



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

MARINA ANDRADE MACEDO PACETTI MIRANDA

**VALIDAÇÃO DO ESCORE RETREAT NOS PACIENTES COM CARCINOMA
HEPATOCELULAR SUBMETIDOS A TRANSPLANTE HEPÁTICO:
DESENVOLVIMENTO DE PROTOCOLO DE SEGUIMENTO.**

CAMPINAS

2023

MARINA ANDRADE MACEDO PACETTI MIRANDA

**VALIDAÇÃO DO ESCORE RETREAT NOS PACIENTES COM CARCINOMA
HEPATOCELULAR SUBMETIDOS A TRANSPLANTE HEPÁTICO:
DESENVOLVIMENTO DE PROTOCOLO DE SEGUIMENTO**

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Mestre em Ciências na área de Eficácia e Efetividade de Testes Diagnósticos e Protocolos de Tratamento em Saúde.

ORIENTADOR: Prof.^a Dr.^a Elaine Cristina de Ataíde

Este trabalho corresponde à versão final da dissertação defendida pela aluna Marina Andrade Macedo Pacetti Miranda, e orientada pela Prof.^a Dr.^a 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

M672v Miranda, Marina Andrade Macedo Pacetti, 1992-
Validação do escore RETREAT nos pacientes com carcinoma hepatocelular submetidos a transplante hepático : desenvolvimento de protocolo de seguimento / Marina Andrade Macedo Pacetti Miranda. – Campinas, SP : [s.n.], 2023.

Orientador: Elaine Cristina de Ataíde.
Dissertação (mestrado profissional) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Carcinoma hepatocelular. 2. Transplante hepático. 3. Recidiva local de neoplasia. I. Ataíde, Elaine Cristina de, 1978-. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações Complementares

Título em outro idioma: Validation of the RETREAT score in patients with hepatocellular carcinoma undergoing liver transplantation : development of a follow-up protocol

Palavras-chave em inglês:

Hepatocellular carcinoma

Liver transplantation

Neoplasm recurrence, Local

Área de concentração: Eficácia e Efetividade de Testes Diagnósticos e Protocolos de Tratamento em Saúde

Titulação: Mestra em Ciências

Banca examinadora:

Elaine Cristina de Ataíde [Orientador]

Rita de Cassia Martins Alves da Silva

Antonio Gonçalves de Oliveira Filho

Data de defesa: 15-09-2023

Programa de Pós-Graduação: Ciência Aplicada à Qualificação Médica

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

- ORCID do autor: <https://orcid.org/0009-0003-9867-1530>

- Currículo Lattes do autor: <http://lattes.cnpq.br/3140305833008963>

COMISSÃO EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO/DOCTORADO

MARINA ANDRADE MACEDO PACETTI MIRANDA

ORIENTADOR: PROF.^a DR.^a ELAINE CRISTINA DE ATAIDE

MEMBROS TITULARES:

- 1. PROF.^a DR.^a ELAINE CRISTINA DE ATAIDE**
- 2. PROF.^a DR.^a RITA DE CASSIA MARTINS ALVES DA SILVA**
- 3. PROF. DR. ANTONIO GONÇALVES DE OLIVEIRA FILHO**

Programa de Pós-Graduação em Ciência Aplicada à Qualificação Médica 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: 15/09/2023

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Ana Lúcia e José Francisco, pelo esforço e dedicação para que eu tivesse as oportunidades que eles não tiveram. Pelo apoio irrestrito na construção da minha carreira médica. À minha mãe, por sempre me lembrar de sonhar alto e entregar cada sonho nas mãos de Deus. Ao meu pai, por ser o chão firme onde todos esses sonhos podem se apoiar.

Ao meu companheiro, Vinícius, por me mostrar que o amor é generoso com os sonhos do outro. Pelo apoio e incentivo que me oferece, diariamente, na busca dos meus objetivos profissionais e pessoais.

