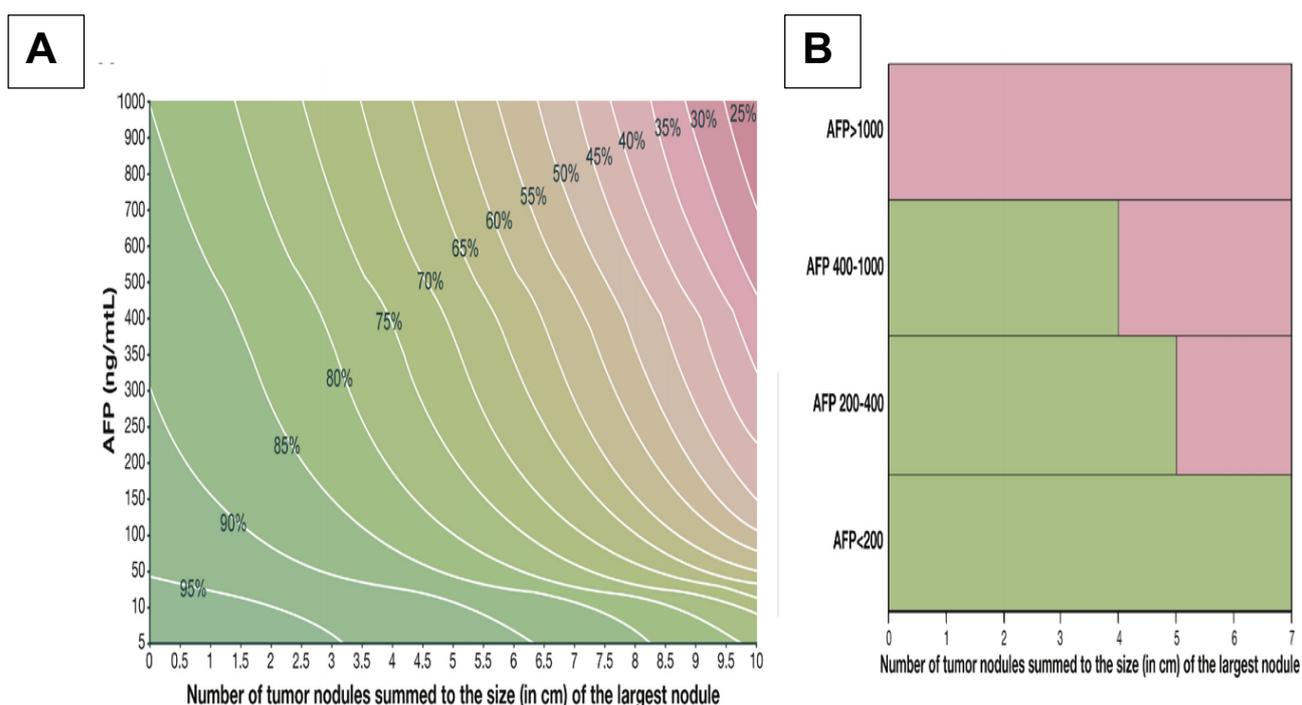
### 1.6.3 METROTICKET 2.0 SCORE

Dessa mesma forma, o escore Metroticket 2.0, realizou a somatória entre número nódulos e o diâmetro do maior nódulo associando essa somatória aos níveis de AFP encontrados imediatamente anterior ao procedimento cirúrgico, no intuito de prever a sobrevida em 5 anos após o TH devido CHC, considerando o risco de óbito por fatores específicos relacionados ao CHC<sup>25</sup>.

Nesse trabalho foram avaliados 1359 pacientes entre 2000 e 2013, e a soma do número de tumores ao tamanho do maior tumor, associado aos níveis de AFP foram associados à morte específica por CHC. Assim, para que houvesse uma sobrevida mínima de 70% em 5 anos, foi constatado que a somatória não deve ser maior que 7 se AFP <200; somatória até 5 se AFP entre 200 e 400; e somatória até 4 se AFP entre 400 e 1000 ng/ml<sup>25</sup>.

Através desse modelo, é descrito o risco de óbito relacionado ao CHC conforme os gráficos abaixo.

**Figura 7:** Gráficos do Estudo Metroticket 2.0. (A: Sobrevida em cinco anos conforme níveis de AFP e somatória do número de nódulos ao tamanho do maior nódulo; B: Correlação do intervalo de AFP conforme a somatória do maior tumor com o número de tumores observados em cada caso)



Fonte: Gastroenterology 2018;154:128–139

Em todos esses estudos, foi demonstrado que parte dos indivíduos que excederam os CM teriam tido bons resultados após o TH se um desses modelos, que incluem os valores de AFP, tivessem sido considerados<sup>24-26</sup>.

A HC associada a presença de CHC possui elevada mortalidade, com necessidade de TH em grande parte dos casos devido a hepatopatia subjacente.

Entretanto, vivenciamos a escassez de órgãos para o TH; sendo, portanto, necessário ampliar e otimizar a seleção dos receptores que mais se beneficiariam com o procedimento.

Por essa razão, aprimorar os critérios pré-operatórios que refinem qual o melhor paciente portador de CHC, que se beneficiaria com a indicação de TH com menor risco de recidiva, utilizando marcadores biológicos como, a AFP, faz-se necessário, a fim de evitar perdas de enxertos e possibilitar melhor prognóstico para pacientes transplantados.

Além disso, é de extrema relevância avaliar as variáveis prognósticas relacionadas a evolução dos pacientes que apresentam risco de recidiva para CHC no pós TH. Esta condição possuiu prognóstico reservado, principalmente pelo uso da imunossupressão; e, até o momento, não há consenso na literatura referente ao melhor tratamento de recidiva pós transplante, com mortalidade elevada após seu diagnóstico.

## 2. OBJETIVOS

### 2.1. OBJETIVO GERAL

Avaliar o modelo atual de alocação de órgãos na legislação Brasileira de pacientes listados pela presença de carcinoma hepatocelular, os Critério de Milão, comparando suas limitações com outros critérios descritos na literatura.

### 2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Avaliar a correlação entre variáveis de exames de imagem e laboratoriais pré-operatórios com a recorrência tumoral de CHC e sobrevida na coorte de pacientes submetidos a TH no Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (HC-UNICAMP).

2. Avaliar as variáveis prognósticas relacionadas a evolução dos pacientes que apresentam recidiva de CHC, através de análise multicêntrica em coorte Latino-Americana;

3. Calcular, retrospectivamente, os modelos *NYCA Score*, *Metroticket 2.0*, e *AFP Model* na casuística analisada, verificando qual seria o prognóstico estimado para esses pacientes segundo esses modelos;

4. Comparar o prognóstico estimado através desses modelos calculados com o obtido em nossa casuística, já submetida a TH seguindo o modelo vigente, baseado nos Critérios de Milão;

5. Verificar se novos escores que consideram características biológicas do tumor (níveis de AFP em associação com o tamanho e/ou número de tumores) seriam uma ferramenta válida para selecionar os pacientes de melhor o prognóstico para TH na presença de CHC.

## 3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

### 3.1 DESENHO DO ESTUDO

O modelo dessa tese procurou seguir o “*modelo alternativo*”, hoje bem aceito nas comunidades acadêmicas.

Para tanto, seguem abaixo 4 artigos já previamente publicados e que versam sobre o tema da recidiva do CHC e possíveis scores que podem auxiliar no melhor manejo do paciente em lista para realização de TH por CHC.

## 3.2 ARTIGOS PUBLICADOS RELACIONADOS À TESE

### 3.2.1 RECURRENCE OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA AFTER LIVER TRANSPLANTATION: PROGNOSTIC AND PREDICTIVE FACTORS OF SURVIVAL IN A LATIN AMERICAN COHORT (ARTIGO COMPLETO PÁGINA 65)

- Revista indexada: *Liver International*
- Status atual: Publicado
- DOI: <https://doi.org/10.1111/liv.14736>
- Citação: Maccali C, Chagas AL, Boin I, et al. Recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation: Prognostic and predictive factors of survival in a Latin American cohort. *Liver Int.* 2021;41:851–862.

### 3.2.2 VALIDATION OF NEW YORK/CALIFORNIA SCORE IN THE PREOPERATIVE PERIOD OF LIVER TRANSPLANT FOR HEPATOCELLULAR CARCINOMA AT UNIVERSITY OF CAMPINAS'S HOSPITAL (ARTIGO COMPLETO PÁGINA 77)

- Revista indexada: *Transplantation Proceedings*, 54, 1300–1303 (2022)
- Status atual: Publicado
- DOI: <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2022.03.039>
- Citação: De Ataíde, Perales, Teramoto et al. Validation of new york/california score in the preoperative period of liver transplant for hepatocellular carcinoma at University of Campinas's hospital. *Transplantation Proceedings*, 54, 1300–1303 (2022).

### **3.2.3 VALIDATION OF METROTICKET SCORE IN THE PREOPERATIVE PERIOD OF LIVER TRANSPLANTATION FOR HEPATOCELLULAR CARCINOMA (ARTIGO COMPLETO PÁGINA 81)**

- Revista indexada: *Transplantation Proceedings*, 54, 1308–1309 (2022)
- Status atual: Publicado
- DOI: <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2022.03.012>
- Citação: De Ataide, Perales, Teramoto et al. Validation of metroticket score in the preoperative period of liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Transplantation Proceedings*, 54, 1308–1309 (2022).

### **3.2.4 REFINEMENT OF THE MILAN CRITERIA: ROLE OF A-FETOPROTEIN IN LIVER TRANSPLANTATION FOR HEPATOCELLULAR CARCINOMA (ARTIGO COMPLETO PÁGINA 83)**

- Revista indexada: *Transplantation Proceedings*, 54, 1310–1312 (2022)
- Status atual: Publicado
- DOI: <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2022.04.011>
- Citação: Perales, Teramoto, Ataide, et al. Refinement of the milan criteria: role of a-fetoprotein in liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Transplantation Proceedings*, 54, 1310–1312 (2022).

### **3.3 METODOLOGIA DA ANÁLISE**

O primeiro artigo, analisou uma coorte multicêntrica de pacientes submetidos a TH devido CHC em 22 centros da América Latina, entre 1 de Janeiro de 2005 e 1 de janeiro de 2018, a fim de avaliar variáveis relacionadas ao prognóstico de pacientes com recidiva de CHC pós TH.

Esse estudo foi realizado através de registro dos dados em formulário eletrônico de relato de caso baseado na web, em conformidade com os padrões éticos da Declaração de Helsinque revisada em 2008, e o protocolo do estudo foi registrado como parte de um registro público aberto (NCT03775863; [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), mantendo acordo de confidencialidade de cada investigador.

Os demais três artigos, são estudos retrospectivos, de coorte, realizados através da análise de prontuários de pacientes submetidos a TH devido CHC, no Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas, no período de 01 de Janeiro de 2008 a 31 de Dezembro de 2019, sendo avaliadas variáveis epidemiológicas de reconhecido impacto na recorrência de CHC, assim como variáveis calculadas: *NYCA Score*; *Metroticket 2.0*; e *AFP Model*.

### **3.4 LOCAL DE EXECUÇÃO**

O trabalho local foi desenvolvido na UTH/HC-UNICAMP, através da análise de banco de dados própria da unidade. No HC-UNICAMP, onde todos os TH foram realizados, foi feita a análise retrospectiva de prontuários físicos e acesso ao sistema hospitalar para consulta de resultados de exames de imagem, laboratoriais e anatomopatológicos.

Os exames anatomopatológicos (AP) foram realizados pelo Departamento de Anatomia Patológica do HC-UNICAMP e analisados por patologista especializado na área de patologias hepáticas.

### **3.5 SELEÇÃO DOS SUJEITOS**

#### **3.5.1 POPULAÇÃO ESTUDADA**

Foram levantados os dados de pacientes submetidos a TH no HC-UNICAMP no período de 01 de Janeiro de 2008 a 31 de Dezembro de 2019 e, então, analisados aqueles com a presença confirmada de CHC no fígado explantado. A análise foi iniciada em 2008 quando o sistema de alocação em lista de TH no Brasil passou a ser baseada nos valores do *Model End Liver Disease* (MELD).

#### **3.5.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO**

Foram incluídos no estudo os pacientes que preencherem os seguintes critérios:

- Idade maior ou igual a 18 anos;
- Ter sido submetido a TH no HC-UNICAMP no período de 01 de janeiro de 2008 a 31 de dezembro de 2019;
- Possuir exames de imagem trifásicos realizados no HC-UNICAMP anteriormente ao TH disponíveis para consulta;
- Apresentar coleta adequada de níveis de AFP no pré-operatório do TH;
- Possuir diagnóstico de CHC confirmado pelo AP do fígado explantado;

- Pacientes que mantiveram seguimento adequado no pós TH, com exames de imagem e AFP, que pudessem confirmar o diagnóstico de recidiva de CHC.

### **3.5.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO**

Foram excluídos do estudo os seguintes pacientes:

- Menores de 18 anos;
- Submetidos a TH anteriormente a 01 de janeiro de 2008 ou posteriormente a 31 de dezembro de 2019;
- Submetidos a TH que não foram relacionados ao diagnóstico confirmado de CHC;
- Com dados de exames de imagem ou laboratoriais não disponíveis nos sistemas de dados da UTH ou HC - UNICAMP;
- Que perderam o seguimento ambulatorial e que, portanto, não foi possível ter acesso a dados quanto a recidiva ou não do CHC.

## **3.6 VARIÁVEIS ANALISADAS**

### **3.6.1 VARIÁVEIS DESCRITIVAS**

- Idade;
- Gênero;
- Peso (kg), altura (m) e índice de massa corpórea (IMC; Kg/m<sup>2</sup>)
- Etiologia de base da hepatopatia;

- Níveis de Bilirrubina (mg/dL), RNI, Creatinina (mg/dL), sódio (mEq/L) e Valor do MELD calculado através desses exames;
- Tempo de espera (meses) na lista até o TH;
- Realização de quimioembolização previamente ao TH;
- Níveis séricos de AFP (ng/ml) pré TH;
- Níveis séricos de AFP (ng/ml) no seguimento pós TH;
- Número de nódulos compatíveis com CHC presentes no exame de imagem pré TH;
- Tamanho dos nódulos (cm) compatíveis com CHC presentes no exame de imagem pré TH;
- Número de segmentos acometidos avaliado pelo exame de imagem pré TH;
- Número de nódulos compatíveis com CHC presentes no exame AP do explante;
- Tamanho dos nódulos (cm) compatíveis com CHC presentes no exame AP do explante;
- Presença de invasão microvascular no explante;
- Presença de invasão macrovascular no explante;
- Presença confirmada por exames de imagem de recidiva de CHC;
- Taxas de sobrevida;
- Mortalidade e causa do óbito.

### **3.6.2 VARIÁVEIS CALCULADAS**

As variáveis *NYCA Score*, *Metroticket 2.0* e *AFP Model*, foram calculadas com base nos exames avaliados, a fim de comparar esses modelos de recidiva de CHC pós TH com o modelo utilizado na casuística analisada, os Critérios de Milão.

### 3.6.2.1 CÁLCULO DO NYCA SCORE

O NYCA Score, como descrito anteriormente, associa os critérios radiológicos tamanho máximo do CHC ao diagnóstico e número de lesões compatíveis com CHC aos níveis de AFP, utilizando o valor do maior nível detectado durante o seguimento pré TH e o último valor de AFP antes do TH, atribuindo pontos conforme a Tabela 1.

**Tabela 1:** Variáveis utilizadas para o cálculo do NYCA Score.

Variável	Pontos
<b>Tamanho máximo do tumor ao diagnóstico (cm)</b>	
0 - 3	0
>3 - 6	2
>6	4
<b>Número de lesões ao diagnóstico</b>	
1	0
2 - 3	2
≥ 4	4
<b>Dosagem de AFP (Máxima e Anterior ao TH; ng/ml)</b>	
Sempre <200	0
Máxima > 200 até 1000, Final <200	2
Máxima > 1000, Final <1000	2
Máxima > 200 até 400, Final >200	3
Máxima > 400 até 1000, Final >200	4
Máxima > 1000, Final >1000	6

AFP: Alfafetoproteína

Dessa forma, os pacientes da casuística avaliada foram estratificados em baixo risco, risco intermediário e alto risco de recidiva de CHC, conforme a Tabela 2.

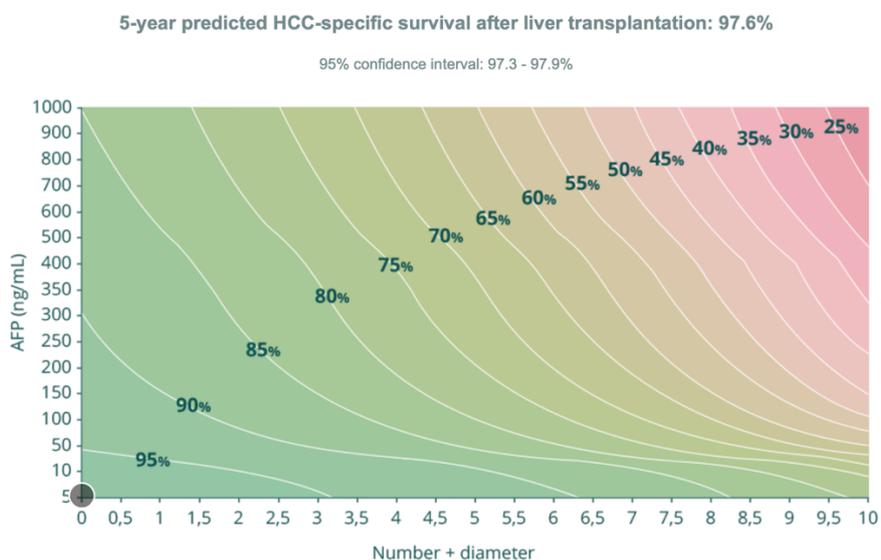
**Tabela 2:** Classificação em classes de risco de recidiva de CHC segundo o NYCA Score.

<b>NYCA (Pontos)</b>	<b>Risco de recorrência</b>
<b>0 - 2</b>	Baixo risco
<b>3 - 6</b>	Risco intermediário
<b>≥ 7</b>	Alto risco

### **3.6.2.2 CÁLCULO DO METROTICKET 2.0**

O Modelo chamado Metroticket 2.0, também já aqui mencionado, foi desenvolvido com intuito de determinar a sobrevida em 5 anos após o TH devido CHC, considerando o risco de óbito por fatores específicos relacionados ao CHC. Esse score, leva em consideração os níveis de AFP, tamanho do tumor e número de lesões, através de gráficos conforme a Figura 9.

**Figura 8:** Gráfico gerado a partir dos dados inseridos para o cálculo do Metroticket 2.0 (número de lesões, diâmetro da maior lesão, valor de AFP).



Para a classificação através desse método na casuística avaliada foi utilizada a calculadora online, disponível no site <http://www.hcc-olt-metroticket.org>, através da inserção dos dados dos pacientes: tamanho do maior tumor, número de nódulos e valor de AFP. Dessa forma, calculada a sobrevida esperada em 5 anos relacionada ao CHC na população em estudo.

### 3.6.2.3 CÁLCULO DO AFP MODEL

O escore *AFP Model*, leva em consideração o maior diâmetro da maior lesão, o número de nódulos presentes e o nível de AFP, sendo atribuído pontos para cada categoria conforme a Tabela 3.

**Tabela 3:** Variáveis utilizadas para o cálculo do *AFP Model*.

Variável	Pontos
<b>Tamanho da maior lesão (cm)</b>	
≤3	0
3 - 6	1
>6	4
<b>Número de lesões</b>	
1 a 3	0
≥ 4	2
<b>Dosagem de AFP (ng/ml)</b>	
≤100	0
100 - 1000	2
>1000	3

AFP: Alfafetoproteína

Na casuística analisada, foi calculada pontuação conforme o modelo acima e os pacientes foram estratificados em baixo risco de recorrência se pontuação ≤2 e alto risco de recorrência se pontuação >2.

### 3.7 COLETA DE DADOS E ANÁLISE ESTATÍSTICA

No presente estudo, foram coletados dados dos prontuários dos pacientes submetidos a TH por CHC no HC-UNICAMP; sendo tabulado resultados de exames, níveis de AFP, evolução clínica do pré e pós-operatório, dados de AP do explante, e desdobramento clínico como sobrevida e recidiva.

A análise estatística foi realizada por estatístico locado na Universidade Estadual de Campinas – Unicamp utilizando o SAS System for Windows (Statistical Analysis System), versão 9.4. SAS Institute Inc, 2002-2012, Cary, NC, USA.

Para descrever o perfil da amostra segundo as variáveis em estudo foram feitas tabelas de frequência (absoluta e relativa) das variáveis categóricas e estatísticas descritivas das variáveis numéricas com apresentação da média, desvio padrão, valores mínimo, máximo e mediana.

Como medida de concordância foi aplicado o coeficiente *Kappa*. A magnitude do coeficiente é definida como: valores maiores ou iguais a 0.75 indicam excelente concordância, valores entre 0.75 e 0.40 indicam boa concordância e valores menores ou iguais a 0.40 não indicam concordância.

Para comparar as variáveis numéricas entre os grupos foi utilizado o teste de *Mann Whitney*. Para comparação de proporções foi utilizado o teste *Qui-quadrado*.

Para identificar fatores que discriminam o padrão-ouro positivo, considerado o Critério de Milão, foi utilizada a análise de regressão logística univariada e múltipla com critério *Stepwise* de seleção de variáveis.

O nível de significância adotado para este estudo foi de de 5%.

### **3.8 ASPECTO ÉTICOS DA PESQUISA**

O referido estudo foi submetido à Comissão de Ética em Pesquisa da FCM/Unicamp e aprovado (CAAE: 36539420.2.0000.5404; parecer número 4.283.531).

O investigador principal e demais colaboradores envolvidos nesse estudo se comprometeram, individual e coletivamente, a utilizar os dados provenientes deste, apenas para os fins descritos e a cumprir todas as diretrizes e normas regulamentadoras descritas na Res. CNS Nº466/12, e suas complementares, no que diz respeito ao sigilo e confidencialidade dos dados coletados.