À minha querida professora e orientadora, Dr^a Elaine Cristina de Ataíde, por ter me acolhido e acreditado no meu trabalho desde o princípio. Pela orientação que me ofereceu durante toda minha jornada científica dentro da UNICAMP. Pelo exemplo de brilhantismo, determinação e comprometimento com a nossa profissão e especialidade.

A todos os professores com quem tive a honra de conviver e aprender nos programas de residência médica da UNICAMP, por terem me ensinado tanto sobre a cirurgia e o cuidado com o paciente. Por serem exemplos de que a busca pelo conhecimento e aperfeiçoamento deve ser constante.

E a Deus, por me abençoar com grandes oportunidades e força para aproveitá-las.

Poder estar na UNICAMP sempre foi um sonho e, hoje, concluo mais uma parte dele.

Obrigada.

“Eu disse essas coisas para que em mim vocês tenham paz. Neste mundo vocês terão aflições; contudo, tenham ânimo! Eu venci o mundo!”

João 16:33

RESUMO

O carcinoma hepatocelular (CHC) é causa importante de mortalidade em hepatopatas, sendo também a 3ª causa de morte por câncer no mundo. O transplante ortotópico de fígado (TOF) é considerado tratamento de escolha, pois possibilita tratar a neoplasia e a hepatopatia de base. Devido à oferta escassa de órgãos, restringe-se a indicação de transplantes a pacientes que preencham os critérios de Milão. Entretanto, a recorrência tumoral pós transplante continua alta. Frente a isso, surgiu a necessidade de expansão dos critérios. Os critérios ditos expandidos enfatizam a importância da biologia tumoral, expressa pela alfa feto proteína (AFP), e dos tratamentos de *downstaging* na recidiva e sobrevida. Neste contexto, foi criado o Escore RETREAT (*Risk Estimation of Tumor Recurrence After Transplant*), o qual permite estratificar o maior risco de recidiva de CHC levando em consideração o nível de AFP pré-operatória, a invasão microvascular, o tamanho e número de nódulos. Buscamos aplicar e validar em nossa população o escore RETREAT, assim como elaborar um protocolo institucional de seguimento pós-operatório para pacientes com CHC submetidos a TOF. Foram avaliados retrospectivamente os prontuários de 214 pacientes com CHC submetidos a TOF entre 2008 e 2020 aplicando o escore RETREAT. O nível de significância adotado para os testes estatísticos foi 5%. Em relação aos resultados, os preditores de recidiva em nossa amostra foram AFP antes do TOF, número e tamanho de nódulos no explante, presença de invasão micro ou macrovascular no explante, além de escore RETREAT apontando alto risco. A sobrevida média livre de doença foi de 98% em 6 meses; 95,7% em 1 ano e 87,2% em 5 anos. Em conclusão os resultados encontrados são condizentes com a literatura, evidenciando que o escore RETREAT pode também apontar um maior risco de recidiva, o que nos permite adotar um protocolo de seguimento e ajuste rigoroso de imunossupressão baseados no resultado do escore em estudo.

Palavras-chave: Carcinoma hepatocelular, Transplante Hepático, Recidiva tumoral.

ABSTRACT

Hepatocellular carcinoma (HCC) is an important cause of mortality in liver disease, it is also the 3rd cause of death from cancer in the world. Orthotopic liver transplantation (OLT) is considered the treatment of choice, as it makes it possible to treat the underlying neoplasm and liver disease. Due to the scarce supply of organs, the indication of transplants is restricted to patients who meet the Milan criteria. However, post-transplant tumor recurrence remains high. Faced with this, the need to expand the Criteria arise. The so called expanded criteria emphasize the importance of tumor biology, expressed by alpha-fetoprotein (AFP) and downstaging treatments in recurrence and survival. In this context, the RETREAT Score (Risk Estimation of Tumor Recurrence After Transplant) was created, which allows stratifying the highest risk of HCC recurrence taking into account the preoperative level of AFP, microvascular invasion, size and number of nodes. We sought to apply and validate the RETREAT score in our population, as well as develop an institutional protocol for postoperative follow-up for patients with HCC undergoing OLT. The medical records of 214 patients with HCC who underwent OLT between 2008 and 2020 were retrospectively evaluated using the RETREAT score. The significance level adopted for the statistical tests was 5%. Regarding the results, the predictors of recurrence in our sample were AFP before OLT, number and size of nodules in the explant, presence of micro or macrovascular invasion in the explant, in addition to the RETREAT score indicating high risk. Median disease-free survival was 98% at 6 months; 95.7% in 1 year and 87.2% in 5 years. In conclusion, the results found are consistent with the literature, showing that the RETREAT score can also point to a greater risk of relapse, which allows us to adopt a follow-up protocol and rigorous adjustment of immunosuppression based on the result of the score under study.

Key – words: Hepatocellular carcinoma, liver transplantation, tumoral recurrence.

Lista de Tabelas

Tabela 1: Etiologia da Hepatopatia Crônica.....21

Tabela 2: Nível de AFP nos pacientes com recidiva do CHC.....23

Tabela 3: Algoritmo institucional de seguimento pós TOF.....32

Lista de Figuras

Figura 1: Escore RETREAT.....16

Figura 2: Curva de Kaplan-Meier para sobrevida livre de doença em meses.....24

Símbolos, Siglas e Abreviaturas

ABTO	Associação Brasileira de Transplante de Órgãos
AFP	Alfa-fetoproteína
CHC	Carcinoma hepatocelular
CTP	Classificação de Child-Turcotte- Pugh
FCM	Faculdade de Ciências Médicas
HC	Hospital de Clínicas
HCV	Hepatite pelo vírus C
HBV	Hepatite pelo vírus B
HAI	Hepatite Autoimune
IMC	Índice de massa corporal
Kg	Quilograma
MELD	Model for End-Stage Liver Disease
mEq/l	Miliequivalente por litro
m²	Metro quadrado
mg/dl	Miligramma por decilitro
min	Minuto
ml	Mililitro
mm	Milímetro

Na	Sódio
N	Frequência absoluta
ng/ml	Nano grama por mililitro
OR	Odds ratio
Pmp	Por milhão de população
ROC	Receiver operating characteristic
SAS	Statistical Analysis System
Seg	Segundos
SNT	Sistema Nacional de Transplantes
TACE	Quimo embolização transarterial
TC	Tomografia Computadorizada
TOF	Transplante Ortotópico de Fígado
UI/l	Unidades internacionais por litro
UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas
US	Ultrassonografia

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	13
1.1. Carcinoma hepatocelular	13
1.2. Carcinoma hepatocelular e o transplante hepático	13
1.3. Transplante hepático e o RETREAT	15
2. OBJETIVOS	17
2.1. Objetivo principal	17
2.2. Objetivo secundário	17
3. MATERIAIS E MÉTODOS	18
3.1. Critérios de inclusão	18
3.2. Critérios de exclusão	18
3.3. Coleta de dados clínicos.....	19
3.4. Dados do receptor	19
3.5. Análise estatística.....	19
3.6. Comitê de Ética	20
4. RESULTADOS	21
4.1. Características dos pacientes.....	21
4.2. Preditores de recidiva	23
4.3. Preditores de sobrevida.....	24
5. DISCUSSÃO	25
6. CONCLUSÃO	33
7. PERSPECTIVAS FUTURAS.....	34
8. REFERÊNCIAS	35

1. INTRODUÇÃO

1.1. Carcinoma hepatocelular

O carcinoma hepatocelular (CHC) é uma causa comum de morbimortalidade em pacientes cirróticos, além de ser a 3ª causa de morte por câncer no mundo^{1,2,3}.