Solicitamos a dispensa de obtenção de um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) para o presente estudo por ser um estudo observacional, descritivo e retrospectivo, não intervencionista (sem intervenções clínicas) e sem influências na rotina do tratamento do participante da pesquisa, e, conseqüentemente, sem adição de riscos ou prejuízos ao bem-estar dos mesmos; que empregará apenas informações de prontuários médicos, sistemas de informação institucionais e fontes de dados e informações clínicas disponíveis na instituição sem previsão de utilização de material biológico. Todos os dados foram manejados e analisados de forma anônima, sem identificação nominal dos participantes de pesquisa sendo que os resultados decorrentes do estudo serão apresentados de forma agregada, não permitindo a identificação individual dos participantes, resguardando toda a confidencialidade aos mesmos.

Além disso, ao nosso ver, levar essa demanda de resultado de anatomopatológico com discussão sobre modelos diferentes de seleção de receptores aos pacientes que já foram submetidos a TH segundo a legislação vigente pode causar confusão e perda da confiabilidade na relação médico-paciente, tão importante

no que tange ao seguimento pré e pós TH, e na adesão regular necessária de imunossupressores.

## 4. RESULTADOS

### 4.1 AVALIAÇÃO GERAL

No período de 01 de Janeiro de 2008 a 31 de Dezembro de 2019 foram realizados 636 TH no HC – UNICAMP. Desses, foram selecionados para essa casuística, um total de 214 pacientes submetidos a TH devido CHC, que se enquadraram nos critérios de inclusão e exclusão.

A idade no momento do transplante variou entre 34 e 77 anos, com mediana de 61 anos, sendo 162 pacientes (75,70%) do sexo masculino e 52 (24,30%) do sexo feminino. O IMC médio foi de 22,99Kg/m<sup>2</sup> e os valores do MELD verdadeiro, pré TH variaram 6 a 45, com mediana de 13.

Nesses pacientes, a etiologia da hepatopatia que levou ao desenvolvimento de CHC mais frequentemente foi o VHC, afetando 141 indivíduos (65,89%), seguida por álcool (15,42%), cirrose criptogênica (7,94%), VHB (5,61%) e outros - DHGNA, hemocromatose, Hepatite autoimune, deficiência de alfa-1-antitripsina (5,14%).

Vale lembrar que a doença hepática gordurosa não alcoólica era muito subdiagnosticada em nossa população, levando a classificações genericamente como cirrose criptogênica, mas que atualmente em coortes mais recentes tem alcançado níveis paulatinamente maiores.

**Tabela 4:** Etiologia da hepatopatia crônica dos pacientes submetidos a transplante hepático devido carcinoma hepatocelular.

<b>Etiologia</b>	<b>Pacientes (n=214)</b>	<b>%</b>
<b>VHC</b>	141	65,89
<b>Álcool</b>	33	15,42
<b>Cirrose Criptogênica</b>	17	7,94
<b>VHB</b>	12	5,61
<b>Outros</b>	11	5,14

VHC: Vírus da Hepatite C; VHB: Vírus da Hepatite B

O tempo médio de espera em lista de transplante foi de 6,12 meses, variando de 0 a 127,46 meses. A maior parte dos pacientes foi submetida ao TH em até 6 meses da data de inclusão em lista (158 pacientes; 73,83%); 29 (13,55%) entre 6 meses e 1 ano e um paciente apresentou maior tempo de espera (127,46 meses), pois havia sido listado previamente, mas manteve MELD baixo e foi submetido ao TH após o desenvolvimento de CHC.

Durante o período de espera ou previamente a inserção em lista, 71 pacientes (33,17%) foram submetidos à quimioembolização, 39 casos para evitar saída de lista de TH por perda de critério e 32 visando *downstaging* para os CM.

Em relação ao nível sérico de AFP antes do TH observou-se mediana de 10,91ng/ml (0,83 a 23.984,00ng/ml ) e média de 383,62ng/ml (+/- 2597,59ng/ml ).

Nos métodos de imagem com contraste endovenoso pré TH, o número de nódulos compatíveis com CHC variou de 1 a 7 nódulos, com mediana de 1 nódulo; e o tamanho dos nódulos foi de 2,9cm em média, variando entre 0,5 cm e 7,0 cm.

Ao exame AP do explante, o número de nódulos variou de 0 a 23, com mediana de 2 nódulos, sendo zero as lesões consideradas não viáveis ou displásicas; já o tamanho médio das lesões foi de 2,8cm, variando entre 0 e 14cm.

Na avaliação do explante, foi detectada a presença de invasão microvascular em 49 casos (22,9%) e invasão macrovascular em 24 casos (11,3%).

#### **4.2 RECIDIVA DE CHC**

O tempo de seguimento dos pacientes variou de 0 a 137,98 meses, sendo diagnosticada a recidiva de CHC em 18 pacientes, correspondendo a 8,41% dos casos. Desses, 50% dos pacientes apresentaram sinais de recorrência de CHC em mais de um sítio simultaneamente.

O local mais comum de recidiva foi o fígado, presente em 9 (50%) pacientes, sendo acometido de maneira isolada em 4 pacientes (22,22%) e em associação com outros órgãos nos demais (Tabela 5). O acometimento pulmonar esteve presente em 8 pacientes (44,44%), sendo mais comum em associação com outros órgãos, o que ocorreu em 5 pacientes (27,77%).

**Tabela 5:** Órgãos acometidos pela recidiva de hepatocarcinoma após o transplante hepático.

<b>Órgão acometido</b>	<b>Pacientes</b>	<b>%</b>
Fígado	9	50
Pulmão	8	44,44
Ossos	5	27,77
SNC	2	11,11
Linfonodos	2	11,11
Partes moles	2	11,11
Rim	1	5,55
<b>Recidiva</b>	<b>Pacientes (n=18)</b>	
Hepática Isoladamente	4	
Pulmonar Isoladamente	3	
Hepática + Óssea	2	
Hepática + Pulmonar + Óssea + SNC	1	
Hepática + Renal	1	
Hepática + Linfonodal	1	
Pulmonar + Linfonodal	1	
Pulmonar + Partes moles	1	
Pulmonar + SNC	1	
Pulmonar + Óssea	1	
Óssea	1	
Partes moles	1	

N: número de pacientes; SNC: Sistema nervoso central

Na análise AP dos pacientes que apresentaram recidiva de CHC, a invasão microvascular foi detectada em 8 pacientes (44,4%) e, a macrovascular em 5 (27,77%) pacientes.

A partir dos dados coletados, os preditores de recidiva que apresentaram significância estatística foram:

- Nível de AFP antes do TH, com mediana de 7,60 ng/ml (3,40 ng/ml -23900.00 ng/ml), com  $p=0,0043$ ;
- Número de nódulos no explante, com mediana de 3 nódulos (1 nódulo -10 nódulos), com  $p=0,0208$ ;
- Presença de invasão microvascular, com  $p =0,0371$ ;
- Presença de invasão macrovascular, com  $p= 0,0384$ .

#### **4.3 ANÁLISE DA SOBREVIDA**

No momento da análise, 105 pacientes (49,06%) haviam evoluído a óbito, sendo as causas constatadas: infecciosa em 35 pacientes (33,33%); metabólica em 33 pacientes (31,42%); neoplásicas em 10 pacientes (9,52%); cardiovascular em 7 pacientes (6,66%); e outras causas em 20 pacientes (19,04%).

A sobrevida média dos pacientes analisados foi de 64,9% em 6 meses, 60,2% em 1 ano e 47,7% em 5 anos.

As variáveis que apresentaram significância estatística em relação a sobrevida pós TH foram:

- Idade ( $p=0.0051$ );
- Índice de massa corpórea ( $p=0.0087$ );
- Número de nódulos no explante ( $p=0.0417$ );

- Número de segmentos acometidos avaliado pelo exame de imagem pré TH (p=0.0064);
- Tamanho do nódulo no explante (p=0.0083).

#### **4.4 VARIÁVEIS PROGNÓSTICAS RELACIONADAS A EVOLUÇÃO DOS PACIENTES COM RECIDIVA (ARTIGO 1)**

Foi realizada análise retrospectiva de coorte constituída com pacientes de 22 diferentes centros da América Latina, que realizaram TH devido CHC, com o objetivo de avaliar as variáveis relacionadas ao prognóstico e a evolução dos pacientes que apresentaram recidiva de CHC no pós TH.

O estudo incluiu 1085 pacientes submetidos a TH devido CHC nesses Centros, sendo 377 casos de serviços Brasileiros, dentre os quais a casuística do HC-UNICAMP apresentada.

Dessa casuística total, 64,1% dos pacientes foram transplantados entre 2012 e 2018, com mediana do tempo de espera em lista de 4,9 meses (1,7-10,1 meses).

No momento de inclusão em lista, 86,4% dos pacientes estavam dentro dos CM, sendo que 7,5% dos casos apresentavam *AFP Model* > 2 pontos. Dentre os pacientes além do CM, 47,3% tiveram pontuações *AFP Model* ≤2 pontos.

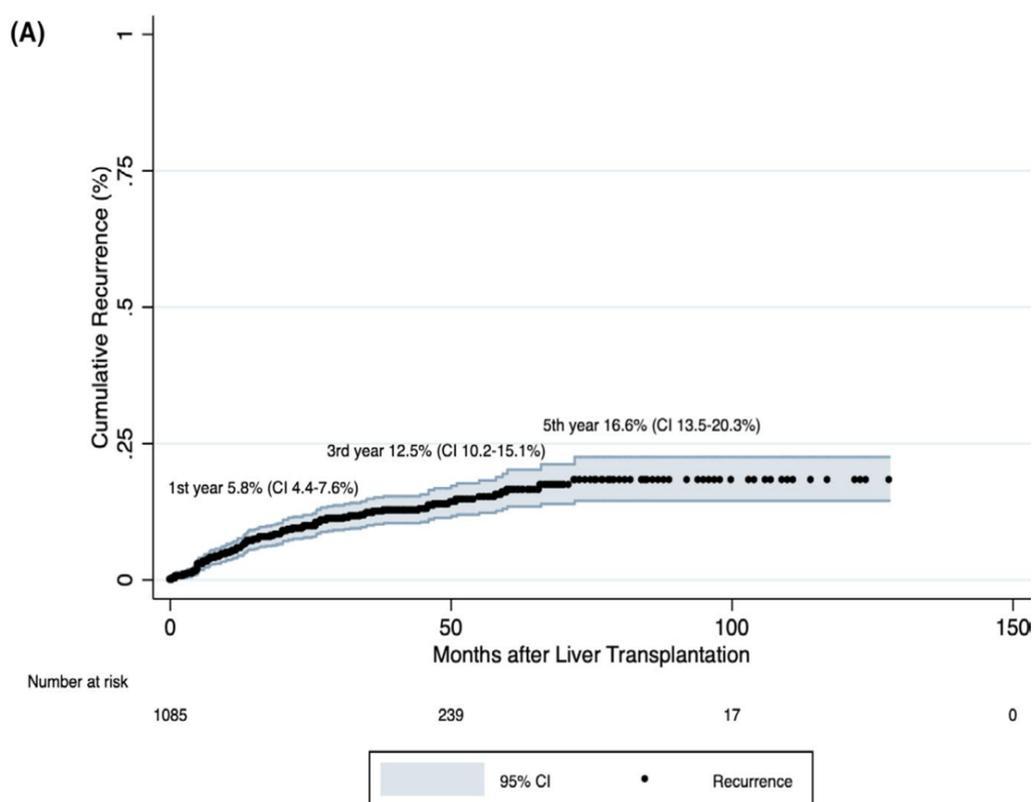
O valor médio de AFP na listagem foi de 11,0 ng/mL, sendo que 3,6% dos pacientes apresentaram valor de AFP >1000 ng/mL. Terapias locorregionais foram realizadas em 55,4% dos pacientes (n = 601), ocorrendo o *downstaging* para os CM em 30,1% dos pacientes que estavam além dos CM.

No exame anatomopatológico, 22,9% dos pacientes apresentavam invasão microvascular e 25,7% tinham tumores pouco diferenciados.

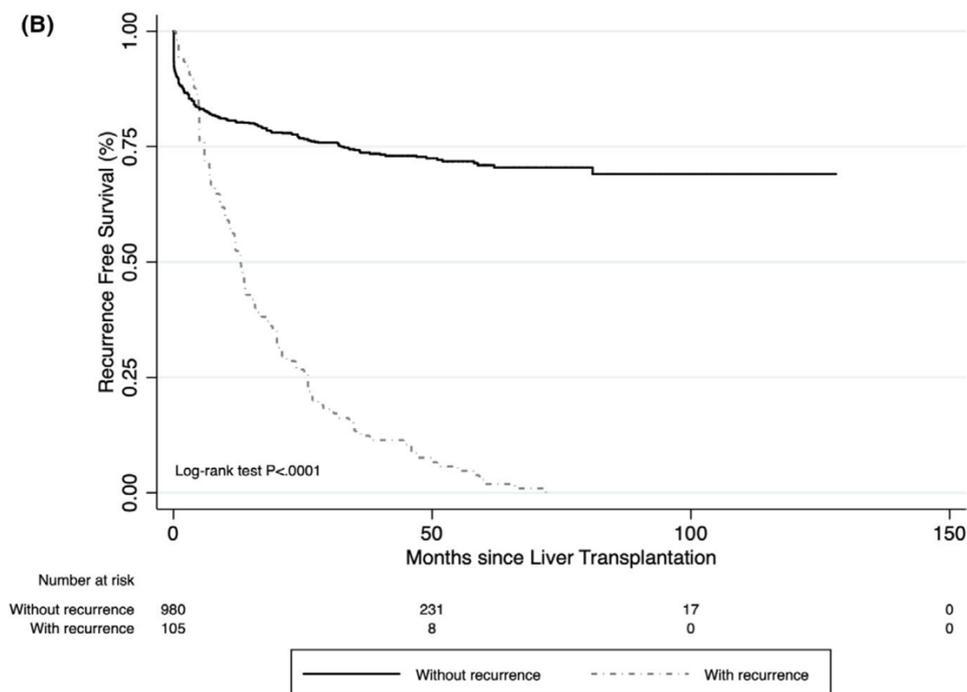
A taxa de sobrevida global de 5 anos pós TH foi de 64,2% e a taxa de recorrência de CHC foi de 16,6%, com sobrevida significativamente menor nesses pacientes.

A recidiva de CHC foi identificada em 105 pacientes após o TH, com tempo médio até a recorrência de 13,0 meses (6 – 26 meses) e a maior parte diagnosticada durante os primeiros 2 anos após o TH. A taxa cumulativa de recorrência em 1, 3 e 5 anos, foi de, respectivamente, 5,8%, 12,5% e 16,6%. O tempo médio até a recorrência, correlacionou-se significativamente com a sobrevida pós TH ( $P < 0,0001$ ).

**Figura 9:** Incidência cumulativa recorrência de CHC para a coorte geral.



**Figura 10:** Sobrevida global em pacientes com ou sem recorrência.



Entre os pacientes com recidiva de CHC, no momento da listagem, 68,6% estavam dentro dos CM, com AFP média de 41,6 ng/mL e 52,4% apresentavam invasão microvascular no AP.

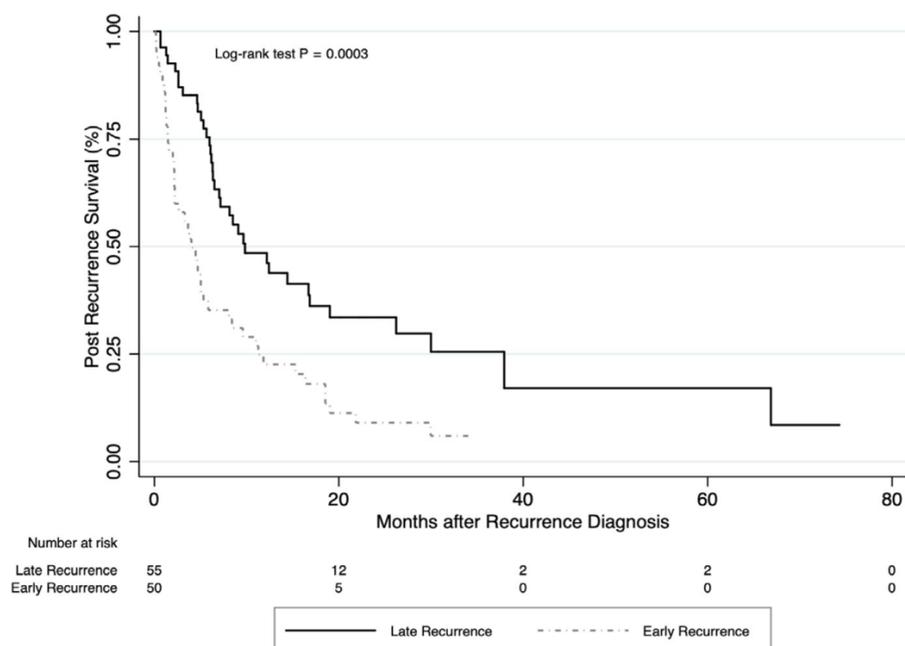
O diagnóstico de recorrência foi feito através de exames de imagem associado a AFP em 77,1% dos pacientes, com valores médios de AFP de 400ng/mL (8,0 – 3270). Em 76,2% dos pacientes acometeu mais um sítio além do fígado, sendo os mais comuns pulmões (34,3%) e ossos (31,4%).

A recidiva precoce (até 12 meses) ocorreu em 47,6% dos pacientes, sendo a presença de tumores pouco diferenciados no AP fator independentemente associado a ela (OR de 2,49).

A sobrevida mediana pós recorrência foi de 6,2 meses (2,3 – 14,4 meses), sendo que a recorrência precoce foi associada a pior prognóstico ( $P = 0,0003$ ), e,

ajustada para presença de metástase pulmonar, fator independentemente associado à morte após recorrência.

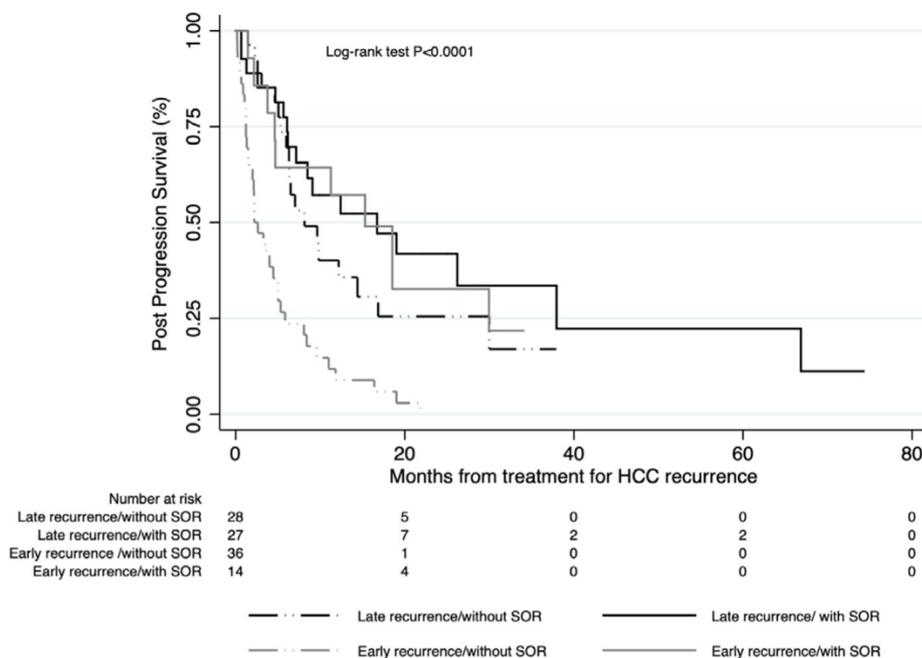
**Figura 11:** Sobrevida pós recorrência precoce ou tardia.



Em relação ao tratamento da recidiva, 55,2% dos pacientes receberam algum tratamento: ressecção cirúrgica em 10 pacientes; quimioembolização em 3 pacientes; radioterapia em 5 pacientes; quimioterapia sistêmica em 6 pacientes; e 41 receberam Sorafenibe.

Esses pacientes, apresentaram sobrevida maior do que os pacientes que não receberam algum tratamento, respectivamente, de 11,4 meses e 3,2 meses ( $p < 0,001$ ), sendo maior entre os pacientes que receberam Sorafenibe ou ressecção hepática/quimioembolização.

**Figura 12:** Sobrevida pós-recorrência de acordo com recidiva precoce ou tardia e tratamento com ou sem Sorafenibe



Na análise de regressão multivariada de Cox, a recorrência precoce (HR 1,9), o tratamento com Sorafenibe (HR 0,4) e cirurgia/quimioembolização (HR 0,3) foram fatores independentemente associados com mortalidade após recorrência.

Através de estimativa de *propensity score* realizado, foi demonstrado que qualquer tipo de tratamento (HR ajustado de 0,2;  $p < 0,0001$ ), terapia com Sorafenibe (HR ajustada de 0,4;  $P = 0,003$ ) e cirurgia/quimioembolização (HR ajustada de 0,4;  $P = 0,009$ ) foram associados com melhor sobrevida pós recidiva, mesmo naqueles com recidiva precoce.

## 4.5 APLICAÇÃO DOS MODELOS PROPOSTOS

### 4.5.1 NYCA SCORE (ARTIGO 2)

Os pacientes dessa casuística foram classificados quanto ao risco de recidiva de CHC através do NYCA Score da seguinte forma: alto risco em 13 pacientes (6,1%); risco intermediário em 64 pacientes (29,9%); e baixo risco em 137 pacientes (64,0%). O NYCA Score variou de 0 a 10, com uma mediana de 2 pontos.

**Tabela 6:** NYCA Score nos pacientes analisados.

<b>NYCA Score, média</b>	2.67 ± 2.15
<b>NYCA Score, mediana</b>	2.00 (0 – 10)
<b>Classificação pelo NYCA Score</b>	<b>Pacientes (n=214; %)</b>
Alto risco	13 (6,1%)
Risco intermediário	64 (29,9%)
Baixo risco	137 (64,0%)

N: número de pacientes; NYCA Score: escore NYCA

Os pacientes com recidiva de CHC tiveram NYCA Score mais altos, com mediana de 4 pontos (0 – 8), comparado a 2 pontos (0 – 10) nos pacientes que não apresentaram recidiva ( $p=0,0011$ ).

Dentre os pacientes que apresentaram recidiva, a classificação em risco alto e intermediário foram estatisticamente maiores do que nos pacientes que não apresentaram recidiva ( $p= 0,0010$ ).