Uma vez que os portadores dessa patologia são, na grande maioria, pacientes complexos, necessitando em inúmeras situações de tratamento multidisciplinar, foram criados sistemas de estadiamento utilizados como ferramentas para tomada de decisões na prática clínica. Estes sistemas buscam encontrar o tratamento mais adequado para o melhor paciente. A última diretriz da Associação Europeia de Estudo do Fígado (EASL) ilustra a importância destes sistemas³.

Publicada em 2018, esta diretriz é útil para predição de prognóstico e escolha de terapêutica. O estadiamento proposto pela EASL leva em consideração as características do tumor (número e tamanho de nódulos, invasão vascular e metástase), função hepática (avaliada pelo Child- Pugh e MELD) e performance status do paciente. Baseado nestes dados, o CHC é então classificado em incipiente, inicial, intermediário e avançado³.

O estágio incipiente é definido por nódulo único com diâmetro menor de 2 cm, sem invasão vascular, em pacientes com função hepática preservada (Child – Pugh A) e boa performance status. Neste grupo, ressecção e ablação por radiofrequência mostram resultados semelhantes, com sobrevida de 70 a 90% em 5 anos³.

Pacientes com nódulo único de até 2 cm de diâmetro ou até três nódulos com diâmetro até 3 cm, função hepática preservada (Child-Pugh A) e boa performance status são classificados como estágio inicial. Este grupo tem sobrevida média de 50 a 70% em 5 anos e se beneficia de ablação local. A ressecção pode ser uma escolha para nódulo único de até 5 cm. No entanto, o transplante hepático é a terapêutica mais indicada por tratar a causa base³.

1.2. Carcinoma hepatocelular e o transplante hepático

Na maioria dos países ocidentais, o transplante ortotópico de fígado é considerado como primeira linha de tratamento do CHC que esteja dentro dos critérios de Milão e que não tenha indicação de ressecção (múltiplos nódulos, presença de metástase, invasão vascular, disfunção hepática ou remanescente hepático insuficiente) ^{1,2,3}.

Em 1996, Mazzaferro *et al* publicaram o clássico trabalho que se consolidaria como critério de elegibilidade para transplante hepático em pacientes com CHC em todo mundo. Entre janeiro de 1991 e dezembro de 1994, os autores avaliaram 295 pacientes com CHC, seguidos no Instituto Nacional do Câncer em Milão, cujos tumores foram ditos irressecáveis devido à sua localização, por serem multifocais ou porque o paciente apresentava disfunção hepática associada à cirrose. Destes pacientes, 60 que tinham cirrose comprovada em biópsia foram eleitos para o estudo, pois seus tumores eram considerados em estágio inicial na ocasião⁴.

O estudo de Milão comprovou que, para tumores em estágio inicial, não havia outros fatores com impacto prognóstico além do tamanho e do número de nódulos, o que os permitiu inferir que a progressão histológica e clínica do CHC é geralmente lenta e relacionada com o tamanho do tumor⁴.

Desde sua introdução, o critério de Milão (CM) melhorou as taxas de sobrevida pós TOF em pacientes com CHC (65-70%), aproximando-as das taxas de indicação de transplante por outras causas sem a presença de neoplasia, com a sobrevida de 75% em 5 anos¹.

Entretanto, nos últimos anos, este critério evoluiu para progressivo questionamento de novas propostas de avaliação, com vistas à associação de fatores que pudessem considerar a biologia tumoral, buscando uma seleção dos pacientes com utilização de critérios combinados, principalmente com a utilização de níveis de alfa-feto proteína (AFP) ^{1,2,3,5,6,7,8,9}.

Dentre os motivos para esta expansão dos critérios, estão a discordância do critério de Milão após análise histopatológica do fígado explantado em alguns casos, às altas taxas de recorrência do CHC após TOF mesmo em pacientes dentro dos critérios do trabalho mencionado, além de falta de avaliação da biologia tumoral que seria, esse sim, um método ideal individual de cada paciente².