**Tabela 7:** Avaliação comparativa do NYCA Score entre os pacientes com e sem recidiva de hepatocarcinoma.

	<b>Recidiva = Não (n=195)</b>	<b>Recidiva = Sim (n=18)</b>
<b>NYCA Score, média</b>	2.49 ± 2.03	4.33 ± 2.43, p = 0,0011
<b>NYCA Score, mediana</b>	2.00 (0 – 10)	4.00 (0 – 8)
<b>Classificação pelo NYCA Score</b>		
Alto risco	8 (4,1%)	4 (22,2%)
Risco intermediário	56 (28,7%)	8 (44,4%)
Baixo risco	131 (67,2%)	6 (33,3%)

N: número de pacientes; NYCA Score: escore NYCA

Em relação a sobrevida, o NYCA Score, não se relacionou ao risco de óbito nessa casuística.

**Tabela 8:** Avaliação comparativa do NYCA Score entre os pacientes que evoluíram ou não a óbito.

	<b>Óbito = Não</b>	<b>Óbito = Sim</b>
<b>NYCA Score, média</b>	2.47 ± 1.97	2.88 ± 2.30, p = 0,2959
<b>NYCA Score, mediana</b>	2.00 (0 – 10)	2.00 (0 – 10)
<b>Classificação pelo NYCA Score</b>		
Alto risco	4 (3,7%)	9 (8,5%), p=0,3413
Risco intermediário	71 (65,7%)	66 (62,3%)
Baixo risco	33 (30,6%)	31 (29,2%)

Dessa forma, o NYCA Score foi maior, de maneira estatisticamente significativa em pacientes com recidiva, podendo, portanto, ser útil em nossa população para essa finalidade, apesar de não ter sido validado para prever sobrevida.

#### 4.5.2 METROTICKET 2.0 (ARTIGO 3)

Os sujeitos dessa análise foram classificados individualmente de acordo com o escore Metroticket 2.0, observando-se sobrevida global média em 5 anos estimada de 86,78%.

Através dessa classificação, os pacientes que evoluíram com recorrência de CHC, apresentaram sobrevida média estimada em 5 anos estatisticamente significante menor comparado aos pacientes que não apresentaram recidiva, respectivamente, de 79,01% versus 87,62% ( $p=0,0009$ ).

**Tabela 9:** Avaliação comparativa do Metroticket 2.0 entre os pacientes com e sem recidiva de carcinoma hepatocelular.

	<b>Recidiva = Não (n=195)</b>	<b>Recidiva = Sim (n=18)</b>
<b>Metroticket, média</b>	87.62 ± 9.03	79.01 ± 12.00, $p = 0,0009$
<b>Metroticket, mediana</b>	90.80 (45.10-95.70)	79.40 (59.10-93.40)

Em relação a sobrevida na casuística avaliada, o Metroticket 2.0, não se relacionou ao risco de óbito.

**Tabela 10:** Avaliação comparativa do Metroticket 2.0 entre os pacientes que evoluíram ou não a óbito.

	<b>Óbito = Não</b>	<b>Óbito = Sim</b>
<b>Metroticket, média</b>	87.32 ± 9.70	86.23 ± 9.72, $p = 0,2027$
<b>Metroticket, mediana</b>	91.20 (45.10-95.70)	90.70 (58.20-95.20)

Não foi possível estabelecer um modelo de predição da recidiva devido à baixa frequência de casos. Nossa sobrevida global diferiu da sobrevida estimada pelo Metroticket em 5 anos pois a nossa análise não levou em consideração somente apenas a causa de óbito decorrente da recidiva.

#### 4.5.3 AFP MODEL (ARTIGO 4)

Foi realizada a classificação da população em estudo conforme o *AFP Model*, sendo observado média e mediana de 1 (0 a 6 pontos). Segundo esse modelo, 28 (13,1%) pacientes foram classificados como alto risco de recorrência e 186 (86,9%) como baixo risco.

Os valores médios e mediana do *AFP Model* foram, respectivamente, de 0.92 e 1 (0 – 6) no grupo sem recidiva e de 1.72 e 1,5 (0 – 4), nos pacientes que apresentaram recidiva de CHC, com  $p=0.0036$ .

**Tabela 11:** Avaliação comparativa do *AFP Model* entre os pacientes com e sem recidiva de CHC.

	<b>Recidiva = Não (n=195)</b>	<b>Recidiva = Sim (n=18)</b>
<b>AFP Model, média</b>	0.92 ± 1.13	1.72 ± 1.23, p = 0,0036
<b>AFP Model, mediana</b>	1.00 (0 – 6)	1.5 (0 – 4)
<b>Classificação pelo AFP Model</b>		
Alto risco	21 (10,8%)	6 (33,3%)
Baixo risco	174 (89,2%)	12 (66,7%)

N: número de pacientes; *AFP Model*: modelo AFP

Houve maior recorrência de CHC nos escores de *AFP Model* alto risco (pontuação >2), com  $p=0,0001$ . Além disso, pacientes com recidiva também apresentaram maiores percentuais de risco alto ( $p=0,0151$ ) em relação aos pacientes sem recidiva.

Na análise da curva ROC, não foi possível prever o nível de AFP que poderia prever a recorrência de CHC, porém foi possível observar que níveis acima de 125ng/ml podem prever impacto em sobrevida.

Não houve correlação estatisticamente significativa entre óbito e valores de *AFP Model*.

**Tabela 12:** Avaliação comparativa do *AFP Model* entre os pacientes que evoluíram ou não a óbito.

	<b>Óbito = Não</b>	<b>Óbito = Sim</b>
<b><i>AFP Model</i>, média</b>	0.92 ± 1.12	1.08 ± 1.22, p = 0,4047
<b><i>AFP Model</i>, mediana</b>	1.00 (0 – 6)	1.00 (0.00-4.00)

*AFP Model*: modelo AFP

#### 4.4.4 COMPARAÇÃO ENTRE OS MODELOS

Os valores dos escores *NYCA Score* e *AFP Model* foram em média e mediana maiores nos pacientes que apresentaram recidiva.

Os pacientes classificados pelos escores *NYCA Score* como alto risco e risco intermediário e os pacientes classificados pelo *AFP Model* como alto risco, apresentaram maior recidiva de CHC.

A sobrevida estimada em 5 anos pelo escore *Metroticket* foi menor nos pacientes que apresentaram recidiva de CHC.

Através da utilização de Coeficientes de correlação linear de *Spearman*, foi feita análise comparativa entre os níveis de AFP imediatamente antes do transplante e o maior valor de AFP detectado com os índices *NYCA Score*, *AFP Model* e *Metroticket*. Dessa maneira, foi possível verificar que houve correlação linear significativa inversa e de forte intensidade entre AFP e *Metroticket*, sendo que quanto maior a AFP, menor o escore e, portanto, menor sobrevida estimada em 5 anos. Ainda, foi possível avaliar que, de maneira linear significativa direta e de moderada intensidade, entre AFP e *NYCA Score* e *AFP Model*, sendo que quanto maior AFP maiores esses escores.

Nessa casuística, nenhum dos modelos se relacionou a estimativa de sobrevida. Porém, através dessa análise, foi possível verificar que os modelos empregados seriam capazes de identificar os pacientes com maior risco de recorrência de CHC na população analisada, caso tivessem sido utilizados no pré TH.

## 5. DISCUSSÃO

O fígado pode ser acometido por tumores metastáticos secundários a neoplasias de outros locais; mas, também por tumores primários hepáticos, que correspondem mundialmente a 6<sup>a</sup> causa de câncer e a 4<sup>a</sup> causa de mortes relacionadas ao câncer, sendo os principais tipos: o carcinoma hepatocelular e o colangiocarcinoma<sup>27</sup>.

O CHC corresponde a 75-85% dos tumores primários do fígado e estatísticas recentes apontam uma previsão de cerca de 500.000 a 1.000.000 de novos casos de CHC ao ano, com aumento projetado de incidência nos próximos 10 anos<sup>28-32</sup>.

No Brasil, os tumores hepáticos ocupam o oitavo lugar nas causas de óbito, e, de acordo com o Sistema de Informação sobre Mortalidade, entre 2011 e 2015, foram registrados de 44.541 óbitos por CHC e, entre julho de 2014 e junho de 2015, diagnosticados 5.487 novos casos<sup>33</sup>.

A incidência de CHC no Brasil e no Mundo, tem distribuição heterogênea devido a sua importante relação com a presença de hepatopatia crônica e suas diferentes etiologias associadas, como VHC, VHB e Álcool. Áreas como África Subsaariana e Leste Asiático apresentam alta incidência<sup>34</sup>, já em Países Europeus e Estados Unidos da América, ocorreu um aumento de 80% na incidência anual nas duas últimas décadas, associado a aumento na mortalidade relacionada ao CHC, que é a causa de morte relacionada ao câncer que mais cresce nesses países<sup>34,35</sup>.

Um estudo realizado pela Universidade de São Paulo mostrou uma incidência anual de CHC de 3,5% em pacientes cirróticos; assim, o Brasil é considerado um país com incidência intermediária de CHC<sup>21,36</sup>. Em outra pesquisa nacional, envolvendo 29 centros, a mediana de idade entre os pacientes diagnosticados com CHC foi de 59 anos, acometendo principalmente homens (78%) e a cirrose estava presente em 98%

dos casos, secundária principalmente a infecção crônica pelo VHC (54%), seguida pelo VHB (16%) e álcool (14%)<sup>24,37,38</sup>.

Em concordância com esses dados, em nossa casuística, houve predomínio de pacientes do sexo masculino (73,83%), com mediana de 61 anos e com etiologia principal da hepatopatia crônica a presença de VHC, VHB e Álcool.

Como etiologia da HC, houve, ainda, 7,94% de casos classificados como cirrose criptogênica, que, na maioria das vezes poderiam ser enquadrados como DHGNA. Essa etiologia, como já é de conhecimento mundial, vem ganhando grande importância no desenvolvimento de HC e até mesmo de CHC sem necessariamente apresentar sinais clássicos de HC.

O desenvolvimento de CHC está associado a presença da HC em 90% dos casos. Assim, é recomendada a realização de rastreio de lesões focais hepáticas através de USG de abdome semestralmente em pacientes portadores de VHC, VHB e cirróticos compensados, associado ou não a dosagem de AFP. O rastreamento é extremamente importante para o diagnóstico precoce, que ocorre em cerca de 40% dos pacientes<sup>29,31,39</sup>.

Caso seja detectado algum nódulo, é necessário a realização de um exame de imagem com contraste endovenoso trifásico, para elucidação diagnóstica<sup>29,31,39</sup>. A presença de lesão hepática, maior que 1cm, com impregnação pelo contraste na fase arterial e lavagem rápida (*washout*) nas fases tardias, em um fígado com características sugestivas de cirrose nos exames de imagem, confirma o diagnóstico de CHC, sem necessidade da confirmação histopatológica<sup>40,41</sup>. Nas diretrizes Nacionais, é considerado CHC uma lesão com essas características e que apresente mais de 2cm<sup>42</sup>.

Existem algumas opções de tratamento do CHC e para selecionar a melhor terapêutica para cada paciente utiliza-se amplamente a classificação do *Barcelona Clinic of Liver Cancer*, ou BCLC.

A classificação do BCLC é bem reconhecida ao redor do mundo e tida como *guideline* de conduta em vários países. Esta classificação leva em consideração a função hepática, presença de invasão vascular, número de lesões e tamanho delas. Assim, os pacientes são divididos em 5 grupos e para cada um, há uma proposta de tratamento a ser realizado. A ablação, a ressecção cirúrgica e o transplante hepático são considerados métodos com potencial curativo<sup>29,43</sup>.

A doença hepática subjacente, presente na maioria dos pacientes que desenvolve CHC, acaba por impossibilitar grandes ressecções ou mesmo terapias sistêmicas<sup>32</sup>. Nesse cenário, o transplante hepático é o principal tratamento para o CHC pois, além de tratar a neoplasia, permite a cura da doença hepática de base. Infelizmente, pode ser indicado apenas para um grupo restrito de pacientes: em estágios 0 (muito precoce) ou A (precoce) de acordo com BCLC<sup>10</sup>.

A exemplo disso, o MELD pré transplante nessa casuística, apresentou mediana de 13, variando entre 6 e 45, ou seja, muitos pacientes apresentaram MELD acima de 10, que é uma das contraindicações da ressecção cirúrgica.

O tempo médio de espera em lista de TH na casuística analisada foi de 6,12 meses, considerado longo para o tratamento definitivo de uma neoplasia que pode avançar nesse período e levar a perda dos critérios vigentes que permitem a realização do TH ou mesmo evoluir com metástases para outros órgãos.

Isso advém, como já comentado anteriormente, do escasso número de doadores em nossa população, necessitando de novas medidas para modificar a

cultura populacional já que é sabido que cerca de 40% das recusas surgem no momento da entrevista com familiares dos potenciais doadores<sup>15</sup>.

Tratamentos locais, como a ablação ou quimioembolização, podem ser utilizados em pacientes que estejam fora dos critérios para TH, objetivando deixá-los em conformidade com os CM ou então, no intuito de evitar a progressão da doença enquanto aguardam em lista. Em nossa casuística, a quimioembolização foi realizada em 39 casos para evitar saída de lista de TH por perda de critério e em 32 pacientes visando *downstaging* para os CM. Porém, esses são métodos caros e que não são amplamente disponíveis nos serviços de saúde pública do Brasil.

Mazzaferro *et al*, há 25 anos, publicaram um estudo que demonstrou sobrevida de 65% a 80% em 5 anos pós TH devido CHC baseado nos seguintes critérios: presença de lesão única até 5 cm ou até 3 lesões medindo 3 cm no máximo cada uma, sem evidência de invasão macrovascular ou metástase à distância<sup>34</sup>.

Esses critérios, conhecidos como Critérios de Milão, são capazes de selecionar os pacientes com taxa de recorrência de CHC pós TH em torno de 10% a 15%; assim, são os mais empregados até o momento e considerados como referência em comparação com outros métodos propostos<sup>8</sup>. Atualmente, no Brasil, são esses os critérios utilizados para seleção dos receptores de TH devido CHC<sup>42,44,45</sup>.

Algumas limitações são apontadas nesse estudo, como intervalo de tempo entre exame de imagem e o TH, que poderia levar a realização do procedimento em um paciente que não se enquadrasse mais aos CM<sup>23</sup>.

Atualmente na legislação Brasileira para a realização do TH, o exame de imagem de abdome pode ter sido realizado até 6 meses antes da intervenção cirúrgica nos pacientes que nunca saíram dos CM, ou até 4 meses nos pacientes que já

estiveram fora dos CM e que conseguiram *downstaging* através de métodos locorreionais<sup>42,45</sup>.

A fim de ilustrar a possibilidade de discrepância entre exame de imagem e o encontrado no AP pós TH, em nossa casuística, o número de nódulos variou de 1 a 7 nos exames de imagem e de 0 a 23 no AP. E, em relação ao tamanho das lesões, no exame de imagem variou de 0,5 a 7cm e, no AP de 0 a 14cm. Assim, considerar apenas número e tamanho dos nódulos, pode não ser a melhor maneira de selecionar os candidatos a TH.

Além disso, diversos estudos têm demonstrado que uma parcela significativa de pacientes com CHC avançado, considerando critérios expandidos de seleção, poderiam se beneficiar com o TH, com sobrevida em 5 anos de 70 a 80% em pacientes fora dos CM<sup>35,46</sup>.

Uma das limitações dos CM é não levar em consideração as características biológicas do tumor, como a presença de invasão microvascular e grau histológico, além do valor de AFP, que parece ser o marcador tumoral relevante em relação a agressividade da doença<sup>8,47-49</sup>.

Diversos são os fatores associados a recidiva de CHC e considerá-los nessa seleção seria de grande valia. Na casuística estudada, 8,41% dos pacientes apresentaram recidiva de CHC no seguimento; em 50% dos casos, em mais de um sítio no momento do diagnóstico, sendo os principais sítios de acometimento o fígado e pulmões. Nesses pacientes, foram relacionados à recidiva de CHC, com significância estatística os seguintes fatores: níveis de AFP antes do TH ( $p=0,0043$ ); número de nódulos no explante ( $p=0,0208$ ); presença de invasão microvascular ( $p=0,0371$ ); presença de invasão macrovascular ( $p= 0,0384$ ).

Ainda, outros fatores são associados a sobrevida no pós TH por CHC e, se possível, deveriam ser considerados na avaliação pré-operatória. Nos pacientes analisados, as variáveis que apresentaram significância estatística em relação a sobrevida foram: Idade ( $p=0.0051$ ); IMC ( $p=0.0087$ ); número de nódulos no explante ( $p=0.0417$ ); número de segmentos acometidos avaliado pelo exame de imagem pré TH ( $p=0.0064$ ); e tamanho do nódulo no explante ( $p=0.0083$ ).

Na análise multicêntrica realizada, a taxa de recorrência de CHC em 5 anos, foi de 16,6%, sendo evidenciado que os pacientes com recidiva precoce, ou seja, aquela que ocorreu até 12 meses da data do TH, foi associado a pior sobrevida pós recidiva, o que vai de encontro a outros estudos publicados<sup>50</sup>.

Ainda, verificou-se que realizar algum tratamento na presença da recidiva aumenta sobremaneira a sobrevida, sendo os principais, os tratamentos locorregionais, como a cirurgia e a quimioembolização e o uso de Sorafenibe. Contudo a estratégia de tratamento neste grupo ainda é controversa<sup>51,52</sup>.

O tempo de recorrência mediano foi de 12 meses, com sobrevida mediana pós recidiva de 6,2 meses. Parte dos casos de recorrência precoce podem ser decorrentes de uma seleção inadequada do receptor, levando ao uso de um enxerto em um paciente com baixa sobrevida, em detrimento a outros receptores que aguardam o TH.

Haja visto o prognóstico reservado na recidiva de CHC pós TH, em busca de uma seleção mais adequada dos pacientes candidatos a TH, foram criados vários novos escores; como, por exemplo, o NYCA score, AFP Model, Metroticket 2.0, que foram analisados nessa casuística.

A AFP, utilizada nesses escores, tem se mostrado um importante marcador biológico de tumores hepáticos e seus níveis elevados antes do transplante têm sido

associados a menor sobrevida do paciente, tumores menos diferenciados e maior recorrência de CHC após o transplante<sup>16,20</sup>.

O modelo NYCA, proposto por Halazun et al, foi utilizado para avaliar pacientes submetidos a transplante de fígado por CHC (n = 1.450) e incorpora os critérios radiográficos utilizados para diagnosticar CHC associado ao valor da maior dosagem de AFP no pré-operatório e ao último valor de AFP pré TH. Dessa maneira, gera um escore que permite a identificação de pacientes com pior prognóstico, classificando-os em baixo, aceitável e alto risco de recidiva tumoral<sup>24</sup>.

Buscou-se avaliar se o escore NYCA se correlacionou com a presença de recidiva tumoral na casuística analisada. Com base no NYCA score, 13 (6,1%) pacientes foram classificados como alto risco e 64 (29,9%) como risco médio, com valor mediano geral no escore de 2 pontos. Os pacientes sem recidiva apresentaram mediana no escore de 2 pontos e os que tiveram recidiva, mediana de 4 pontos (P = 0,0011); ainda, nesse grupo, os escores de risco alto e médio foram estatisticamente mais altos (P = 0,0010).

Portanto, os achados desse estudo, validam a possibilidade de usar o NYCA score como uma ferramenta para detectar pacientes com maior risco de recidiva tumoral; mas, entretanto, estudos com maior número de casos de recorrência são necessários para a adoção definitiva desse critério.

Já o modelo Metroticket 2.0, determina a sobrevida estimada em 5 anos após o TH devido CHC. Foi desenvolvido usando um banco de dados de 1.018 pacientes submetidos a TH devido CHC e leva em consideração os níveis de AFP, tamanho do tumor e número de lesões. Um limitante desse modelo, é levar em consideração apenas a mortalidade relacionada à recidiva tumoral<sup>26</sup>.

Na população analisada, a sobrevida global média em 5 anos, estimada pelo Metroticket 2.0, seria de 86,78% e entre os pacientes com diagnóstico de recidiva, de 79,01%, significativamente menor ( $P = 0,0009$ ). A sobrevida real da casuística em análise, que foi de 47,7% em 5 anos, diferiu da calculada, pois não foi considerada apenas a recidiva como causa de óbito. Além disso, trata-se de uma coorte oriunda de um hospital universitário público, com perfil de pacientes com doença grave, maiores escores do MELD e piores cenários clínicos, contribuindo para desfecho desfavorável.

Com base nessa análise, foi possível validar o escore como preditor de maior gravidade e pior evolução pós TH nos pacientes com recidiva.

Diversos estudos relacionam níveis elevados de AFP antes do TH a pior evolução e prognóstico e níveis acima de 1000 ng/mL estão associados a alto risco de recidiva tumoral<sup>20,21</sup>. No ano de 2021, esse critério foi incluído na legislação brasileira de TH, sendo considerado fora de critério para TH os pacientes com AFP > 1000ng/mL<sup>45</sup>.

Em 2012, Duvoux et al, propuseram um modelo incluindo AFP, tamanho do tumor e número de nódulos, para avaliar o risco de recorrência de CHC em pacientes submetidos a TH e comparar com os resultados obtidos pelos CM, estratificando os pacientes em alto ou baixo risco para recorrência<sup>20</sup>.

Nessa análise, foi realizada a classificação conforme o *AFP Model*, sendo observado média e mediana de 1 (0 a 6 pontos), sendo que 28 (13,1%) pacientes foram classificados como alto risco de recorrência. Os valores médios e mediana do *AFP Model* foram, respectivamente, de 0.92 e 1 (0 – 6) no grupo sem recidiva e de 1.72 e 1,5 (0 – 4), nos pacientes que apresentaram recidiva de CHC, com  $p=0.0036$ .

Assim, houve maior recorrência de CHC nos escores de *AFP Model* alto risco (pontuação >2), com  $p=0,0001$  e, dentre os pacientes com recidiva, foi observado maiores percentuais de risco alto em relação aos pacientes sem recidiva( $p=0,0151$ ).

Assim sendo, foi possível verificar através da casuística avaliada na análise multicêntrica, que a recorrência precoce está associada a menor sobrevida pós TH. Haja visto, que parte dos casos que evoluem com recidiva podem ser decorrentes de uma seleção inadequada no pré-operatório baseada nos modelos de seleção vigentes, existem outros métodos que buscam prever a evolução quanto a sobrevida e recidiva de CHC pós TH.

Nessa análise, os modelos avaliados não se relacionaram a estimativa de sobrevida; porém, foi possível verificar que o *NYCA Score*, o *Metroticket 2.0* e *AFP Model* seriam métodos capazes de identificar os pacientes com maior risco de recorrência de CHC na população analisada, caso tivessem sido utilizados no pré TH.

## 6. CONCLUSÃO

Conforme demonstrado pelo artigo 1, a recidiva de hepatocarcinoma após TH apresenta prognóstico sombrio, com elevada mortalidade. A recidiva precoce está associada a menor sobrevida e ainda não há consenso de qual a melhor abordagem diante desse diagnóstico; sendo, até o momento, a seleção pré-operatória criteriosa a melhor estratégia no sentido de se evitar a recorrência e com isso não observar impacto na sobrevida dessa população.

Na coorte de pacientes avaliados através dos artigos 2, 3 e 4, verificou-se perfil epidemiológico condizente aos demonstrados na literatura, classicamente relacionados à recidiva de CHC: os níveis de AFP antes TH, número de nódulos no explante e presença de invasão microvascular e macrovascular no AP.

Ademais, a idade dos pacientes, o índice de massa corpórea, o número de nódulos no explante, o número de segmentos acometidos avaliados pelo exame de imagem pré TH e o tamanho do nódulo no explante, foram relacionados ao impacto na sobrevida global pós TH.

Na análise de métodos que buscam avaliar uma seleção mais criteriosa de receptores para TH na presença de CHC, foram aplicados os modelos *NYCA Score*, *Metroticket 2.0* e *AFP Model*, que não se relacionaram a estimativa de sobrevida; no entanto, foi verificado que seriam métodos capazes de identificar os pacientes com maior risco de recorrência de CHC na população analisada, de maneira semelhante aos Critérios de Milão, atualmente utilizados na legislação nacional de TH, caso tivessem sido utilizados no pré TH.

Estudos futuros que analisem maior número de pacientes com diagnóstico de recidiva de CHC pós TH, assim como estudos prospectivos para comparação dos métodos de seleção entre esses scores, aqui descritos, se fazem necessários para

uma análise completa de sua validação como ferramenta eficaz na seleção de pacientes com melhor o prognóstico para TH na presença de CHC.

## **7. PERSPECTIVAS FUTURAS**

Como perspectiva futura torna-se imperativo o desenvolvimento de novos marcadores biológicos, de fácil acesso, que possam, de maneira fidedigna e incontestável, definir o comportamento tumoral do carcinoma hepatocelular diagnosticado, direcionando o melhor tratamento para cada caso afim de otimizar os atuais tratamentos que são de custo elevado tanto monetariamente como na repercussão da qualidade de vida de cada indivíduo.

## 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ginès P, Krag A, Abraldes JG, Solà E, Fabrellas N, Kamath PS. Liver cirrhosis. *Lancet*. 2021 Oct 9;398(10308):1359-1376. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01374-X. Epub 2021 Sep 17. PMID: 34543610.
2. Sepanlou SG, Safiri S, Bisignano C, et al. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 245–66.
3. Xiao J, Wang F, Wong NK, et al. Global liver disease burdens and research trends: Analysis from a Chinese perspective. *J Hepatol*. 2019 Jul;71(1):212-221.
4. Asrani SK, Devarbhavi H, Eaton J, Kamath PS. Burden of liver diseases in the world. *J Hepatol* 2019; 70: 151–71.
5. Ray G. Management of liver diseases: Current perspectives. *World J Gastroenterol*. 2022 Oct 28;28(40):5818-5826.
6. Yoshiji H, Nagoshi S, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for Liver Cirrhosis 2020. *J Gastroenterol*. 2021 Jul;56(7):593-619.
7. GBD 2017 Cirrhosis Collaborators. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020 Mar;5(3):245-266.
8. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2018;69(1):182-236.
9. Brown ZJ, Tsilimigras DI, Ruff SM, et al. Management of Hepatocellular Carcinoma: A Review. *JAMA Surg*. Published online February 15, 2023.
10. Vogel A, Meyer T, Sapisochin G, Salem R, Saborowski A. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 2022 Oct 15;400(10360):1345-1362.
11. Yang JD, Hainaut P, Gores GJ, Amadou A, Plymoth A, Roberts LR. A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2019;16(10):589-604.
12. Villanueva A et al. Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med*. 2019;380(15):1450-62.
13. M Cunha G, Fowler KJ, et al. How to Use LI-RADS to Report Liver CT and MRI Observations. *Radiographics*. 2021 Sep-Oct;41(5):1352-1367.
14. Boteon YL, Carneiro da Silva AP, Boin IF, de Ataíde EC. Evaluation of Recurrence Predictors and Survival Probability After Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: Analysis From a Single Center. *Transplant Proc*. 2016;48(6):2087-93.

15. Coelho GHdF, Bonella AE. Doação de órgãos e tecidos humanos: a transplantação na Espanha e no Brasil. *Revista Bioética*. 2019;27:419-29.
16. Notarpaolo A, Layese R, Magistri P, Gambato M, Colledan M, Magini G, et al. Validation of the AFP model as a predictor of HCC recurrence in patients with viral hepatitis-related cirrhosis who had received a liver transplant for HCC. *J Hepatol*. 2017;66(3):552-9.
17. Pinero 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;13(2):46-50.
18. Halazun KJ, Rosenblatt RE, et al. Dynamic  $\alpha$ -Fetoprotein Response and Outcomes After Liver Transplant for Hepatocellular Carcinoma. *JAMA Surg*. 2021 Jun 1;156(6):559-567.
19. Pinero F, Costa P, Boteon YL, Duque SH, Marciano S, Anders M, et al. Results of Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma in a Multicenter Latin American Cohort Study. *Ann Hepatol*. 2018;17(2):256-67.
20. Duvoux C, Roudot-Thoraval F, Decaens T, Pessione F, Badran H, Piardi T, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a model including alpha-fetoprotein improves the performance of Milan criteria. *Gastroenterology*. 2012;143(4):986-94.e3; quiz e14-5.
21. Pinero F, Tisi Bana M, de Ataíde EC, Hoyos Duque S, Marciano S, Varon A, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: evaluation of the alpha-fetoprotein model in a multicenter cohort from Latin America. *Liver Int*. 2016;36(11):1657-67.
22. Pommergaard HC, Rostved AA, Adam R, Thygesen LC, Salizzoni M, Gomez Bravo MA, et al. Vascular invasion and survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a study from the European Liver Transplant Registry. *HPB (Oxford)*. 2018;20(8):768-75.
23. Costentin C, Piñero F, Degroote H, Notarpaolo A, Boin IF, et al. R3-AFP score is a new composite tool to refine prediction of hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation. *JHEP Rep*. 2022 Feb 2;4(5):100445.
24. Halazun KJ, Tabrizian P, Najjar M. Is it Time to Abandon the Milan Criteria?: Results of a Bicoastal US Collaboration to Redefine Hepatocellular Carcinoma Liver Transplantation Selection Policies. *Ann Surg*. 2018 Oct;268(4):690-699.
25. Mehta N, Heimbach J, Harnois DM. 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.
26. Mazzaferro V, Sposito C, Zhou J. Metroticket 2.0 Model for Analysis of Competing Risks of Death After Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*. 2018 Jan;154(1):128-139.
27. Chagas AL, Mattos AA, Carrilho FJ, Bittencourt PL; et al. Brazilian society of

- hepatology updated recommendations for diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Arq Gastroenterol*. 2020 Mar 9;57(suppl 1):1-20.
28. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68:394-424.
  29. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *The Lancet*. 2018;391:1301–14.
  30. Rahbari NN, Mehrabi A, Mollberg NM, et al. Hepatocellular carcinoma: current management and perspectives for the future. *Ann Surg* 2011;253:453–69.
  31. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005;42:1208–36.
  32. Franca AV, Elias JJ, Lima BL, et al. Diagnosis, staging and treatment of hepatocellular carcinoma. *Braz J Med Biol Rev* 2004;37:1689–705.
  33. 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.
  34. 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.
  35. Mehta N, Guy J, Frenette CT, Dodge JL, Osorio RW, Minter WB, Roberts JP, Yao FY. Excellent Outcomes of Liver Transplantation Following Down-Staging of Hepatocellular Carcinoma to Within Milan Criteria: A Multicenter Study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018 Jun;16(6):955-964.
  36. Dos Santos MJ, Feito L. Family perspectives on organ and tissue donation for transplantation: A principlist analysis. *Nurs Ethics*. 2018 Dec;25(8):1041-1050.
  37. Paranagua-Vezozzo DC, Matielo CE, Chagas AL, Kikuchi LO, Mello ES, Alves VA, et al. Incidence Of Hepatocellular Carcinoma In Cirrhotic Patients In Sao Paulo, Brazil. *Hepatology*. 2006;44:504A-5A.
  38. 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.
  39. El-Serag HB. Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med*. 2011 Sep 21;365(12):1118-27.
  40. Silva MA, Hegab B, Hyde C, Guo B, Buckels JAC, Mirza DF. Needle track seeding following biopsy of liver lesions in the diagnosis of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2008 Oct 21;57(11):1592–6.
  41. Levy I, Greig PD, Gallinger S, Langer B, Sherman M. Resection of Hepatocellular Carcinoma Without Preoperative Tumor Biopsy. *Annals of Surgery*. 2001 Jul 10; 234(2):206-9.

42. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria n. 602, de 26 de junho de 2012. Aprova as diretrizes diagnósticas e terapêuticas do câncer de fígado no adulto.
43. de Lope CR, Tremosini S, Forner A, Reig M, Bruix J. Management of HCC. *Journal of Hepatology*. European Association for the Study of the Liver; 2012 Jan 28;56:S75–S87.
44. Junior OCS, Sankarankutty AK, Oliveira GR, Pachecos E, Ramalho FS, Sasso KD, et al. Transplante de fígado: indicação e sobrevida. *Acta Cir Bras* 2002;17(Suppl 3):83–91.
45. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria conjunta No 18, de 14 de Outubro de 2022. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma Hepatocelular no Adulto.
46. Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, Bhoori S, Schiavo M, Mariani L, et al. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol* 2009;10:35–43.
47. Jonas S. Vascular invasion and histopathologic grading determine outcome after liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Hepatology*. 2001 May;33(5):1080–6.
48. Benckert C, Jonas S, Thelen A, Spinelli A, Schumacher G, Heise M, et al. Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma in Cirrhosis: Prognostic Parameters. *Transplantation Proceedings*. 2005 May;37(4):1693–4.
49. Sumie S, Nakashima O, Okuda K, Kuromatsu R, Kawaguchi A, Nakano M, et al. The Significance of Classifying Microvascular Invasion in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2013 Nov 20;21(3):1002–9.
50. Sapisochin G, Goldaracena N, Astete S, 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;22:2286-2294.
51. Sapisochin G, Bruix J. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: outcomes and novel surgical approaches. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14:203-217.
52. De'Angelis N, Landi F, Carra MC, Azoulay D. Managements of recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation: a systematic review. *World J Gastroenterol*. 2015;21:11185-11198.

## 9. ANEXOS

### 9.1 ARTIGO 1: RECURRENCE OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA AFTER LIVER TRANSPLANTATION: PROGNOSTIC AND PREDICTIVE FACTORS OF SURVIVAL IN A LATIN AMERICAN COHORT

 Check for updates

---

Received: 28 July 2020 | Revised: 20 October 2020 | Accepted: 16 November 2020  
DOI: 10.1111/liv.14736

---

ORIGINAL ARTICLE




---

## Recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation: Prognostic and predictive factors of survival in a Latin American cohort

Claudia Maccali<sup>1</sup>  | Aline L. Chagas<sup>1</sup>  | Ilka Boin<sup>2</sup> | Emilio Quiñonez<sup>3</sup> |  
 Sebastián Marciano<sup>4</sup>  | Mario Vilatobá<sup>5</sup> | Adriana Varón<sup>6</sup> | Margarita Anders<sup>7</sup> |  
 Sergio Hoyos Duque<sup>8</sup> | Agnaldo S. Lima<sup>9</sup> | Josemaría Menendez<sup>10</sup> | Martín Padilla-Machaca<sup>11</sup> |  
 Jaime Poniachik<sup>12</sup> | Rodrigo Zapata<sup>13</sup> | Martín Maraschio<sup>14</sup> | Ricardo Chong Menéndez<sup>15</sup> |  
 Linda Muñoz<sup>16</sup> | Diego Arufe<sup>17</sup> | Rodrigo Figueroa<sup>18</sup> | Alejandro Soza<sup>19</sup> | Martín Fauda<sup>20</sup> |  
 Simone R. Perales<sup>2</sup> | Rodrigo Vergara Sandoval<sup>3</sup> | Carla Bermudez<sup>4</sup> | Oscar Beltran<sup>6</sup> |  
 Isabel Arenas Hoyos<sup>8</sup> | Lucas McCormack<sup>7</sup> | Francisco Juan Mattera<sup>3</sup> | Adrián Gadano<sup>4</sup> |  
 Jose H. Parente García<sup>21</sup> | Claudia Megumi Tani<sup>1</sup> | Luiz Augusto Carneiro D'Albuquerque<sup>1</sup> |  
 Flair J. Carrilho<sup>1</sup> | Marcelo Silva<sup>20,22</sup> | Federico Piñero<sup>20,22</sup> 

<sup>1</sup>São Paulo Clinics Liver Cancer Group – Hospital das Clínicas Complex, Division of Clinical Gastroenterology and Hepatology, Department of Gastroenterology, University of São Paulo School of Medicine, São Paulo, Brazil  
<sup>2</sup>Unit of Liver Transplantation, State University of Campinas, Campinas, Brazil  
<sup>3</sup>Hospital El Cruce, Argentina  
<sup>4</sup>Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina  
<sup>5</sup>Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”, México  
<sup>6</sup>Fundación Cardioinfantil, Bogotá, Colombia  
<sup>7</sup>Hospital Aleman de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina  
<sup>8</sup>Hospital Pablo Tobón Uribe and Gastrohepatology Group, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia  
<sup>9</sup>Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil  
<sup>10</sup>Hospital de Clínicas, Montevideo, Uruguay  
<sup>11</sup>Hospital Guillermo Almenara, Lima, Perú  
<sup>12</sup>Hospital de la Universidad de Chile, Santiago, Chile  
<sup>13</sup>Clinica Alemana, Facultad de Medicina, Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile  
<sup>14</sup>Hospital Privado de Córdoba, Córdoba, Argentina  
<sup>15</sup>Hospital Carlos Andrade Marín, Quito, Ecuador  
<sup>16</sup>Hospital Universitario de Monterrey, Mexico  
<sup>17</sup>Sanatorio Sagrado Corazón, Buenos Aires, Argentina  
<sup>18</sup>Sanatorio Allende, Córdoba, Argentina  
<sup>19</sup>Department of Gastroenterology, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

---

**Abbreviations:** AFP, alpha-fetoprotein; BSC, best supportive care; CI, confidence interval; CRF, case report form; CsA, cyclosporine A; CT, computerized tomography; HCC, hepatocellular carcinoma; HR, hazard ratio; IQR, interquartile range; LT, liver transplantation; MRI, magnetic resonance imaging; mTOR, mammalian target of rapamycin; MVI, microvascular invasion; OS, overall survival; PEI, percutaneous ethanol injection; PRS, post-recurrence survival; RFA, radiofrequency ablation; RFS, recurrence free survival; Tac, acrolimus; TACE, trans-arterial chemoembolization; TTR, time to recurrence; UCSF-DS, University of California San Francisco – Down-Staging.  
 Claudia Maccali and Aline Lopes Chagas first authors.

Handling editor: Pierre Nahon

---

© 2020 John Wiley & Sons A/S. Published by John Wiley & Sons Ltd

---

*Liver International*. 2021;41:851–862. wileyonlinelibrary.com/journal/liv | 851

14783231, 2021, 4, Downloaded from https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/liv.14736 by University Estadual De Campinas, Wiley Online Library on [16/02/2023]. See the Terms and Conditions (https://onlinelibrary.wiley.com/terms-and-conditions) on Wiley Online Library for rules of use; OA articles are governed by the applicable Creative Commons License

<sup>20</sup>Hospital Universitario Austral, Buenos Aires, Argentina<sup>21</sup>Hospital Federal Universitario do Ceará, Fortaleza, Brazil<sup>22</sup>Latin American Liver Research Educational and Awareness Network (LALREAN), Buenos Aires, Argentina**Correspondence**

Federico Piñero, Hepatology and Liver Transplant Unit, School of Medicine, Hospital Universitario Austral, Austral University, Av. Presidente Perón 1500, (B1629HJ) Pilar, Buenos Aires, Argentina. Email: fpinerof@cas.austral.edu.ar

**Abstract**

**Background & Aim:** Recurrence of hepatocellular carcinoma (HCC) after liver transplantation (LT) has a poor prognosis, and the adjusted effect of different treatments on post-recurrence survival (PRS) has not been well defined. This study aims to evaluate prognostic and predictive variables associated with PRS.

**Methods:** This Latin American multicenter retrospective cohort study included HCC patients who underwent LT between the years 2005-2018. We evaluated the effect of baseline characteristics at time of HCC recurrence diagnosis and PRS (Cox regression analysis). Early recurrences were those occurring within 12 months of LT. To evaluate the adjusted treatment effect for HCC recurrence, a propensity score matching analysis was performed to assess the probability of having received any specific treatment for recurrence.

**Results:** From a total of 1085 transplanted HCC patients, the cumulative incidence of recurrence was 16.6% (CI 13.5-20.3), with median time to recurrence of 13.0 months (IQR 6.0-26.0). Factors independently associated with PRS were early recurrence (47.6%), treatment with sorafenib and surgery/trans-arterial chemoembolization (TACE). Patients who underwent any treatment presented "early recurrences" less frequently, and more extrahepatic metastasis. This unbalanced distribution was included in the propensity score matching, with correct calibration and discrimination (receiving operator curve of 0.81 [CI 0.72;0.88]). After matching, the adjusted effect on PRS for any treatment was HR of 0.2 (0.10;0.33);  $P < .0001$ , for sorafenib therapy HR of 0.4 (0.27;0.77);  $P = .003$ , and for surgery/TACE HR of 0.4 (0.18;0.78);  $P = .009$ .

**Conclusion:** Although early recurrence was associated with worse outcome, even in this population, systemic or locoregional treatments were associated with better PRS.

**KEY WORDS**

hepatocellular carcinoma, liver transplantation, prognosis, recurrence, treatment

**1 | INTRODUCTION**

Candidate selection for liver transplantation (LT) in patients with hepatocellular carcinoma (HCC) has evolved from Milan criteria to composite criteria, which include not only tumour burden but also serum alpha-fetoprotein levels (AFP).<sup>1-3</sup> However, even with appropriate candidate selection, HCC recurrence after LT still develops in 8% to 20% of cases,<sup>4-7</sup> with a median time to recurrence (TTR) of 14 months after LT and a post-recurrence median survival of 12.2 months.<sup>8,9</sup> Seventy per cent of recurrent cases are diagnosed within the first 2 years of follow-up and most of these (72.9%) are extrahepatic.<sup>10-12</sup>

**Lay Summary**

Hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation in Latin America occurred in 16.6% of patients. Hepatocellular carcinoma recurrence until 1 year after liver transplantation, known as "Early recurrence", is associated with worse outcome. Treatment of hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation, with any modality, even in early recurrence, is associated with better survival.

Hepatocellular carcinoma recurrence after LT is a dramatic event with dismal prognosis following diagnosis. Although consensus statements recommend surveillance for HCC recurrence after LT,<sup>13,14</sup> it is not clear whether early detection leads to better prognosis. Nevertheless, surveillance for HCC recurrence is recommended to underline candidate selection processes.<sup>11</sup>

Prognostic factors at time of recurrence associated with post-recurrence survival (PRS) have not previously been systematically analysed. Some studies have shown that TTR has been associated with worse prognosis,<sup>5-7</sup> and in other studies, malnutrition and specific site of recurrence, among others, have been shown to be associated with worse PRS.<sup>6,7</sup>

On the other hand, there is no effective or specific treatment for post-LT HCC recurrence. Heterogeneous data have been published so far, including curative and palliative approaches.<sup>8,15</sup> Some authors have proposed locoregional therapies and surgical resection, even in the setting of extrahepatic metastasis. However, it is still uncertain whether these therapies, alone or in combination with systemic treatment, are effective.<sup>8,9,15</sup> Supporting evidence comes from retrospective studies<sup>16</sup> in which the efficacy of specific therapies has not been appropriately adjusted for baseline prognostic factors at time of recurrence.<sup>8,15</sup> Despite the relevance of the subject, there are few published data from Latin America, a region where several health-related barriers have been described.<sup>17</sup> This study aimed to assess prognostic and predictive variables associated with PRS in a Latin American cohort.

## 2 | MATERIALS AND METHODS

This multicenter cohort included adult patients, over 18 years of age, with HCC who underwent LT between 1 January 2005 and 1 January 2018 in 22 different LT centres from Latin America. Study data were registered into a web-based electronic case report form (CRF), following STROBE guidelines, complying ethical standards from the revised Helsinki Declaration in 2008.<sup>18</sup> Study protocol was registered as part of an open public registry (NCT03775863; www.clinicaltrials.gov), maintaining a confidentiality agreement under each investigator.