Os novos modelos de “hiperseleção” tentam garantir uma distribuição mais equitativa dos órgãos disponíveis, ajudando nas políticas públicas de doação, além

de avaliarem o risco individual de recidiva de CHC em pacientes submetidos a TOF, ajudando a melhorar as estratégias de seguimento e a identificar os pacientes que se beneficiariam com terapia adjuvante¹.

A avaliação do maior risco de recorrência, assim como o diagnóstico da recidiva tumoral ainda em um estágio precoce no pós-operatório de transplante hepático, pode levar ao aumento da sobrevida, pois permite o emprego de terapias loco regionais com intenção curativa⁷.

Além disso, uma vez que a recidiva tumoral, em pacientes submetidos a transplante hepático por CHC, denota grande impacto na sobrevida desses pacientes, com baixa resposta de terapias curativas após seu aparecimento devido ao uso da imunossupressão o que reflete em recorrências mais agressivas e avançadas, a potencial detecção de maior risco da recidiva associada a um manejo precoce da imunossupressão mantendo seus níveis mais baixos em pacientes de maior risco demonstra-se de grande relevância.

1.3. Transplante hepático e o RETREAT

Neste contexto, foi desenvolvido um estudo de coorte retrospectivo, multicêntrico, intitulado RETREAT (*Risk Estimation of Tumor Recurrence After Transplant*), que buscava criar um modelo simples, que estimasse o risco individual de recidiva do CHC, baseado no nível sérico de AFP pré TOF e nas características do tumor (tamanho e microinvasão vascular) pós TOF¹.

Nesse estudo original foram avaliados, inicialmente, 721 pacientes com CHC que estavam dentro do critério de Milão submetidos à transplante hepático entre os anos 2002 e 2012 em três centros universitários nos Estados Unidos. Para a coorte de validação, foram avaliados 340 pacientes, também dentro de critério, que foram transplantados na Universidade de Toronto, Canadá, no mesmo período, perfazendo um total de 1061 pacientes¹.

O escore RETREAT definiu 3 variáveis independentes associadas a recorrência do CHC, sendo elas AFP no momento do transplante, presença de invasão microvascular e a soma do diâmetro do maior tumor viável ao número de tumores viáveis no fígado explantado¹.

Ele utiliza estas 3 variáveis, calculando um escore que varia de 0 a 8 pontos. Pacientes com escore entre 0 e 5 têm baixo risco de recidiva em 5 anos

(menor do que 3%), enquanto aqueles com escore maior do que 5 têm risco alto (maior do que 75%)¹.

Figura 1) Escore RETREAT

Multivariable Analysis of Predictors of HCC Recurrence and Creation of the RETREAT Score

Predictor	Multivariable HR (95% CI)	P Value	β Coefficient	RETREAT Points ^a
AFP at LT, ng/mL				
0-20	1 [Reference]	NA	NA	0
21-99	1.80 (1.05-3.10)	.03	0.59	1
100-999	2.56 (1.42-4.62)	.002	0.94	2
1000	4.45 (1.98-10.00)	<.001	1.49	3
Microvascular invasion				
	3.80 (2.23-6.47)	<.001	1.34	2
Largest viable tumor diameter (cm) plus No. of viable tumors ^b				
0	1 [Reference]	NA	NA	0
1.1-4.9	1.58 (0.73-3.39)	.25	0.45	1
5.0-9.9	2.69 (1.24-5.83)	.01	0.99	2
10	6.75 (2.55-17.88)	<.001	1.91	3

Abbreviations: AFP, α -fetoprotein level; HCC, hepatocellular carcinoma; HR, hazard ratio; LT, liver transplantation; NA, not applicable; RETREAT, risk estimation of tumor recurrence after transplant.

Mehta N, Heimbach J, Harnois DM *et al*; Validation of a Risk Estimation of Tumor Recurrence After Transplant (RETREAT) Score for Hepatocellular Carcinoma Recurrence After Liver Transplant. *JAMA Oncol.* 2017 Apr 1;3(4):493-500. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.5116.