Patients were excluded if (a) tumours other than HCC were confirmed in the explanted liver, (b) incidental HCC was identified (patients with tumours discovered on final pathology without a preceding imaging diagnosis), (c) extrahepatic or macrovascular tumour invasion was observed during pre-transplant evaluation and (d) there was a history of previous liver transplant. In all LT patients, exposure variables included pre-LT, explant-based and post-LT data. Pre-transplant patient demographics, aetiology of liver disease as well as longitudinal tumour burden and AFP values were evaluated at listing and at last pre-LT reassessment in all patients. The last image evaluation pre-LT was conducted with CT or MRI. All patients were classified according to pre-LT models or criteria (Milan and the AFP model) based on radiological reports, and serum AFP values.<sup>1,2</sup> Tumour treatment before transplantation was decided in each transplant

centre and included transarterial chemoembolization (TACE), radiofrequency ablation, percutaneous ethanol injection and liver resection. In patients exceeding Milan criteria, *downstaging* protocols were evaluated following the University of California San Francisco – Down-Staging (UCSF-DS) proposal.<sup>17</sup>

At explant, aetiology of liver disease was recorded, macroscopic and microscopic evaluation including number and diameter (cm) of each nodule, presence of microvascular invasion (MVI) and degree of tumour differentiation according to Edmonson-Steiner grading system. Necrotic nodules were also measured including necrotic and viable tumour diameter. Finally, the up-to 7 criteria were also applied to the explanted liver specimen.<sup>19</sup>

Maintenance immunosuppression regimen during the first year after transplant was recorded, including Tacrolimus (Tac), cyclosporine A (CsA) or mammalian target of Rapamycin (mTOR) inhibitors (sirolimus or everolimus) with or without mycophenolate sodium/mofetil (MMF). Acute cellular rejection episode during the first 3 months after LT, histologically confirmed, was also registered.

### 2.1 | Selection criteria: patients with recurrent HCC after LT

From this large cohort, we included patients with HCC who presented recurrence after LT. Post-LT HCC recurrence monitoring consisted of CT or MRI and serum AFP assay with a maximum interval of once every 6 months, as recommended by international consensus.<sup>20</sup> Recurrence was determined based on imaging criteria showing typical hallmarks for HCC for intrahepatic recurrences or by tumour biopsy for extrahepatic sites.<sup>13,14</sup> Exposure variables registered at HCC recurrence diagnosis included site of tumour involvement, including liver, extrahepatic site or both, AFP value at recurrence, liver function, and performance status. Recurrences occurring during the first year after LT were defined as "early recurrence", whereas those occurring after the first year of transplant were defined as "late recurrence".<sup>21</sup>

Additionally, type and treatment initiation following recurrence diagnosis was also registered. As there is no specific international consensus for the treatment of post-LT HCC recurrence, each treatment was decided in each transplant centre on a case-by-case basis following feasibility and available options. As a general rule, for single intrahepatic or extrahepatic sites, resection was done either as a diagnostic or therapeutic approach for tumour recurrence. Systemic therapy included those available from 2005 to 2018 in Latin America. Sorafenib was the only agent approved in this region since 2008.<sup>22</sup> Thus, this time cut-off was additionally included. However, other systemic options were registered including chemotherapeutic agents. Data regarding sorafenib included: starting dose, maximum dose, dose reduction, main adverse events and grade III adverse events leading to sorafenib interruption or discontinuation. During this period, only sorafenib was available for systemic therapy because data on trials and approval of other systemic treatments were afterwards. Data for other recently approved systemic options, such

as lenvatinib, regorafenib, cabozantinib and ramucirumab, or even for immune check-point inhibitors were not registered because these were not available during the study period.<sup>23</sup> Patients not receiving any specific tumour treatment were assigned to best supportive therapy (BSC).

## 2.2 | Outcomes and statistical analysis

All patients were followed until death or last outpatient visit. Primary outcome analysed was death following recurrence. PRS was defined as the time elapse from recurrence diagnosis to death or last follow-up visit. Secondary outcomes were TTR, which was the time elapsed from LT to diagnosis of recurrence, and recurrence-free survival (RFS), which was the time elapsed from LT to either recurrence or death, whichever occurred first. Overall survival (OS) following LT was also a secondary outcome.

Kaplan-Meier survival curves were compared using the log-rank test (Mantel-Cox) for the primary and secondary outcomes. For the effect of each therapy, time 0 was considered from the date of each therapy. We performed and assessed correlation (*r*) between overall survival since LT and TTR. A multivariate Cox regression model with hazard ratios (HR) and 95% confidence intervals (95% CI) was done to evaluate the effect of exposure variables on mortality following HCC recurrence. Proportional hazard assumption was evaluated through graphic and Schoenfeld residual test.

Second, since treatment for HCC recurrence (the exposure of interest) was not a randomly assigned intervention among participants, propensity score matching was also used to adjust for group differences and reduce confounding bias in patients who underwent any kind of treatment and those who received best supportive care only. Therefore, we estimated the probability of being treated from a multivariate logistic regression model with odds ratio and 95% CI, including the variables that may have been considered for the decision to treat or not (age, country of origin, year of recurrence diagnosis, early recurrence and site of recurrence) and used that score as a single matching covariate. Variables included in the model were those included in the final logistic regression model. In each step, we assessed potential confounding effect. Variables with a *P* < .1 after the univariate analysis were included in the multivariate model, generated by stepwise forward selection and comparing each model's performance with Likelihood ratio test in order to prioritize a parsimonious model. In order to avoid overfitting, one variable per at least 10 events was included in all multivariable models. Calibration (Hosmer-Lemeshow test) and discrimination power (area under the receiving operator curve - AUROC) were evaluated. For the propensity score, we assessed the common support range, identified the optimal number of blocks from the propensity score and evaluated the balancing property in each block. We estimated the adjusted treatment effect of this intervention in the context of an observational study, as a strategy for causal inference. Collected data were analysed with STATA 13.0 (StataCorp, College Station, TX, USA).

## 3 | RESULTS

This study cohort consisted of 1085 HCC patients who underwent LT in 22 transplant centres from Brazil (*n* = 377), Argentina (*n* = 324), Colombia (*n* = 157), Chile (*n* = 90), Mexico (*n* = 63), Uruguay (*n* = 35), Peru (*n* = 26) and Ecuador (*n* = 13). Most of the patients were transplanted during the period of 2012 to 2018 (64.1%; *n* = 695). Only three patients received a living donor liver transplant during this period. The median time on the waiting list was 4.9 months (IQR 1.7-10.1 months). During the first period of time (2005-2011; *n* = 435), imaging modality at HCC diagnosis was as follows: CT alone 57.8% (*n* = 251), MRI alone 27.0% (*n* = 118) and both methods in 15.2% (*n* = 66). During the last period (2012-2018; *n* = 650), imaging modality used for HCC diagnosis was CT in 49.4% of the patients (*n* = 321), 45.7% with MRI (*n* = 297), both methods in 2.6% (*n* = 17) and tumour biopsy in 2.3% (*n* = 15).

At listing, 86.4% of patients were within Milan criteria (*n* = 938), of which 7.5% had AFP scores >2 points. In the beyond Milan criteria group at listing, 47.3% had AFP scores ≤2 points. Median AFP value at listing was 11.0 ng/mL (IQR 4.5-52.3 ng/mL); 3.6% of the cohort presented AFP value >1000 ng/mL (Table S1). Locoregional bridging therapies were performed in 55.4% of the study cohort (*n* = 601). Regarding downstaging, excluding patients with AFP serum values above 1000 ng/mL (*n* = 39) at listing, 87.5% were within Milan criteria (*n* = 912). Among patients beyond Milan criteria, 8.0% were within UCSF-DS protocol (*n* = 83) and 4.5% were exceeding the UCSF-DS protocol, defined as "all-comers" (*n* = 47). Effective downstaging to Milan criteria occurred in 30.1% (CI 20.5-41.7) of those within the UCSF-DS protocol and 17.0% (CI 7.6-30.8) of "all-comers".

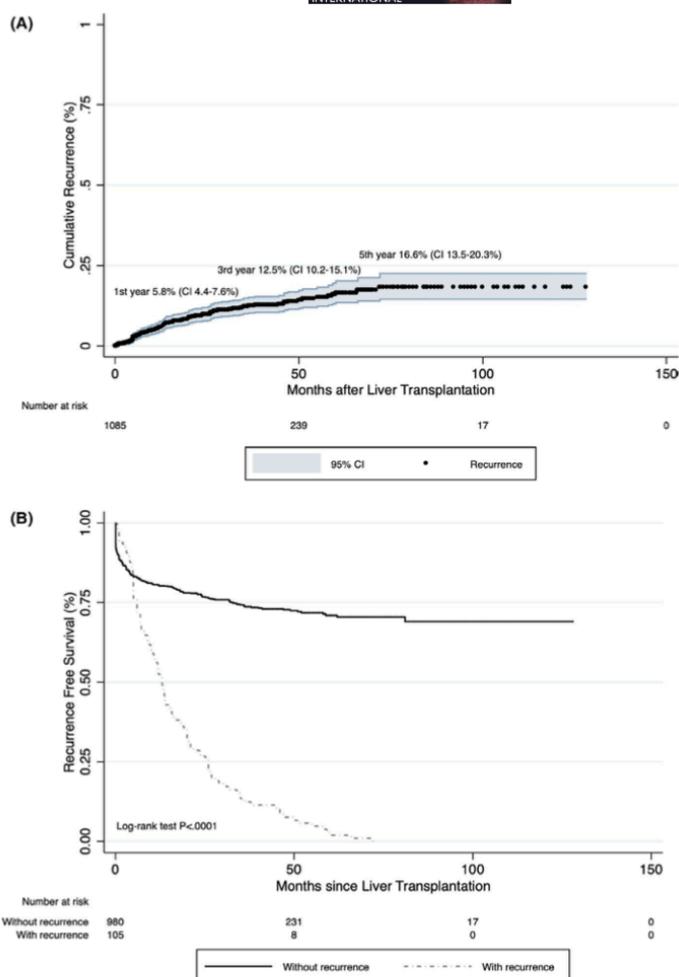
At explant pathology analysis 22.9% of the patients presented MVI, 25.7% had poorly differentiated tumours and 10.3% were beyond the up-to 7 criteria. Complete necrosis of target lesion was observed in 2.8% of patients who underwent bridging therapies. Overall 5-year post-LT survival rate was 64.2% (CI 60.5-67.6), whereas corresponding HCC recurrence rate was 16.6% (CI 13.5-20.3) (Figure 1A).

### 3.1 | Patients with recurrent HCC after LT

A total of 105 patients presented HCC recurrence after LT, with a cumulative recurrence rate at 1, 3 and 5 years after LT of 5.8% (CI 4.4-7.6), 12.5% (CI 10.2-15.1) and 16.6% (CI 13.5-20.3) respectively (Figure 1A). Overall median RFS was 25.0 months (IQR 7.0-47.5) (Figure 1B) with a median TTR of 13.0 months (IQR 6.0-26.0). TTR significantly correlated with post-LT overall survival (*r* = .82; *P* < .0001) (Figure S1).

At listing, 68.6% of the patients with HCC recurrence were within Milan criteria, and median AFP values at listing were 41.6 ng/mL. In patients presenting recurrence, after excluding 10 patients with AFP values above 1000 ng/mL (according to the UCSF-DS protocol), 70.5% were within Milan criteria (*n* = 67), 19.0% were within UCSF-DS protocol (*n* = 18) and 10.5% (*n* = 10) were "all-comers". Effective downstaging to Milan criteria from listing to last tumour reassessment

**FIGURE 1** Kaplan-Meier cumulative recurrence curve for the overall cohort (Panel A). Recurrence-free survival in patients with or without recurrence (Panel B). Note. Median time to recurrence in patients with hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation (LT) was 13.0 mo (IQR 6.0-26.0). Most of recurrences occurred during the first 2 y after LT; 47.6% presenting early recurrence (A). Recurrence free survival was significantly shorter for those patients presenting recurrence (B)



occurred in 27.8% (CI 9.7-53.4) of those within the UCSF-DS protocol and 30.0% (CI 6.7-65.2) of "all-comers". When analysing explant features, 34.3% were beyond the up-to 7 criteria, 52.4% presented MVI and 29.5% had a nuclear grade  $\geq$ II (Table 1). Recurrence diagnosis was conducted using imaging plus AFP values in 77.1% and tumour biopsy in 22.9%. Median AFP values at recurrence diagnosis were 400 ng/mL (IQR 8.0-3270 ng/mL). Extrahepatic sites of recurrence were more frequent than liver alone (76.2% vs 44.7%); most common extrahepatic sites were lungs (34.3%) and bones (31.4%).

The most used drugs for maintenance immunosuppression during the first year after LT in patients with recurrent HCC were Tac in 65.7%, MMF in 53.3% and steroids in 89.1%. Use of CsA with or without steroid or MMF was in 21.9%. The use of mTOR inhibitors, either alone or with MMF, was observed in 32.4% after the first year

of transplant in patients presenting HCC recurrence. Acute cellular rejection was reported in 9.2% of these patients.

Early recurrence presented in 47.6% of patients (Table 2). Variables associated with "early recurrence" are shown in Table 3. Only the presence of poorly differentiated tumours at explant pathology was independently associated with "early recurrence" with an OR of 2.49 (CI 1.02;6.06), adjusted for the presence of MVI [OR 1.2 (CI 0.53;2.65)] and pre-LT AFP values [AFP >1000 ng/mL OR 1.9 (CI 0.48;7.70)].

### 3.2 | Variables associated with PRS

Median PRS was 6.2 months (IQR 2.3-14.4 months). Analysing prognostic factors assessed at recurrence diagnosis, "early recurrence"

**TABLE 1** Baseline characteristic of patients with recurrent HCC (n = 105)

Variable	Value
Age, y ( $\pm$ SD)	57 $\pm$ 9
Gender, male, n (%)	83 (79.0)
Waiting list, mo, median (IQR)	4.6 (2.1-10.2)
Supplementary MELD points, n (%)	72 (68.6)
Year of transplant, n (%)	
2005-2011	62 (59.0)
2012-2018	43 (40.9)
Year of recurrence, n (%)	
Before 2008	16 (15.2)
After 2008	89 (84.8)
Pre-transplant images at listing	
Within Milan, n (%)	72 (68.6)
AFP, ng/L, median (IQR)	41.6 (8.5-350)
AFP $\leq$ 100 ng/mL, n (%)	66 (64.7)
AFP 100-1000 ng/mL, n (%)	26 (25.5)
AFP > 1000 ng/mL, n (%)	10 (9.8)
Locoregional treatment before LT, n (%)	63 (60.0)
Explanted liver features	
Within up-to 7, n (%)	69 (65.7)
MVI, n (%)	55 (52.4)
Nuclear grade > II, n (%)	31 (29.5)

Note: Normal values: alpha-fetoprotein 0.6-4.4 ng/mL.

Abbreviations: AFP, alpha-fetoprotein; HCC, hepatocellular carcinoma; LT, liver transplantation; MELD, model for end-stage liver disease; MVI, microvascular invasion.

was associated with worse PRS (median PRS 3.9 vs 8.4 months,  $P = .0003$ ) (Figure 2). Baseline prognostic variables associated with death after recurrence are shown in Table 3. "Early recurrence" [HR 2.1 (CI 1.37;3.38)], adjusted for pulmonary metastasis, was independently associated with death after recurrence. Type of immunosuppression regime at the first year of transplant was not associated with better PRS.

### 3.3 | Adjusted treatment effect after propensity score matching

Regarding post-LT HCC recurrence treatment, only 55.2% of the patients (n = 58) received any kind of treatment (curative or palliative) and 44.8% (n = 47) best supportive care. Among patients who underwent treatment for HCC recurrence, 10 were submitted to resection, 3 were treated with TACE, 5 received radiotherapy, 6 underwent systemic chemotherapy and 41 received sorafenib. The median sorafenib treatment duration was 9.3 months (IQR 3.3-22.6 months). Most frequent sorafenib starting dose was 800 mg/day in 58.3%, 77.8% of the patients achieved the maximum dose of 800 mg and

27.8% needed dose reduction during follow-up. The most frequent adverse events were hyporexia (n = 8) and diarrhoea (n = 7) and 30.6% required sorafenib interruption or discontinuation caused by grade III adverse events (anorexia and fatigue in 5 patients, abnormal liver function tests in 2 patients and hand-foot-skin reaction, gastrointestinal bleeding, congestive heart failure and encephalopathy in 1 patient each). Four patients received combined treatment including sorafenib: one with resection, one with resection and TACE and two with systemic chemotherapy and radiotherapy.

Patients who received treatment for HCC recurrence presented a longer median PRS compared to BSC [11.4 vs 3.2 months [HR 0.2 (CI 0.12;0.32);  $P < .001$ ]] (Table 2). Median PRS was longer in patients receiving sorafenib or liver resection/TACE when compared to BSC [(11.3 vs 5.2 months,  $P < .001$ ) and (16.8 vs 5.2 months,  $P = .001$ ), respectively], even in patients with "early recurrence" (Figure 3). In Cox regression multivariate analysis, early recurrence [HR 1.9 (CI 1.22;3.03)], treatment with sorafenib [HR 0.4 (CI 0.22;0.59)] and surgery/TACE [HR 0.3 (CI 0.14;0.61)] were factors independently associated with mortality after recurrence (Table 4).

Patients who underwent treatment for HCC recurrence presented "early recurrences" less frequently, and a higher frequency of extrahepatic metastasis (Table 2). This unbalanced distribution of "early recurrence" between groups could have led to a treatment selection bias. Variables included in the propensity score matching evaluating the probability of having received treatment for HCC recurrence were as follows: year of recurrence before 2008 (OR 0.1 [CI 0.02;0.67];  $P = .01$ ), "early recurrence" (OR 0.2 [CI 0.08;0.57];  $P = .002$ ) and hepatic site at recurrence (OR 0.2 [CI 0.08;0.67];  $P = .007$ ), adjusted for country of origin (Table S2). Calibration of the model was correct (Hosmer-Lemeshow  $P = .77$ ) and the AUROC was 0.81 (CI 0.72;0.88) (Figure 4). Five blocks of treatment probability were generated for the propensity score and all variables were balanced in each block. Standardized bias across covariates included in the propensity score before and after matching was not significant (Figure S2). The adjusted effect on PRS after the propensity score matching estimation showed that any kind of treatment [adjusted HR of 0.2 (0.10;0.33);  $P < .0001$ ], sorafenib therapy [adjusted HR of 0.4 (0.27;0.77);  $P = .003$ ] and surgery/TACE [adjusted HR of 0.4 (0.18;0.78);  $P = .009$ ] were associated with better PRS.

## 4 | DISCUSSION

In this large Latin American multicenter study, the 5-year cumulative recurrence rate was 16.6%, similar to the latest published studies.<sup>10,24</sup> We evaluated prognostic factors at the time that recurrence was diagnosed, and the effect of specific therapies for recurrent HCC. Patients with early recurrence presented worse prognosis, and treatment of HCC recurrence impacted positively on survival. Adjusted for these prognostic factors, through propensity score matching, both sorafenib and locoregional therapy prolonged PRS.

Hepatocellular carcinoma recurrence has been associated with a dismal prognosis, it is one of the most significant causes of death

**TABLE 2** Comparative analysis between patients receiving and not receiving treatment for HCC recurrence

Variable	With treatment n = 58 (55.2%)	Without treatment n = 47 (44.8%)	P
Age, y ( $\pm$ SD)	58 $\pm$ 9	57 $\pm$ 9	.79
Gender, male, n (%)	42 (72.4)	41 (87.2)	.09
Country, n (%)			
Argentina (n = 27)	15 (55.6)	12 (44.4)	.03
Uruguay (n = 6)	4 (66.7)	2 (33.3)	
Chile (n = 12)	5 (41.7)	7 (58.3)	
Brazil (n = 30)	12 (40.0)	18 (60.0)	
Mexico (n = 9)	9 (100)	0	
Peru (n = 1)	1 (100)	0	
Colombia (n = 20)	12 (60.0)	8 (40.0)	
Ecuador (n = 0)	0	0	
Data at recurrence diagnosis			
Year of recurrence, n (%)			
Before 2008	3 (5.2)	13 (27.7)	.002
After 2008	55 (94.8)	34 (72.3)	
Early recurrence, n (%)	17 (29.3)	33 (70.2)	<.0001
Hepatic site of recurrence, n (%)	20 (34.5)	27 (57.4)	.01
Extrahepatic site of recurrence, n (%)	48 (82.8)	32 (68.1)	.06
AFP at recurrence > 1000 ng/L, n (%)	7 (12.1)	7 (14.9)	.44

Note: Normal values: alpha-fetoprotein 0.6-4.4 ng/mL.

Abbreviations: AFP, alpha-fetoprotein; HCC, hepatocellular carcinoma; LT, liver transplantation.

after LT, with a median OS less than a year after the diagnosis.<sup>14,25</sup> Generally, post-LT HCC recurrence occurs in a multifocal state with a fast progression rate caused by immunosuppression.<sup>15</sup> In this study, the median TTR was 13 months and the median PRS was 6.2 months, similar to other series.<sup>9,21,26</sup> We observed that TTR was an important prognostic factor, half of patients presented recurrences within the first 12 months, and was an independently associated factor with poor survival, as previously reported.<sup>18,23</sup> Different from what was observed in other studies,<sup>9,24</sup> where AFP values impacted on survival of these patients, in our study AFP levels at recurrence had no impact on post-recurrence mortality. However, AFP values at recurrence diagnosis have not been robustly associated with worst outcomes after LT.

Early recurrence (<12 months) has been associated with a negative impact on survival, regardless of specific treatment.<sup>9</sup> These prompt tumour presentations may be related to a failure of pre-transplant staging, a high original cancer load with circulating tumour cells in other organs or an expression of a more aggressive tumour biology.<sup>26,27</sup> We observed an independent association between early recurrence and presence of poorly differentiated tumours which reinforce this hypothesis. Late recurrence has been associated with a better prognosis, in part owing to late engrafting of HCC cells that remained latent or neo-oncogenesis.<sup>8,28</sup>

Although the effect of therapy for HCC recurrence upon PRS has been evaluated in different previous publications, the adjusted treatment effect considering selection bias has not been conducted before. Indeed, as there are no prospective, randomized or controlled studies, most of these data came from retrospective publications. Consequently, the treatment strategy in this group is still controversial.<sup>4,8</sup>

In the present study, patients who underwent treatment presented a better PRS that was significantly higher compared to those receiving best supportive care, even after adjusting through propensity score matching for the probability of having received any treatment. In a Brazilian retrospective multicenter study, patients who were submitted to any kind of treatment after recurrence also presented better survival, and it was an independent factor associated with better prognosis.<sup>24</sup> However, the effect of treatment was not adjusted with a potential indication of selection bias,<sup>8-10</sup> showing better PRS in those patients who could only be treated owing to better unreported prognostic factors (nutrition status, performance status, site preferences, feasibility, among others).<sup>4,15,29</sup>

In our study, systemic therapy with sorafenib presented better PRS when compared to BSC, independently of TTR, and was well tolerated in the majority of patients. Systemic therapy is usually applied in patients who HCC relapse presents or become

**TABLE 3** Prognostic variables associated with post-recurrence mortality. Cox regression analysis

Variable	Median post-recurrence survival, mo (IQR)	Unadjusted HR (95% CI)	P	Adjusted HR (95% CI)	P
Age, y		1.00 (0.98;1.03)	.68		
<b>Milan criteria at listing<sup>a</sup></b>					
Within (n = 72)	5.0 (2.1-11.9)	-			
Exceeding (n = 33)	9.6 (5.3-18.5)	1.24 (0.78;1.96)	.36		
<b>AFP level at listing, ng/mL</b>					
≤100 (n = 66)	6.3 (3.1-16.4)	-	-		
101-1000 (n = 26)	4.9 (1.5-11.5)	1.16 (0.68;1.96)	.59		
>1000 (n = 10)	6.2 (2.0-14.4)	1.13 (0.54;2.39)	.74		
<b>Up-to 7 criteria<sup>a</sup></b>					
Within (n = 69)	5.6 (2.3-14.1)	0.79 (0.51;1.25)	.32		
Exceeding (n = 36)	6.7 (3.2-16.0)	.			
<b>Microvascular invasion<sup>a</sup></b>					
Presence (n = 55)	5.8 (3.1-16.8)	0.91 (0.58;1.41)	.67		
Absence (n = 50)	6.3 (2.2-14.4)	.			
<b>Poorly differentiated tumours<sup>a</sup></b>					
Presence (n = 31)	6.3 (1.6-11.5)	1.21 (0.76;1.95)	.42		
Absence (n = 74)	6.2 (2.6-16.4)	.			
<b>Immunosuppression at first year of LT</b>					
Tac (n = 69)	5.8 (2.6-15.3)	0.67 (0.43;1.05)	.08		
MMF (n = 56)	4.7 (1.8-11.1)	1.20 (0.77;1.87)	.41		
CsA (n = 23)	8.1 (2.3-16.8)	1.28 (0.78;2.09)	.32		
mTORs (n = 34)	6.7 (3.1-6.7)	1.14 (0.72;1.81)	.57		
<b>Early recurrence</b>					
Yes (n = 50)	3.9 (1.5-11.3)	2.23 (1.43;3.49)	<.0001	2.15 (1.37;3.38)	.001
No (n = 55)	8.4 (5.0-19.0)	.			
<b>Extrahepatic site</b>					
Yes (n = 80)	6.3 (2.8-16.8)	0.71 (0.43;1.18)	.19		
No (n = 25)	5.0 (2.1-9.1)	.			
<b>Pulmonary metastasis</b>					
Yes (n = 36)	6.7 (2.2-22.0)	0.69 (0.43;1.11)	.13	0.80 (0.49;1.31)	.38
No (n = 69)	6.0 (2.6-11.8)	.			
<b>Bony metastasis</b>					
Yes (n = 33)	6.3 (3.1-11.5)	1.35 (0.84;2.17)	.22		
No (n = 72)	6.1 (2.4-18.8)	.			
<b>Other sites metastasis</b>					
Yes (n = 29)	6.2 (2.6-13.9)	1.13 (0.70;1.82)	.62		
No (n = 76)	6.1 (2.2-14.9)	.			
AFP at recurrence, ng/L		1.00 (0.99;1.01)	.77		

(Continues)

TABLE 3 (Continued)

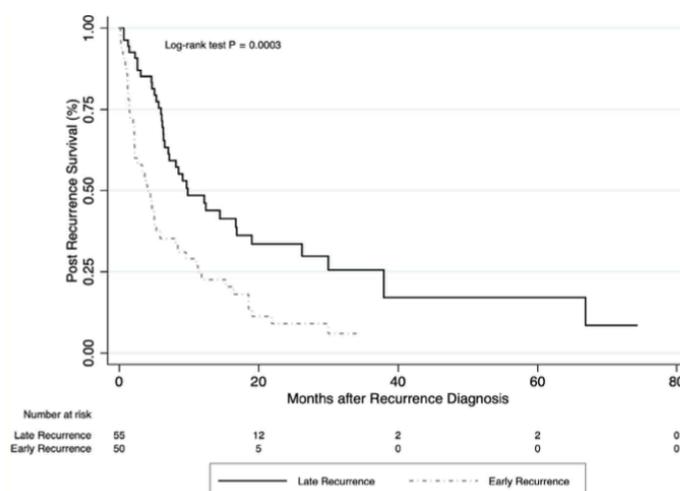
Variable	Median post-recurrence survival, mo (IQR)	Unadjusted HR (95% CI)	P	Adjusted HR (95% CI)	P
≤1000 (n = 91)	6.2 (2.3-16.8)	-			
>1000 (n = 14)	4.5 (2.2-11.5)	1.59 (0.85;2.96)	.15	1.47 (0.78;2.77)	.23

Note: Normal values: alpha-fetoprotein 0.6-4.4 ng/mL.

Abbreviations: AFP, alpha-fetoprotein; CsA, cyclosporine A; HCC, hepatocellular carcinoma; HR, hazard ratio; MMF, mycophenolate mofetil; mTOR, mammalian target of Rapamycin; Tac, Tacrolimus; TACE, transarterial chemoembolization.

<sup>a</sup>At explant pathology analysis.

FIGURE 2 Post-recurrence survival in patients presenting "early" vs "late" recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation



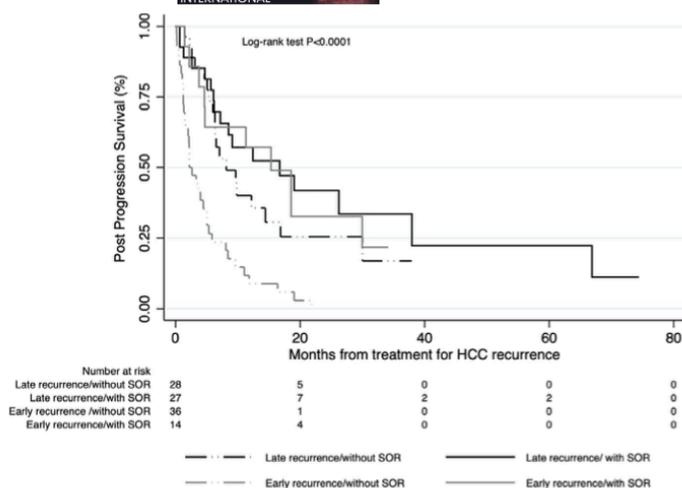
spread systemically.<sup>29</sup> In a meta-analysis, sorafenib improved PRS when compared to BSC and some studies of this review reported side effects with required dose reduction or discontinuation.<sup>8</sup> Nevertheless, the use of sorafenib appears to be well tolerated with few severe adverse events in the post-LT setting.<sup>29-31</sup> We did not evaluate the association of sorafenib and mTOR inhibitors. Some retrospective studies, not adjusting for some selection biases, have shown improved survival as a result of this association.<sup>8</sup> In this study the effect of treatment, including sorafenib, was adjusted for by conducting propensity score matching.

The probability of having received each therapy included recurrences occurring prior to 2008 (sorafenib was available throughout the region from 2008), early recurrence<sup>23,27</sup> and hepatic site.<sup>8,22</sup> A surprising result in this study is the lower probability of treatment in patients with hepatic recurrence. As there are several factors that impact on the likelihood of treatment in these patients and were not addressed by this research; other studies should be conducted to elucidate this result.<sup>8,15</sup>

This study has a few noteworthy limitations. It is a retrospective study for treatment evaluation based on real-life reports from 7 countries. However, to avoid heterogeneous reporting of data, a specific CRF was conducted and centrally reviewed. Secondly, a

centralized imaging or explant pathology review was not feasible. Most importantly, performance status or additional comorbidities at recurrence diagnosis, and site feasibility of each treatment were not available. For this reason, we adjusted the treatment effect including country in the propensity score.

In conclusion, in this large multicenter study, early recurrence (<12 months) was the most important factor associated with prognosis after recurrence. Systemic treatment with sorafenib was associated with better PRS, even in early recurrences. Surgical or locoregional therapies were also capable of prolonging PRS. We believe that HCC recurrence is a dismal event, which may be a consequence of unappropriated candidate selection, leading to the use of a graft that could have been used in other HCC or non-HCC patient. Whether early recurrence as a primary outcome, which is associated with worst outcomes, should lead to further refinement of candidate selection is still controversial. Whether new systemic treatment options, such as immunotherapy,<sup>32</sup> will be feasible in this setting is a matter of debate. Although sequential treatment with sorafenib-regorafenib has been recently published,<sup>16</sup> other options such as *checkpoint inhibitors* might increase the risk of graft rejection. This demonstrates the importance of



**FIGURE 3** Stratified effect on post-recurrence survival according to "early" vs "late" recurrent hepatocellular carcinoma (HCC) after liver transplantation and treatment with or without sorafenib

**TABLE 4** Effect of treatment on post-recurrence mortality adjusted for prognostic baseline variables at HCC recurrence diagnosis

Variable	Median post-recurrence survival, mo (IQR)	Unadjusted HR (95% CI)	P	Adjusted HR (95% CI)	P
Early recurrence					
Yes (n = 50)	3.9 (1.5-11.3)	2.23 (1.43;3.49)	<.0001	1.92 (1.22;3.03)	.005
No (n = 55)	8.4 (5.0-19.0)	-			
Treatment of recurrence					
Yes (n = 58)	11.4 (5.6-22.2)	0.19 (0.12;0.32)	<.0001		
No (n = 47)	3.2 (1.3-6.0)	-			
Sorafenib					
Yes (n = 41)	11.3 (4.7-22.2)	0.42 (0.26;0.68)	<.0001	0.36 (0.22;0.59)	<.0001
No (n = 64)	5.0 (2.1-9.6)	-			
Surgery and TACE					
Yes (n = 17)	16.8 (8.4-30.7)	0.33 (0.16;0.67)	.002	0.29 (0.14;0.61)	.001
No (n = 88)	5.3 (2.2-11.4)	-			

Note: Normal values: alpha-fetoprotein 0.6-4.4 ng/mL.

Abbreviations: AFP, alpha-fetoprotein; HCC, hepatocellular carcinoma; HR, hazard ratio; TACE, transarterial chemoembolization.

carrying out prospective or even better, randomized controlled studies, comparing different types of treatments in patients with post-LT HCC recurrence, in order to define a treatment strategy for this group of patients.

#### ACKNOWLEDGEMENTS

We would like to thank all other co-authors who participated in this study: Argentina: M Fauda, A Gonzalez Campaña, L G Podesta, M Balmer, O Gil, R Traverso, G Casares Diaz, A Alcaraz, M Barrabino, J Menna, P Raffa. Brazil: S Reges Perales, L Zanaga. Uruguay: S Gerona, P Vanerio. Chile: V Henriquez, A Iracheta, A Ginesta, M Rius. Peru: J Chaman Ortiz, C Rondon, O Mantilla Cruzattti. Ecuador: X Armijos Salinas, C Garces Vizcarra, J Rojas Macanchi. Colombia: L

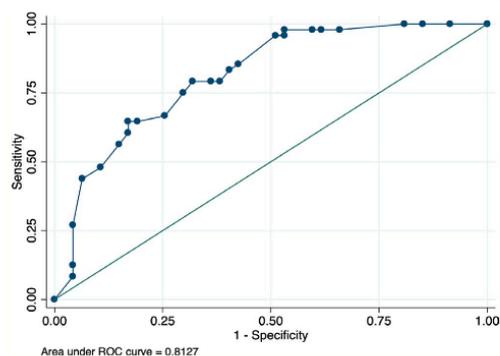
Santos, M Garzón, I Arenas Hoyos. Mexico: Sara Hurtado Gomez, Ignacio García-Juarez, Carlos Moctezuma-Velazquez. All the authors approved the final version of the manuscript.

#### CONFLICT OF INTEREST

The authors of this manuscript have no conflicts of interest to disclose as described by *Liver International*.

#### AUTHOR CONTRIBUTIONS

Research design: Federico Piñero, Claudia Maccali, Aline Chagas. Contribution with important reagents and data collection: all other co-authors including those in acknowledgements. Analysed data: Federico Piñero, Fernando Rubinstein. Wrote the article: Claudia



**FIGURE 4** Receiving operator curve for the propensity score matching covariate analysis, assessing the probability of having received treatment for hepatocellular carcinoma recurrence

Maccali, Aline Chagas. Critical revision of the manuscript: Federico Piñero, Flair Carrilho, Rodrigo Zapata and Marcelo Silva.

#### FUNDING INFORMATION

This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or non-profit sectors. Study protocol was registered as part of an open public registry (NCT03775863; www.clinicaltrials.gov), maintaining a confidentiality agreement under each investigator.

#### ORCID

Claudia Maccali  <https://orcid.org/0000-0002-0300-2066>

Aline L. Chagas  <https://orcid.org/0000-0002-7404-2540>

Sebastián Marciano  <https://orcid.org/0000-0002-7983-1450>

Federico Piñero  <https://orcid.org/0000-0002-9528-2279>

#### REFERENCES

- 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;334:693-699.
- Duvoux C, Roudot-Thoraval F, Decaens T, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a model including  $\alpha$ -fetoprotein improves the performance of Milan Criteria. *Gastroenterol*. 2012;143:986-994.
- Mazzaferro V, Sposito C, Zhou J, et al. Metroticket 2.0 model for analysis of competing risks of death after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterol*. 2018;154:128-139.
- Sapisochin G, Bruix J. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: outcomes and novel surgical approaches. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14:203-217.
- Roberts JP. Tumor surveillance-what can and should be done? Screening for recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2005;11:S45-46.
- Schwartz M, Roayaie S, Llovet J. How should patients with hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation be treated? *J Hepatol*. 2005;43:584-589.
- Zimmerman MA, Ghoobrial M, Tong MJ, et al. Recurrence of hepatocellular carcinoma following liver transplantation: a review of

preoperative and postoperative prognostic indicators. *Arch Surg*. 2008;143:182-188.

- De'Angelis N, Landi F, Carra MC, Azoulay D. Managements of recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation: a systematic review. *World J Gastroenterol*. 2015;21:11185-11198.
- Sapisochin G, Goldaracena N, Astete S, 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;22:2286-2294.
- Fernandez-Sevilla E, Allard MA, Selten J, et al. Recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation: is there a place for resection? *Liver Transpl*. 2017;23:440-447.
- Sotiropoulos GC, Molmenti EP, Losch C, Beckebaum S, Broelsch CE, Lang H. Meta-analysis of tumor recurrence after liver transplantation for hepatocellular carcinoma based on 1,198 cases. *Eur J Med Res*. 2007;12:527-534.
- Shetty K, Timmins K, Brensinger C, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma validation of present selection criteria in predicting outcome. *Liver Transpl*. 2004;10:911-918.
- Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2018;67:358-380.
- European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2018;69:182-236.
- Hollebecque A, Decaens T, Boleslawski E, et al. Natural history and therapeutic management of recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Gastroenterol Clin Biol*. 2009;33:361-369.
- Iavarone M, Invernizzi F, Czauderna C, et al. Preliminary experience on safety of Regorafenib after Sorafenib failure in recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Am J Transplant*. 2019;19:3176-3184.
- Piñero F, Marciano S, Fernández N, et al. Intermediate-advanced hepatocellular carcinoma in Argentina: treatment and survival analysis. *World J Gastroenterol*. 2019;25:3607-3618.
- Elm EV, Altman DG, Egger M, et al. The strengthening of reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Int J Surg*. 2014;12:1495-1499.
- Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, et al. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol*. 2009;10:35-43.
- Kneteman N, Livraghi T, Madoff D, Santibañez E, Kew M. Tools for monitoring patients with hepatocellular carcinoma on the waiting list and after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2011;17:117-127.
- Toso C, Cader S, Mentha-Dugerdil A, et al. Factors predicting survival after post-transplant hepatocellular carcinoma recurrence. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2013;20:342-347.
- Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2008;359:378-390.
- Rimassa L, Pressiani T, Merle P. Systemic treatment options in hepatocellular carcinoma. *Liver Cancer*. 2019;8:427-446.
- Chagas AL, Felga GEG, Diniz MA, 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;31:1148-1156.
- Adam R, Karam V, Delvart V, et al. Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR). *J Hepatol*. 2012;57:675-688.
- Bodzin AS, Lunsford KE, Markovic D, Harlander-Locke MP, Busuttill RW, Agopian VG. Predicting mortality in patients developing recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation: impact of treatment modalities and recurrence characteristics. *Ann Surg*. 2017;266:118-125.
- Filgueira NA. Hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation: risk factor, screening and clinical presentation. *World J Hepatol*. 2019;11:261-272.

28. Taketomi A, Fukuhara T, Morita K, et al. Improved results of a surgical resection for the recurrence of hepatocellular carcinoma after living donor liver transplantation. *Ann Surg Oncol*. 2010;17:2283-2289.
29. Sposito C, Mariani L, Germini A, et al. Comparative efficacy of sorafenib versus best supportive care in recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation: a case control study. *J Hepatol*. 2013;59:50-66.
30. Piñero F, Marciano S, Anders M, et al. sorafenib for recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation: a South American experience. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2016;46:300-309.
31. Kang SH, Cho H, Cho EJ, et al. Efficacy of sorafenib for the treatment of post-transplant hepatocellular carcinoma recurrence. *J Korean Med Sci*. 2018;33:e283.
32. Finn RS, Qin S, Ikeda M, et al. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2020;382:1894-1905.

#### SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information may be found online in the Supporting Information section.

**How to cite this article:** Maccali C, Chagas AL, Boin I, et al. Recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation: Prognostic and predictive factors of survival in a Latin American cohort. *Liver Int*. 2021;41:851-862. <https://doi.org/10.1111/liv.14736>

## 9.2 ARTIGO 2: VALIDATION OF NEW YORK/CALIFORNIA SCORE IN THE PREOPERATIVE PERIOD OF LIVER TRANSPLANT FOR HEPATOCELLULAR CARCINOMA AT UNIVERSITY OF CAMPINAS'S HOSPITAL



ELSEVIER



### Validation of New York/California Score in the Preoperative Period of Liver Transplant for Hepatocellular Carcinoma at University of Campinas's Hospital

Elaine Cristina de Ataíde\*, Simone Reges Perales, Fernanda Dias Teramoto, Aline Garcia, Marlene Cunha-Silva, Tiago Sevá-Pereira, Alexandre Foratto, Débora Puzzi Fernandes, Daniela Ciancio Marcondes, Cristhian Jaillita Meneses, Larissa Bastos Eloy da Costa, Felício Chueiri Neto, and Ilka Santana de Fatima Santana Ferreira Boin

University of Campinas (UNICAMP), Cidade Universitária Zeferino Vaz, São Paulo, Brazil

#### ABSTRACT

Liver transplant is the main treatment for hepatocellular carcinoma and there is currently an important demand from patients waiting in transplant queues. Thus, it is extremely important to improve the criteria for selecting patients who will undergo transplant to mitigate graft loss and reduce cases of recurrence. Thus, it becomes necessary to use models, such as the New York/California (NYCA), that include alpha fetoprotein as a marker of recurrence and prognosis.

The aim of this study was to assess whether the NYCA score correlated with the presence of tumor recurrence after transplant in patients undergoing orthotopic liver transplant at the Clinics Hospital of the University of Campinas. We had 214 patients undergoing liver transplant who met the inclusion Milan criteria. The age of the patients ranged from 34 to 77 years, with a median age of 61 years. The mean waiting time on the transplant list was 6.12 months. After calculating the NYCA score, it was possible to stratify 13 patients (6.1%) as high risk, 64 patients (29.9%) as medium risk, and 137 patients (64%) as low risk. Patients with recurrence had higher scores with a mean of 4 points in relapse and 2 points in the absence of relapse ( $P = .0011$ ). Patients with recurrence had statistically higher high- and medium-risk scores ( $P = .0010$ ). Therefore, the NYCA score was higher in patients with recurrence. Therefore, in this study, our findings suggest the possibility of using the NYCA score as an aid to detect patients with a higher risk of tumor recurrence.

**H**EPATOCELLULAR carcinoma (HCC) is the most common primary neoplasm of the liver, accounting for more than 85% of primary liver cancers and the fourth leading cause of cancer-related death worldwide [1,2].

Most patients who develop HCC are cirrhotic with underlying liver disease [1,3]. Despite being an aggressive neoplasm, liver transplant, when properly indicated, is considered the best treatment for HCC because, in addition to removing the tumor, it removes the underlying liver disease [4].

The effectiveness of liver transplant is limited by the risk of tumor recurrence, which results in graft loss and death in patients who are not properly selected. Associated with the scarcity of organs, it is essential to use a criteria that can adequately estimate recurrence after transplant [5,6].

As a way of trying to improve the selection of patients, Mazzaferro et al [7], 25 years ago, published a study that

demonstrated increased survival rates in patients undergoing liver transplant for HCC who met the following criteria: single tumor with a maximum of 5 cm or 3 tumors with a maximum of 3 cm. This selection method became known as the Milan criteria [7]. Despite being widely disseminated, the Milan criteria have some limitations as they do not consider tumor biological markers. Recent studies shows the survival rate between 70% to 80% in patients with expanded criteria who would not be transplanted according to the Milan criteria, despite a low recurrence rate of 10% to 15% [1,4,8].

\*Address correspondence to Elaine Cristina de Ataíde, PhD, University of Campinas (UNICAMP), Cidade Universitária Zeferino Vaz, Campinas – SP, 13083-970, Brazil. Tel: (+55) 19 99699-6806. E-mail: [elainebataide@gmail.com](mailto:elainebataide@gmail.com)

**Table 1. Variables Used to Calculate the NYCA Score Adapted From Halazun Et Al**

Factor Affecting 5-y RFS	NYCA Score Points
Maximum tumor size at diagnosis, cm	
0-3	0
>3-6	2
>6	4
Maximum tumor number at diagnosis	
1	0
2-3	2
≥4	4
AFP response (Max AFP to Final AFP)	
AFP Always <200	0
<i>Responders</i>	
Max >200-1000 to Final <200	2
Max >1000 to Final <1000 (must be >50% Drop)	2
<i>Nonresponders</i>	
Max >200-400 to Final >200	3
Max >400-1000 to Final >200	4
Max >1000 to Final >1000	6

AFP, alpha fetoprotein; max, maximum; NYCA, New York/California; RFS, receptor free survival.