O estudo RETREAT enfatiza a importância da análise da biologia tumoral, por meio da dosagem do nível de AFP pré TOF, correlacionando-a com a presença de invasão microvascular e a diferenciação tumoral.

O papel das terapias locais pré TOF também é levado em conta pelo RETREAT, uma vez que apenas os nódulos viáveis no explante pontuam no escore.

Embora não possa ser utilizado como critério de seleção e listagem (pois utiliza dados obtidos com anátomo patológico do fígado explantado), este escore auxilia no manejo da imunossupressão e na vigilância de recidiva do CHC (exames laboratoriais e de imagem) no pós-operatório do TOF¹.

O escore RETREAT já foi validado em estudos de coorte realizados em grandes centros, como na Universidade da Califórnia e na Clínica Mayo – EUA, e no Centro Médico da Universidade Erasmus – Holanda¹.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo principal

O presente estudo tem o objetivo de avaliar a aplicabilidade, em nossa população, do escore RETREAT, correlacionando-o com nossos índices de recidiva e sobrevida.

2.2. Objetivo secundário

Elaborar um protocolo institucional de seguimento pós-operatório para pacientes com CHC submetidos a TOF mediante o resultado do escore RETREAT.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo foi produto de avaliação retrospectiva de prontuários médicos de pacientes com CHC submetidos a transplante ortotópico total, entre maio 2008 a junho de 2020, pela equipe de transplante hepático do Hospital de Clínicas da UNICAMP.

3.1. Critérios de inclusão

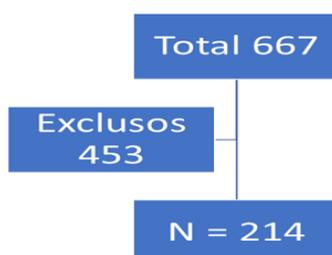
Os pacientes foram incluídos quando:

- Independentemente da raça ou do sexo, eram adultos (maiores de 18 anos) e foram submetidos a transplante de fígado pela técnica de *piggy-back* ou *convencional* (Calne e William, 1968; Tzakis et al., 1989) sem levar em consideração o tipo de reconstrução venosa supra-hepática realizada;
- Receberam confirmação diagnóstica de CHC pela patologista da Unidade de Transplante Hepático do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (UTH – HC – UNICAMP);
- A quantidade de material em bloco de parafina foi suficiente para realização de nova coloração de Hematoxilina-Eosina (HE) e estudo imuno-histoquímico.

3.2. Critérios de exclusão

Os pacientes foram excluídos se:

- Recebessem um enxerto duplo fígado-rim;
- Fossem submetidos a retransplante hepático;
- Não fosse possível a realização de uma das técnicas de coloração acima expostas.



3.3. Coleta de dados clínicos

Os pacientes foram acompanhados desde a inclusão em lista pré-transplante de fígado até a realização do mesmo, sendo esses pacientes seguidos no Ambulatório da UTH-HC-Gastrocentro-UNICAMP até a ocorrência do óbito ou por solicitação de transferência para outro centro transplantador.

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

A coleta de dados foi realizada imediatamente após a conclusão do transplante. Os exames laboratoriais dos receptores foram realizados no Laboratório de Patologia Clínica do Hospital de Clínicas da UNICAMP seguindo-se protocolos por eles definidos.

3.4. Dados do receptor

As variáveis estudadas foram:

- Gênero;
- Idade;
- Etiologia da cirrose;
- Tempo de espera em lista;
- AFP antes do TOF;
- Número, tamanho e localização dos nódulos em exame de imagem pré TOF e na análise histopatológica do explante;
- Presença de invasão microvascular no explante;
- Presença de recidiva, sobrevida livre de doença e sobrevida global.