In this scenario, alpha fetoprotein (AFP) has shown to be an important biological marker of liver tumors, their high levels before transplant have been associated with a lower patient survival, less differentiated tumors, and a greater HCC recurrence after transplant [6,9,10,11].

Thus, models using blood levels of AFP at different times, as well as before and after transplant, have been described; models include the French model by Duvoux et al [8], the American model, New York/California (NYCA), RETREAT, and Metroticket 2.0, which all show promising results [10,11,12].

The so-called NYCA model proposed by Halazun et al [10] was named so because it was made with the participation of 3 centers: at the University of California, Los Angeles School of Medicine, New York Presbyterian Hospital Center for Liver Disease and Transplantation (Columbia University Medical Center and Weill Cornell Medicine), and Mount Sinai School of Medicine. The NYCA score was used to evaluate patients who underwent liver transplant for HCC (n = 1450). The NYCA score incorporates the radiographic criteria traditionally used to diagnose patients with HCC and associates it with the value of the highest pre-transplant AFP dosage and the last pre-transplant AFP value, generating a score (Table 1). This allows objective stratification of the biological risk and, in this way, identify patients who will have a worse prognosis and high risk of tumor recurrence, thus classifying them as low, acceptable, and high risk (Table 2) [10].

**Table 2. Classification of Patients Based on the NYCA Score Adapted From Halazun Et Al**

NYCA Score (points)	Recurrence Risk
0-2	Low risk
3-6	Acceptable risk
≥7	High risk

NYCA, New York/California.

**Table 3. Score NYCA of Patients in the Present Study**

NYCA Risk Median Score 2 Points (0-10 Points)	Value
NYCA score, mean ± SD (N)	2.67 ± 2.15 (214)
NYCA score (median)	2.00 (0.00-10.00)
NYCA risk	
High	13 (6.1%)
Medium	64 (29.9%)
Low	137 (64.0%)

NYCA, New York/California; SD, standard deviation.

Considering the relevance of these studies, the importance and need for comparison with the sample in our service is highlighted, so in future studies it is justified to expand the criteria currently used in order to improve inclusion criteria, survival, and prognosis of patients.

To assess whether the NYCA score correlated with the presence of tumor recurrence after transplant in patients undergoing orthotopic liver transplant (OLT) at the Clinics Hospital of the University of Campinas (HC UNICAMP).

## MATERIALS AND METHODS

This is a cross-sectional, retrospective, analytical and observational study, based on data collection from patients from the Liver Transplantation Unit at HC UNICAMP who underwent liver transplant.

The patients selected were individuals ≥18 years of age who underwent liver transplant at HC UNICAMP between July 2009 and February 2020 and presented, during the anatomopathological analysis, hepatocellular carcinoma in the explant.

We collected the following data: age at which the patient underwent transplant; transplant list entry date; transplant date; length of time on the transplant list; need for chemoembolization; number of liver segments affected by the tumor; number of liver nodules; value of the largest liver nodule; presence of microvascular invasion; presence of microvascular or macrovascular invasion on the explant; pre-transplant AFP value; higher pre-transplant AFP value; comorbidities; and presence of tumor recurrence.

From these data, using the values of AFP, the number of hepatic nodules, and the size of the largest hepatic nodule, it was possible to calculate the NYCA score of each patient undergoing liver transplant at HC UNICAMP. We used the table published by Halazun et al [10] (Table 1), and from the value obtained, it was possible to stratify them into low, acceptable, and high risk (Table 2).

**Table 4. NYCA and Relapse of Patients in the Present Study**

	Relapse = No n = 195	Relapse = Yes n = 18
Number		
Value		
NYCA score	2.49 ± 2.03	4.33 ± 2.43, P = 0.0011
NYCA score (median)	2.00 (0.00-10.00)	4.00 (0.00-8.00)
NYCA risk		
High	8 (4.1%)	4 (22.2%)
Medium	56 (28.7%)	8 (44.4%)
Low	131 (67.2%)	8 (44.4%)

NYCA, New York/California.

Statistical analysis was performed by a statistician from UNICAMP School of Medical Sciences. A descriptive analysis was performed with the presentation of frequency tables for categorical variables and position and dispersion measures for numerical variables. Univariate and multiple Cox regression analysis was used to identify factors associated with survival. For the analysis of overall survival, the Kaplan-Meier estimation method was used. The significance level adopted for the statistical tests was 5%.

All data obtained from medical records and institutional databases were evaluated anonymously, safeguarding all patient confidentiality. This work is approved by the Research Ethics Committee (Certificate of Presentation of Ethical Appreciation of University of Campinas's Hospital 36539420.2.0000.5404).

## RESULTS

The final study sample consisted of 214 patients undergoing liver transplant who met the inclusion criteria. The age of the patients ranged from 34 to 77 years, with a median of 61 years. The mean waiting time on the transplant list was 6.12 months.

The size of the nodules in the pretransplant imaging exam ranged from 0.5 cm to 5.0 cm, with a median of 2.85 cm. The number of nodules present in the examination ranged from 1 cm to 5 cm, with a median of 1 cm.

The serum level of AFP before transplant ranged from 0.83 to 23984.00 ng/mL, with a median of 10.91 ng/mL.

Pathologic analysis of the explant revealed that the size of the nodules ranged from 0 cm to 14 cm, with a median of 2.85 cm. The number of nodules ranged from 0 cm to 23 cm, with zero being considered non-viable or dysplastic lesions. There was microvascular invasion in 49 cases (22.9%) and macroscopic invasion in 24 cases (11.3%).

From the data collected, it was possible to calculate with statistical significance the predictors of recurrence in the sample studied, AFP level before transplant, with a median of 7.60 ng/mL (3.40 ng/mL-23900.00 ng/mL), with  $P = 0.0043$ ; number of nodules on the explant, with a median of 3 nodules (1 nodule to 10 nodules), with  $P = .0208$ ; microvascular invasion, which was observed in 8 patients (44.4%) of the 18 patients (100%) who had recurrence, with  $P = .037$ ; presence of macroscopic invasion ( $n = 5$ ; 27.8%) in the explant, with  $P = 0.0384$ .

As for survival time, the variables that showed statistical significance were the following: age ( $P = .0051$ ); BMI ( $P = .0087$ ); number of nodes ( $P = .0417$ ); number of affected segments in the pre-OLT imaging exam ( $P = .0064$ ); and the size of the nodule on the explant ( $P = .0083$ ). The 6-month, 1-year, and 5-year median survival was 64.9%, 60.2%, and 47.7%, respectively.

## NYCA Model

After calculating the NYCA score, it was possible to stratify 13 patients (6.1%) as high risk, 64 patients (29.9%) as medium risk, and 137 patients (64%) as low risk.

Patients with recurrence had higher scores with a mean of 4 points in relapse and 2 points in the absence of relapse ( $P = .0011$ ) (Table 3).

Patients with recurrence had statistically higher high- and medium-risk scores ( $P = .0010$ ) (Table 4). Therefore, the NYCA score was higher in patients with recurrence.

## DISCUSSION

Patients with liver cirrhosis are at increased risk of developing HCC. The annual incidence of HCC in these patients is 3% and represents 90% of cases of primary liver carcinoma [2,13].

Currently, different therapeutic methods are used in the treatment of HCC, such as chemoembolization, surgical resection (hepatectomy), and alcohol or radiofrequency ablation. However, in order to perform these therapeutic methods, patients must have adequate liver reserve, and most patients who develop HCC have underlying liver disease, making it impossible to perform large resections or even systemic therapies [14]. Thus, liver transplant is the main treatment for hepatocellular carcinoma. In addition to treating the neoplasm, it allows the cure of the associated liver disease [15].

In addition, there is currently a disproportionate demand for available organs on the transplant waiting list. In order to properly select transplant candidates, Mazzaferro et al [7], 25 years ago, published a study that demonstrated improved survival in patients undergoing liver transplant for HCC who met the following criteria: a single lesion with up to 5 cm or 3 lesions measuring 3 cm, without macrovascular invasion or distant metastasis [4,6,7]. Despite high survival rates, its application is limited and restricted when not considering the profile of the tumor biology. In many reports, there is a discrepancy in the anatomopathological findings in the explant evaluation.

The so-called NYCA model proposed by Halazun et al incorporates the radiographic criteria traditionally used to diagnose patients with HCC and associates it with the value of the highest pre-transplant AFP dosage and the last pre-transplant AFP value, generating a score that allows identification of patients who will have a worse prognosis and high risk of tumor recurrence [10].

We used the Milan criteria, while adhering to the legislation in our country. We obtained results that are similar to the literature, but we observed in our patients that those who had a good prognosis but who could not undergo transplants was because they did not fit the criteria.

After calculating the NYCA score in our population, we observed that patients with recurrence had higher scores with a mean of 4 points in relapse and 2 points in the absence of relapse ( $P = .0011$ ); patients with recurrence had statistically higher high- and medium-risk scores ( $P = .0010$ ). Therefore, in this study, our findings suggest the possibility of using the NYCA score as an aid to detect patients with a higher risk of tumor recurrence. However, more detailed studies with a greater number of recurrence cases and evaluation of the molecular biology of the explant are necessary to definitively adopt this criterion.

## DATA AVAILABILITY

The data that has been used is confidential.

## REFERENCES

- [1] Carcinoma Villanueva AHepatocellular. *N Engl J Med* 2019;380:1450–62.
- [2] El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology* 2007;132:2557–76.
- [3] Yang JD, Hainaut P, Gores GJ, Amadou A, Plymoth A, Roberts LR. A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2019;16:589–604.
- [4] Notarpaolo A, Layese R, Magistri P, Gambato M, Colledan M, Magini G, et al. Validation of the AFP model as a predictor of HCC recurrence in patients with viral hepatitis-related cirrhosis who had received a liver transplant for HCC. *J Hepatol* 2017;66:552–9.
- [5] GHF Coelho, AE Bonella. Doação de órgãos e tecidos humanos: a transplantação na Espanha e no Brasil [Organ and tissue donation humans: transplantation in Spain and Brazil]. *Revista Bioética* 2019;27:419–29.
- [6] Boteon YL, Carvalheiro da Silva AP, Boin IF, de Ataíde EC. Evaluation of recurrence predictors and survival probability after liver transplantation for hepatocellular carcinoma: analysis from a single center. *Transplant Proc* 2016;48:2087–93.
- [7] 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.
- [8] Duvoux C, Roudot-Thoraval F, Decaens T, Pessione F, Badran H, Piardi T, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a model including alpha-fetoprotein improves the performance of Milan criteria. *Gastroenterology* 2012;143:986–94. e3, quiz e14–5.
- [9] Pinero F, Tisi Bana M, de Ataíde EC, Hoyos Duque S, Marciano S, Varon A, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: evaluation of the alpha-fetoprotein model in a multicenter cohort from Latin America. *Liver Int* 2016;36:1657–67.
- [10] Halazun KJ, Tabrizian P, Najjar M, Florman S, Schwartz M, Michelassi F, et al. Is it time to abandon the Milan criteria?: results of a bicoastal US collaboration to redefine hepatocellular carcinoma liver transplantation selection policies. *Ann Surg* 2018 Oct;268:690–9.
- [11] Mazzaferro V, Sposito C, Zhou J, Pinna AD, De Carlis L, Fan J, et al. Metroticket 2.0 model for analysis of competing risks of death after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2018;154:128–39.
- [12] Mehta N, Heimbach J, Harnois DM, Sapisochin G, Dodge JL, Lee D, et al. Validation of a risk estimation of tumor recurrence after transplant (RETREAT) score for hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplant. *JAMA Oncol* 2017;3:493–500.
- [13] Colombo M, de Franchis R, Del Ninno E, Sangiovanni A, De Fazio C, Tommasini M, et al. Hepatocellular carcinoma in Italian patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1991;325:675–80.
- [14] Franca AV, Elias JJ, Lima BL, et al. Diagnosis, staging an treatment of hepatocellular carcinoma. *Braz J Med Biol Rev* 2004;37:1689–705.
- [15] Junior OCS, Sankarankutty AK, Oliveira GR, Pachecos E, Ramalho FS, Sasso KD, et al. Transplante de fígado: indicação e sobrevida [Liver transplant: indication and survival]. *Acta Cirúrgica Brasileira* 2002;17:83–91 [in Portuguese].

### 9.3 ARTIGO 3: VALIDATION OF METROTICKET SCORE IN THE PREOPERATIVE PERIOD OF LIVER TRANSPLANTATION FOR HEPATOCELLULAR CARCINOMA



## Validation of Metroticket Score in the Preoperative Period of Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma

Elaine Cristina de Ataíde\*, Simone Reges Perales, Fernanda Dias Teramoto, Aline Garcia, Paolla Rávda Alves de Macedo, Marlone Cunha-Silva, Tiago Sevá-Pereira, Alexandre Foratto, Débora Puzzi Fernandes, Daniela Ciancio Marcondes, Cristhian Jaillita Meneses, Cristhian Jaillita Meneses, Larissa Bastos Eloy da Costa, Felício Chueiri Neto, and Ilka Santana de Fatima Santana Ferreira Boin  
University of Campinas-UNICAMP, Cidade Universitária "Zeferino Vaz," Campinas SP, Brazil

#### ABSTRACT

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the sixth leading cause of cancer in the world, and liver transplant (LT) is a good therapeutic option in selected cases because it treats the neoplasm and the underlying disease. Recurrence after LT is usually aggressive and has low survival; thus, an adequate selection of recipients is ideal. The new models aim to assess the individual risk of HCC recurrence in patients undergoing LT and to improve post-LT survival. In this study, our aim was to assess the applicability of the "Metroticket" score, correlating it with our rates of recurrence and survival after LT. Overall survival at 5 years in our study differed from that in Metroticket 2.0 because that study did not consider only recurrence as the cause of death; our study evaluated only patients with recurrence, so we were able to validate the score as a predictor of greater tumor aggressiveness after LT.

**H**EPATOCELLULAR carcinoma (HCC) is the sixth leading cause of cancer in the world, responsible for more than 500,000 deaths annually, being the first cause of death in patients with cirrhosis [1]. HCC is considered a disease with a poor prognosis, and curative treatment is possible in only 40% of patients at diagnosis [1,2].

Liver transplant (LT) treats HCC and liver cirrhosis; it is a good therapeutic option in selected cases, with a 5-year survival rate of approximately 70% [3]. HCC recurrence after LT is usually more aggressive than recurrence after liver resection, probably because of the presence of immunosuppression [4]. We needed methods to ensure a better selection of recipients for LT, assessing the individual risk of HCC recurrence. The "Metroticket" model shows good results in predicting recurrence and consequently increases survival after LT [5,6]; thus, we aimed to validate this score in our cohort. In the present study, we aimed to evaluate the applicability in our cohort of the Metroticket score, correlating it with recurrence and postoperative LT survival.

#### METHODS

In this retrospective, observational, cross-sectional study, we analyzed medical records and databases of patients undergoing LT for HCC at the Unit of Liver Transplantation of the University of Campinas between 2008 and 2020.

0041-1345/20  
<https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2022.03.012>

The variables studied were sex; age; etiology of cirrhosis; wait-list time until LT;  $\alpha$ -fetoprotein (AFP) level before transplant; number, size, and location of nodules in the pre-LT image and in the histopathological analysis of the explant; presence of microvascular invasion in the explant; HCC recurrence; and overall survival.

Statistical analysis was performed using descriptive analysis with the presentation of frequency tables for categorical variables and position and dispersion measures for numerical variables. To compare proportions, the  $\chi^2$  test or Fisher exact test was used when necessary. To compare numerical measurements between 2 groups, the Mann-Whitney test was used. Univariate and multiple Cox regression analyses were used to identify factors associated with survival. The variable selection process used was stepwise. For the analysis of overall survival, the Kaplan-Meier estimation method was used. The significance level adopted for the statistical tests was 5%.

#### RESULTS

We evaluated 214 patients undergoing LT associated with HCC from January 2008 to June 2020. The mean age was 61 years (range, 34–77 years), with a mean wait-list time of 6.12 months

\*Address correspondence to Prof. Elaine Cristina de Ataíde, PhD, University of Campinas-UNICAMP, Cidade Universitária "Zeferino Vaz," 13083-970 Campinas SP, Brazil. Tel: +55 1 99 9699 6806. E-mail: [elainebataide@gmail.com](mailto:elainebataide@gmail.com)

© 2022 Elsevier Inc. All rights reserved.  
230 Park Avenue, New York, NY 10169

(range, 0.00-127.46 months). The serum level of AFP before LT ranged from 0.83 ng/mL to 23,984.00 ng/mL, with a median of 10.91 ng/mL.

Before LT contrast imaging, the size of the nodules ranged from 0.50 cm to 7.00 cm, with a median of 2.90 cm, and the number of nodules ranged from 1.00 to 7.00 nodules. In the histopathological analysis, the nodule size ranged from nonexistent to 14.00 cm, with a median of 2.85 cm, whereas the number of nodules ranges from 0 to 23, with 0 lesions considered nonviable or dysplastic nodes. Microvascular invasion was present in 49 cases (22.9%), and macroscopic invasion was present in 24 cases (11.3%).

Follow-up time ranged from 0.00 to 137.98 months, with 18 patients (8.5%) having HCC recurrence. One hundred six (49.5%) patients had died at the time of this analysis.

When classified according to the Metroticket score, the median survival was 86.78%. Patients with HCC recurrence had a statistically significant lower median survival on the Metroticket score ( $P = .0009$ ). Median survival was 90.80% at 5 years in patients without recurrence and 79.40% at 5 years in patients with HCC recurrence.

The variables that correlated with recurrence were AFP level before LT ( $P = 0.0043$ ), number of nodules on the explant ( $P = .0208$ ), microvascular invasion ( $P = 0.0371$ ), and macroscopic invasion in the explant ( $P = .0384$ ).

The variables that correlated with overall survival were number of nodules ( $P = .0417$ ) and nodule size on explant ( $P = .0083$ ).

Median survival was 64.9% at 6 months, 60.2% at 1 year, and 47.7% at 5 years. Our overall survival differed from the Metroticket 5-year survival because we did not consider the cause of death as just HCC recurrence.

## DISCUSSION

There are approximately 1 million new cases of HCC per year, 90% of which are associated with chronic liver disease, with an estimated increase in incidence over the next 10 years [1–4]. Because of the associated chronic liver disease, large resections are not possible, so LT has been the therapy of choice for some cases [4,6]; however, the most adequate model for recipient selection has been a subject of discussion [6].

Currently, in Brazil, the criteria adopted are the Milan criteria, described by Mazzaferro et al in 1996, which define better survival in cases of a single lesion up to 5 cm or up to 3 lesions measuring 3 cm each, without macrovascular invasion or metastasis [6].

The Milan criteria have been questioned because they do not have the ability to define the profile of the tumor biology, with reports of discrepancies in the anatomopathological findings in the evaluation of the explant. Thus, the selection of patients evolved toward the use of combined criteria, mainly with the use of AFP levels [7].

The Metroticket model was developed using a database of 1018 patients who underwent LT for HCC; however, the maximum number of nodules considered is 10, using only the

diameter of the largest nodule, a limitation of the method. Another limiting factor was the fact that only mortality related to tumor recurrence was considered [5,6].

In our population, the survival of patients diagnosed with recurrence was statistically lower in the Metroticket 2.0 score ( $P = .0009$ ), being 90.80% at 5 years in patients without recurrence and 79.40% at 5 years with recurrence. However, our overall survival differed from the 5-year Metroticket 2.0 survival because we did not consider only recurrence as the cause of death.

We had 18 patients (8.5%) diagnosed with HCC recurrence, a low number that did not make it possible to establish a recurrence prediction model. In addition, 106 (49.5%) patients had died by the date of analysis, and the causes of death were related not to the recurrence of HCC but mainly to infection, metabolic conditions, and graft dysfunction. This cohort is derived from a public university hospital, with a profile of patients with severe disease, with higher Model for End-Stage Liver Disease scores and worse clinical scenarios, contributing to the outcome.

## CONCLUSIONS

The profile of patients undergoing LT at our institution is generally severe disease with a prolonged postoperative period associated with renal failure, leading to higher mortality in the first year after LT. As a result, we believe it is justified that our overall survival was lower than in the Metroticket 2.0 study. However, when we evaluated only patients with recurrence, we were able to validate the score as a predictor of greater severity and worse outcome in the post-LT period.

## DATA AVAILABILITY

The authors do not have permission to share data.

## REFERENCES

- [1] Forner A, Llovet JM, carcinoma Bruix JHepatocellular. *Lancet* 2012;379:1245–55.
- [2] Rahbari NN, Mehrabi A, Mollberg NM, et al. Hepatocellular carcinoma: current management and perspectives for the future. *Ann Surg* 2011;253:453–69.
- [3] Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005;42:1208–36.
- [4] Franca AV, Elias JJ, Lima BL, et al. Diagnosis, staging and treatment of hepatocellular carcinoma. *Braz J Med Biol Rev* 2004;37:1689–705.
- [5] Bruix J, Sherman M, Llovet JM, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. *J Hepatol* 2001;35:421–30.
- [6] Mazzaferro V, Sposito C, Zhou J, et al. Metroticket 2.0 model for analysis of competing risks of death after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2018;154:128–39.
- [7] Sapisochin G, Goldaracena N, Astete S, 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;22:2286–94.

## 9.4 ARTIGO 4: REFINEMENT OF THE MILAN CRITERIA: ROLE OF A-FETOPROTEIN IN LIVER TRANSPLANTATION FOR HEPATOCELLULAR CARCINOMA



ELSEVIER



### Refinement of the Milan Criteria: Role of $\alpha$ -Fetoprotein In Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma

Simone Reges Perales\*, Fernanda Dias Teramoto, Elaine Cristina de Ataíde, Aline Garcia, Paolla Rávada Alves de Macedo, Marlene Cunha-Silva, Tiago Sevá-Pereira, Alexandre Foratto, Débora Puzzi Fernandes, Daniela Ciancio Marcondes, Cristhian Jaillita Meneses, Larissa Bastos Eloy da Costa, Felício Chueiri Neto, and Ilka Santana de Fatima Santana Ferreira Boin

University of Campinas-UNICAMP, Campinas, SP, Brazil

#### ABSTRACT

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most common primary neoplasm of the liver, mainly secondary to cirrhosis caused by hepatitis C virus. Liver transplant (LT) is considered the best treatment because, in addition to removing the tumor, it also removes the underlying cirrhotic liver. The Milan criteria for LT have limitations because they do not consider the biological characteristics of the tumor. Thus, our objective was to evaluate the association of  $\alpha$ -fetoprotein (AFP) levels before LT performed for HCC with recurrence of this tumor, and, based on the results, a new predictive model that combines the AFP values at the list entry with the usual criteria of tumor size and number of nodules was validated. In present study, the Score AFP model, we were able to correlate a greater occurrence of relapse with scores of 3 and 4 ( $P = .0001$ ), indicating the usefulness of using AFP as a predictor of recurrence.

**H**EPATOCELLULAR carcinoma (HCC) is the most common primary liver neoplasm, with 854,000 new cases per year and 810,000 related deaths [1,2]. Cirrhosis caused by chronic hepatitis C virus is the most common cause of HCC, and cases of hepatic neoplasms related to hepatitis C virus infection are expected to double in the next 20 years [3], making this neoplasm an increasingly important target.

Different therapeutic modalities have been proposed, such as surgical resection, radiofrequency, ablation, cryoablation, chemoembolization, chemotherapy, and liver transplant (LT) [4,5]. LT is considered the best treatment because, in addition to removing the tumor, it also removes the underlying cirrhotic liver [4,6]. However, because of the disparity between the need for and supply of organs for LT, guidelines were created to determine transplant candidates, recommending as potential recipients those with a 5-year survival greater than 50% [1].

Mazzaferro et al, with their 1996 description of the Milan criteria (MC), were responsible for a great advance in the selection of individuals with HCC as candidates for LT. Such criteria have been associated with a posttransplant HCC recurrence rate of 10% to 15%, being considered reference values to date [2].

However, rigorous application of the MC may exclude a considerable number of patients who could benefit from LT, and,

therefore, new tools must be developed and validated to select patients with expanded criteria and low risk of HCC recurrence.

#### JUSTIFICATION

The MC do not consider the evolutionary and biological characteristics of the tumor. Thus, on the one hand, they can classify patients with a high risk of tumor recurrence as potential candidates for LT and, on the other hand, exclude patients who do not meet these criteria because of the size of the lesion but with tumors with a lower risk of recurrence. Therefore, a model that includes some biochemical marker of tumor aggressiveness, in this case  $\alpha$ -fetoprotein (AFP), would be needed to increase the accuracy of the classic criteria and improve the selection of patients who would benefit from LT.

#### OBJECTIVE

The aim of this study was to evaluate the association of AFP levels before LT performed for HCC with recurrence of this

\*Address correspondence to Simone Reges Perales, MD, University of Campinas-UNICAMP, Cidade Universitária "Zeferino Vaz," 13083-970 Campinas-SP, Brazil. Tel: 5519971377886. E-mail: [simoneperales@gmail.com](mailto:simoneperales@gmail.com)

tumor in the cohort of patients undergoing LT at the Unit of Liver Transplantation of the University of Campinas, stratifying patients at low or high risk of recurrence. Furthermore, to compare the accuracy of the classic MC with that of a composite predictive model that combines the AFP values at the list entry for LT with the usual criteria of tumor size and number of nodules, the AFP model, in this cohort.

#### MATERIALS AND METHODS

We conducted a retrospective, observational, cross-sectional study with analysis of medical records and databases applied to patients undergoing LT for HCC at the Unit of Liver Transplantation of the University of Campinas between 2008 and 2020.

The data obtained focused on the pre- and postoperative demographic and clinical and epidemiologic characteristics of these patients. The evaluated data were age at LT, ethnicity, sex, comorbidities, cause of chronic liver disease, waiting list time up to LT, downstaging, need for chemoembolization, size of the largest nodule and number of nodules in the image, size of the largest nodule and number of nodules in the anatomopathology, pretransplant AFP value, presence of micro- or macrovascular invasion in the anatomopathology, value in the AFP model, stratification into high or low risk of recurrence, and recurrence of HCC.

Relative risk analysis was performed to identify risk factors for post-transplant HCC recurrence and impact on postoperative survival. The score for each patient was calculated on the basis of scores obtained in the AFP model, stratifying patients into high or low risk of recurrence (Table 1), with a cutoff point of  $\leq 2$  corresponding to the low-risk group and  $> 2$  classifying them as a high-risk group, to compare with the results obtained on the basis of classic MC (Table 1).

#### RESULTS

We evaluated 213 patients undergoing LT whose indication was the presence of HCC in the analyzed period. The mean age was 61 years (range, 34–77 years), with a mean time on the LT waiting list of 6.12 months (0.00–127.46 months). AFP levels before LT ranged from 0.83 to 23,984.00 ng/mL, with a median of 10.91 ng/mL. On imaging, the mean size of the lesions was 2.9 cm (0.5 to 7.0 cm), and the number of nodules ranged from 1 to 7. In the histopathological analysis, the mean size of the lesions was 2.85 cm (0.0 to 14.0 cm), and the number of nodules ranged from 0 to 23, with zero considered nonviable or dysplastic lesions. There was microvascular invasion in 49 cases (22.9%) and macrovascular invasion in 24 cases (11.3%).

At follow-up, 18 (8.45%) patients had HCC recurrence. The variables that correlated with recurrence were AFP levels before LT ( $P = .0043$ ), with a median of 7.60 ng/mL (3.40–23 900.00 ng/mL); number of nodules on the explant ( $P = .0208$ ), with a

median of 3 nodules (1–10 nodules); microvascular invasion ( $P = .0371$ ), which was observed in 8 patients (44.4%); and presence of microscopic invasion ( $P = .0384$ ), observed in 5 patients (27.8%).

In the receiver operating characteristic (ROC) curve analysis, we could not predict the level of AFP that could predict tumor recurrence because of the low number of recurrences in the population studied. However, also in the ROC study, we could observe that the level of AFP that could predict impact on survival was 125 U/L.

For the Score AFP model, we were able to correlate a greater occurrence of relapse when scores were 3 and 4 ( $P = .0001$ ), similar to the French study [6]. Median survival was 64.9% at 6 months, 60.2% at 1 year, and 47.7% at 5 years, and the variables that showed statistical significance were age ( $P = .0051$ ); body mass index ( $P = .0087$ ), number of nodes ( $P = .0417$ ), number of affected segments in the pre-LT imaging examination ( $P = .0064$ ), and size of the nodule on the explant ( $P = .0083$ ).

#### DISCUSSION

The search for a method to select candidates for LT performed for HCC with a lower recurrence rate has been a long time coming. Mazzaferro et al observed excellent survival in a group of patients with radiographic evidence of a single tumor  $< 5$  cm or 2 to 3 lesions, all  $< 3$  cm. These criteria, known as the MC, are the most commonly used to date [2] and select patients with a post-LT HCC recurrence rate of 10% to 15% [3].

However, some limitations were observed in this study, such as an unpredictable interval between the diagnostic images and the LT, which could lead to LT in a patient who no longer fit the MC [3,6]. Despite this, MC ensured a 5-year post-LT survival of 65% to 80% with a tumor recurrence rate of approximately 8% to 15% [6], and the MC are considered a reference for comparison with other criteria proposed for the selection of patients with HCC who are candidates for LT [7].

Recent studies demonstrated a 5-year survival of 70% to 80% [5,8] in patients from selected groups, outside the MC, who met the expanded selection criteria. Thus, it is observed that MC can be very restrictive, because they do not assess tumor behavior and must be reviewed. One of their limitations is that they do not take into account the biological characteristics of the tumor, among which AFP appears to be the most relevant tumor marker [7].

Elevated levels of AFP before LT are related to worse evolution and prognosis of patients who undergo LT, and its levels above 1000 ng/mL are associated with a high risk of tumor recurrence [9]. Duvoux et al [6] proposed a new model in 2012, including AFP, tumor size, and number of nodules, to assess the risk of HCC recurrence in patients undergoing LT and the 5-year survival of these patients, and they compared the results with the results obtained by MC. In their model, patients were stratified into high or low risk for HCC recurrence based on the above-mentioned characteristics, and it was shown in a sample of 537 patients that AFP was an independent risk factor for HCC recurrence, in addition to being a predictor of posttransplant survival [6].

Table 1.  $\alpha$ -Fetoprotein Model.

Variables	$\beta$ -Coefficients	Hazard Ratios	Points
Largest diameter, $\leq 3$ , 3–6, $> 6$ cm	0, 0.272, 1.347	1, 1.31, 3.84	0, 1, 4
Number of nodules, 1–3, $\geq 4$	0, 0.696	1, 2.01	0, 2
AFP level, $\leq 100$ , 100–1000, $> 1000$ ng/mL	0, 0.668, 0.945	1, 1.95, 2.57	0, 2, 3

AFP,  $\alpha$ -fetoprotein.

Therefore, this study showed that a system that uses not only the physical characteristics of the tumor, such as size and number of nodules, but also the aggressiveness of its biochemical behavior with AFP levels, is an efficient means of evaluation and eligibility for LT, a method that is in agreement with the results found in our cohort.

#### CONCLUSIONS

To improve the selection of LT candidates, a model that includes tumor aggressiveness markers, such as the AFP model, is needed to increase the accuracy of the classic criteria and the number of patients who would benefit from LT with a lower chance of recurrence.

#### DATA AVAILABILITY

The data that has been used is confidential.

#### REFERENCES

- [1] Neuberger J, James O. Guidelines for selection of patients for liver transplantation in the era of donor-organ shortage. *Lancet* 1999;354:1636–9.
- [2] 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;334:693–9.
- [3] Onaca N, Davis GL, Goldstein RM, Jennings LW, Klintmalm GB. Expanded criteria for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: a report from the International Registry of Hepatic Tumors in Liver Transplantation. *Liver Transpl* 2007;13:391–9.
- [4] Junior OCS, Sankarankutty AK, Oliveira GR, Pachecos E, Ramalho FS, Sasso KD, et al. Transplante de fígado: indicação e sobrevida. *Acta Cir Bras* 2002;17(Suppl 3):83–91.
- [5] Yao FY, Xiao L, Bass NM, Kerlan R, Ascher NL, Roberts JP. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: validation of the UCSF-expanded criteria based on preoperative imaging. *Am J Transplant* 2007;7:2587–96.
- [6] Duvoux C, Roudot-Thoraval F, Decaens T, Pessione F, Badran H, Piardi T, et al. Liver Transplantation French Study Group. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a model including  $\alpha$ -fetoprotein improves the performance of Milan criteria. *Gastroenterology* 2012;143:986–94. e3; quiz e14–5.
- [7] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatocellular carcinoma [published correction appears in *J Hepatol* 2019;70:817]. *J Hepatol* 2018;69:182–236.
- [8] Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, Bhoori S, Schiavo M, Mariani L, et al. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol* 2009;10:35–43.
- [9] Chevret S, Trinchet JC, Mathieu D, Rached AA, Beaugrand M, Chastang C. A new prognostic classification for predicting survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hépatocellulaire. J Hepatol* 1999;31:133–41.

## 9.5 PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**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:** 2

**CAAE:** 36539420.2.0000.5404

**Instituição Proponente:** Hospital de Clínicas da UNICAMP

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 4.283.531

#### Apresentação do Projeto:

As informações contidas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram obtidas dos documentos apresentados para apreciação ética e das informações inseridas pelo Pesquisador Responsável do estudo na Plataforma Brasil.

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

**Endereço:** Rua Tessália Vieira de Camargo, 126  
**Bairro:** Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887  
**UF:** SP **Município:** CAMPINAS  
**Telefone:** (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 4.283.531

utilizando níveis de AFP no pre operatório do transplante de fígado foram analisados em pesquisas multicêntricas, o que ratificou sua capacidade de diferenciar pacientes com bom ou mau prognóstico.

**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 médico, 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:**

São membros da equipe de pesquisa:

- 1- Profª. Dra. Elaine Cristina de Ataíde - Pesquisadora principal - Docente pela Disciplina de Moléstias do Aparelho Digestivo do Hospital Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas . Coordenadora Clínica da Equipe de Transplante Hepático do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas. Coordenadora Associada da unidade Gastrocentro Universidade Estadual de Campinas.
- 2- Dra. Simone Reges Perales - pesquisadora assistente – Médica Assistente da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), junto à disciplina de Moléstias do Aparelho Digestivo, grupo de

**Endereço:** Rua Tessália Vieira de Camargo, 126  
**Bairro:** Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887  
**UF:** SP **Município:** CAMPINAS  
**Telefone:** (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 4.283.531

Cirurgia do Fígado, Hipertensão Portal e Transplante Hepático.

3- Dr. Pedro Fernandes Lessa – membro da equipe de pesquisa – Médico-Residente em Cirurgia Geral pelo Hospital das Clínicas da UNICAMP.

4- Dr. André Canettieri Rubez – membro da equipe de pesquisa – Médico. Sem informações atualizadas sobre as atividades atuais na Plataforma Lattes.

5- Profa. Dra. Ilka de Fatima Santana Ferreira Boin – membro da equipe de pesquisa – Professora Associada e Livre-Docente (2007) e atualmente Professora Titular em Cirurgia Hepática e Transplante de Fígado (2014) do Depto de Cirurgia da FCM - Universidade Estadual de Campinas.

6- Dr. Franco de Oliveira Junior – membro da equipe de pesquisa – Médico. Sem informações atualizadas sobre as atividades atuais na Plataforma Lattes.

Este projeto é resposta à pendência levantada no Parecer Consubstanciado CEP n.o 4.252.265 de 1 de setembro de 2020.

Foram solicitadas as seguintes adequações:

1- Esclarecer o nível da pesquisa (clínica, pós-doutorado)

RESPOSTA: Trata-se de trabalho clínico, retrospectivo de pacientes submetidos a transplante hepático por carcinoma hepatocelular. Os dados a serem analisados propiciarão a avaliação de pelo menos 4 scores verificando a importância do nível de alfa-feto proteína, frente a isso inicialmente pensa-se em utilizar os resultados em 3 teses de conclusão de curso, 1 mestrado profissional verificando a aplicabilidade do score RETREAT na condução do manejo da imunossupressão no pós operatório do transplante de fígado. Por fim a comparação entre esses escores verificando o que poderia refletir uma avaliação otimizada em relação a sobrevida desses pacientes seria aplicada como a tese de livre docência da pesquisadora principal. Aqui solicito a inclusão de uma outra pesquisadora a residente Marina Miranda Pancetti (já a introduzi na plataforma) admitindo que o erro foi meu durante o envio do projeto não a inserindo sendo que a mesma esta desde o início do projeto na avaliação literatura vigente.

PENDÊNCIA RESOLVIDA.

2- Esclarecer por que o TCLE pode causar confusão e perda da confiabilidade aos participantes. Se esta justificativa não for cabível há necessidade de aplicação do TCLE para os participantes que ainda estão em seguimento na instituição.

RESPOSTA: Atualmente, pela atual legislação o paciente é inserido em lista pelos critérios de Milão, que definem essa introdução mediante o número da maior lesão e o número das lesões

<b>Endereço:</b> Rua Tessália Vieira de Camargo, 126	<b>CEP:</b> 13.083-887
<b>Bairro:</b> Barão Geraldo	<b>Município:</b> CAMPINAS
<b>UF:</b> SP	<b>E-mail:</b> cep@fcm.unicamp.br
<b>Telefone:</b> (19)3521-8936	<b>Fax:</b> (19)3521-7187



Continuação do Parecer: 4.283.531

compatíveis com carcinoma hepatocelular, mais especificamente lesão única de até 5 centímetros e até 3 lesões de 3 centímetros. Pensamos que solicitando ao paciente que participe de uma avaliação onde iremos caracterizar um eventual critério melhor para a realização de transplante poderia introduzir uma ansiedade desnecessária a esses pacientes, surgindo o medo de recidiva tumoral frente a um nível elevado de AFP que paciente ainda em acompanhamento poderia ter tido. Outro receio, esse paciente poderia questionar: “mas no momento da minha introdução em lista foi me explicado que o melhor método de análise de sobrevida seria o critério de Milão, então não era? Apresento novos riscos portanto?” Sendo assim levando em consideração o item IV.8 da Res. CNS N°466/12, solicitamos a dispensa do TCLE a esses pacientes que mantem seu acompanhamento com necessidade rigorosa do uso de imunossuppressores, pois poderia comprometer os vínculos de confiança entre pesquisador e pesquisado, podendo significar para o pesquisado uma omissão de informação, ou mesmo uma informação inicial não verdadeira. Além disso, ressaltamos que todos os pacientes no momento da sua inclusão em lista assinam um termo próprio de nossa unidade do transplante hepático aceitando o uso de seus dados, com sigilo rigoroso de identidade, em uma eventual necessidade de pesquisa.

PENDÊNCIA RESOLVIDA.

3- Esclarecer se o estudo já foi iniciado.

RESPOSTA: Temos os dados de todos os pacientes transplantados inseridos em planilhas na unidade de transplante, portanto, o levantamento desses dados do score não demandará muita dificuldade. No momento o que foi solicitado por mim, coordenadora de pesquisa, é que os membros desse projeto façam os respectivos levantamentos da literatura, enquanto aguardamos o parecer que esperamos favorável do CONEP de nossa instituição.

PENDÊNCIA RESOLVIDA.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Foram anexados os seguintes documentos:

- 1- PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_DO\_PROJETO\_1555392.pdf
- 2- respostaconepafp.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

**Endereço:** Rua Tessália Vieira de Camargo, 126  
**Bairro:** Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887  
**UF:** SP **Município:** CAMPINAS  
**Telefone:** (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 4.283.531

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:**

Projeto considerado aprovado.

**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).

**Endereço:** Rua Tessália Vieira de Camargo, 126  
**Bairro:** Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887  
**UF:** SP **Município:** CAMPINAS  
**Telefone:** (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 4.283.531

- 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:**

**Endereço:** Rua Tessália Vieira de Camargo, 126  
**Bairro:** Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887  
**UF:** SP **Município:** CAMPINAS  
**Telefone:** (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 4.283.531

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1555392.pdf	11/09/2020 12:23:32		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, 17 de Setembro de 2020

---

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

**Endereço:** Rua Tessália Vieira de Camargo, 126  
**Bairro:** Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887  
**UF:** SP **Município:** CAMPINAS  
**Telefone:** (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br

## 9.6 DIREITOS AUTORAIS WILEY (ARTIGO 1)

WILEY    

Shop ▾ Research Libraries ▾ Publishing Services ▾ Education Resources ▾ Professional Development ▾ Institutions & Businesses

### Author of Work

As an author, you have certain legal rights to access and re-use your own work. For more information on publishing with Wiley, visit our Author Services site.

[WILEY AUTHOR SERVICES →](#)

To learn more about permissions requirements for self-archiving or depositing an article in an institutional repository, visit our Permissions information page.

[ARTICLE REPOSITORIES →](#)

### Reuse My Published Work

As a Wiley author, you retain certain reuse rights when you sign your Copyright Transfer Agreement (CTA). Refer back to this agreement if you are seeking permission to:

- Republish an extract of your own published work.
- Include your article in your thesis.
- Use copies for your internal teaching purposes.

If you still require a formal permission license, please make the request through RightsLink and select "author of this Wiley work" and your appropriate reuse rights to download your license.

**3. Final Published Version.** The Owner hereby licenses back to the Contributor the following rights with respect to the final published version of the Contribution (the "Final Published Version"):

- a.** Copies for colleagues. The personal right of the Contributor only to send or transmit individual copies of the Final Published Version in any format to colleagues upon their specific request, and to share copies in private sharing groups in Compliant SCNs, provided no fee is charged, and further provided that there is no systematic external or public distribution of the Final Published Version, e.g. posting on a listserve, network or automated delivery.
- b.** Re-use in other publications. The right to re-use the Final Published Version or parts thereof for any publication authored or edited by the Contributor (excluding journal articles) where such re-used material constitutes less than half of the total material in such publication. In such case, any modifications must be accurately noted.
- c.** Teaching duties. The right to include the Final Published Version in teaching or training duties at the Contributor's institution/place of employment including in course packs, e-reserves, presentation at professional conferences, in-house training, or distance learning. The Final Published Version may not be used in seminars outside of normal teaching obligations (e.g. commercial seminars). Electronic posting of the Final Published Version in connection with teaching/training at the Contributor's company/institution is permitted subject to the implementation of reasonable access control mechanisms, such as user name and password. Posting the Final Published Version on the open Internet is not permitted.
- d.** Oral presentations. The right to make oral presentations based on the Final Published Version.

## 9.7 DIREITOS AUTORAIS ELSEVIER (ARTIGOS 2, 3 e 4)



ELSEVIER

[About Elsevier](#)
[Products & Solutions](#)
[Services](#)
[Shop & Discover](#)

[Overview](#)
[Author rights](#)
[Institution rights](#)
[Government rights](#)
[Find out more](#)

### Author rights

The below table explains the rights that authors have when they publish with Elsevier, for authors who choose to publish either open access or subscription. These apply to the corresponding author and all co-authors.

Author rights in Elsevier's proprietary journals	Published open access	Published subscription
Retain patent and trademark rights	√	√
Retain the rights to use their research data freely without any restriction	√	√
Receive proper attribution and credit for their published work	√	√
Re-use their own material in new works without permission or payment (with full acknowledgement of the original article): 1. Extend an article to book length 2. Include an article in a subsequent compilation of their own work 3. Re-use portions, excerpts, and their own figures or tables in other works.	√	√
Use and share their works for scholarly purposes (with full acknowledgement of the original article): 1. In their own classroom teaching. Electronic and physical distribution of copies is permitted 2. If an author is speaking at a conference, they can present the article and distribute copies to the attendees 3. Distribute the article, including by email, to their students and to research colleagues who they know for their personal use 4. Share and publicize the article via Share Links, which offers 50 days' free access for anyone, without signup or registration	√	√
5. Include in a thesis or dissertation (provided this is not published commercially) 6. Share copies of their article privately as part of an invitation-only work group on commercial sites with which the publisher has a hosting agreement		
Publicly share the preprint on any website or repository at any time.	√	√
Publicly share the accepted manuscript on non-commercial sites	√	√ using a CC BY-NC-ND license and usually only after an embargo period (see <a href="#">Sharing Policy</a> for more information)
Publicly share the final published article	√ in line with the author's choice of end user license	×
Retain copyright	√	×