3.5. Análise estatística

A análise estatística foi feita por estatístico da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, onde foi realizada análise descritiva com apresentação de tabelas de frequências para variáveis categóricas e medidas de posição e dispersão para variáveis numéricas.

Para comparação de proporções foi utilizado o teste Qui-quadrado ou teste exato de Fisher, quando necessário.

Para comparação de medidas numéricas entre 2 grupos foi utilizado o teste de Mann-Whitney.

Para comparação do tamanho pela imagem e AP foi aplicado o teste de Wilcoxon para amostras relacionadas.

Para identificar fatores associados à sobrevida foi utilizada a análise de regressão de Cox univariada e múltipla. O processo de seleção de variáveis empregado foi o *stepwise*.

Para a análise de sobrevida global foi utilizado o método de estimação de Kaplan-Meier.

O nível de significância adotado para os testes estatísticos foi 5%.

O programa operacional utilizado foi: *SAS System for Windows (Statistical Analysis System)*, versão 9.4. *SAS Institute Inc, 2002-2012, Cary, NC, USA*.

3.6. Comitê de Ética

Este trabalho tem aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa (CAAE 36539420.2.0000.5404).

4. RESULTADOS

4.1. Características dos pacientes

Foram avaliados 214 pacientes submetidos a transplante hepático, cuja indicação foi a presença de CHC no período de janeiro de 2008 a junho de 2020.

TABELA 1) Etiologia da Hepatopatia Crônica.

Etiologia	N
VHC	115 (53%)
VHB	12 (5%)
VHC+VHB	1 (0,5%)
NASH	2 (0,9%)
ÁLCOOL	31 (14,5%)
ÁLCOOL + NASH	1 (0,5%)
ÁLCOOL + VHC	22 (10%)
ÁLCOOL + VHB	1 (0,5%)
HEPATITE AUTOIMUNE	2 (0,9%)
HAI + CIRROSE BILIAR PRIMÁRIA	1 (0,5%)
HAI + VHC	1 (0,5%)
HEMOCROMATOSE	2 (0,9%)
S. BUDD CHIARI	1 (0,5%)
DEF. ALFA 1 ANTITRIPSINA	2 (0,9%)
COLANGITE ESCLEROSANTE PRIMÁRIA	1 (0,5%)
HIV + VHC	1 (0,5%)
CRIPTOGÊNICA	18 (9%)

VHC= vírus da hepatite; VHB= vírus da hepatite B; NASH= *non alcoholic steato hepatitis*;
 HAI= hepatite autoimune; HIV= vírus da imunodeficiência humana.

A idade na ocasião do transplante variou de 34 anos a 77 anos. A mediana de idade dos pacientes com recidiva foi de 63 anos e dos pacientes sem recidiva foi de 61 anos.

O índice de massa corpórea variou de 15 kg/m² a 39 kg/m². A mediana de IMC dos pacientes com recidiva e sem recidiva foi a mesma, 23 kg/m².

O tempo de espera em lista variou de zero a 10.6 meses.

O nível sérico de AFP antes do TOF variou de 1.6 ng/ml a 60500.00 ng/ml, com mediana de 20.9 ng/ml.

O MELD variou de 6.0 a 40, com mediana de 13.0.

Já o MELD-Na variou de 8.0 a 40, com mediana de 14.0.

No exame de imagem contrastado (tomografia computadorizada com contraste trifásico) pré TOF, o tamanho do maior nódulo variou de 0.50 cm a 7.00 cm. A mediana de tamanho dos pacientes com recidiva foi de 3.1 cm e dos pacientes sem recidiva foi de 2.9 cm. O número de nódulos variou de 1.00 nódulo a 7.00 nódulos. A mediana do número de nódulos foi de 2 nos pacientes com recidiva e 1 nos pacientes sem recidiva.

Apenas 9,8% (n=21) dos pacientes foram submetidos a *downstaging*.

Na análise histopatológica do explante, o tamanho do maior nódulo variou de inexistente a 14.00 cm. A mediana de tamanho foi de 3 cm nos pacientes com recidiva e sem recidiva. O número de nódulos variou de inexistente a 23 nódulos, sendo zero as lesões consideradas não viáveis ou displásicas. A mediana foi de 3 nódulos nos pacientes com recidiva e de 2 nódulos nos pacientes sem recidiva.

Havia invasão microvascular em 49 casos (22,9%) e invasão macroscópica em 24 casos (11,3%).

Quando classificados de acordo com o escore RETREAT, 50% dos pacientes com recidiva tinham escore alto, enquanto apenas 14,6% dos pacientes sem recidiva tinham escore alto.

O tempo de seguimento após o TOF foi de 0.00 a 138 meses, com mediana de 21.8 meses.

Dezesseis pacientes (7,5%) tiveram recidiva do CHC e 106 (49,5%) pacientes já haviam falecido até a data desta análise.

A sobrevida livre de doença foi de 87,2% em 5 anos e 85% em 10 anos pós TOF.

4.2. Preditores de recidiva

Dezesseis pacientes (7,5%) tiveram recidiva do CHC.

As variáveis que se correlacionam com a recidiva de doença foram:

- Nível de AFP antes do transplante, com mediana de 75.50 ng/ml (3.40 ng/ml -23900.00 ng/ml), com $p = 0,0066$;
- Maior nível de AFP antes do transplante, com mediana de 194.8 ng/ml (3.4 ng/ml – 60500.00 ng/ml), com $p = 0,0182$;
- Número de nódulos no explante, com mediana de 3 nódulos (1 nódulo -10 nódulos), com $p = 0,0220$;
- Invasão microvascular, que foi verificada em 8 pacientes (50%) dos 16 (100%) os quais tiveram recidiva, com $p = 0,0127$;
- Presença de invasão macroscópica ($n=5$; 31,3%) no explante, com $p = 0,0217$;
- Escore RETREAT de alto risco em 8 pacientes (50%), com $p = 0,0018$.

TABELA 2) Nível de AFP nos pacientes com recidiva do CHC.

Paciente	AFP antes TOF	Maior AFP antes TOF
1	23.900	23.900
2	661	60.500
3	47,87	138
4	5,84	9,14
5	9,04	10,3
6	563,2	563,2
7	1.446	4.936
8	705,5	705,5
9	11.287	11.287
10	200,7	251,6
11	5,8	6,59
12	13,3	73,8
13	4,82	5,0
14	3,4	3,4
15	21,52	21,52
16	103,1	2.412

AFP= alfa feto proteína

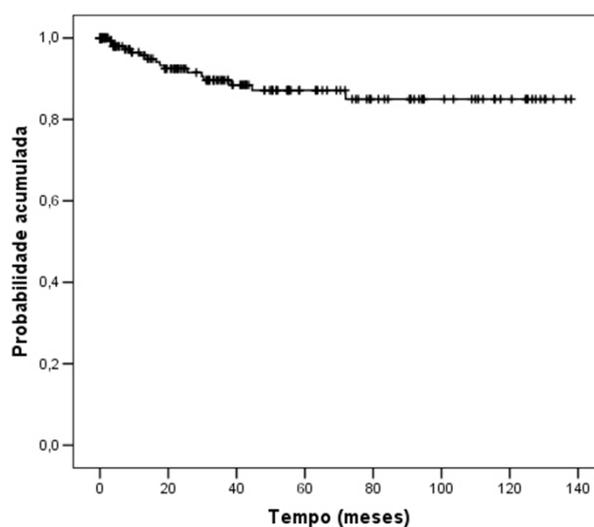
4.3. Preditores de sobrevida

Quanto ao tempo de sobrevida, as variáveis que apresentaram significância estatística foram:

- Idade ($p=0.0081$);
- IMC ($p=0.0260$);
- Número de nódulos no explante ($p=0.0252$);
- Número de segmentos acometidos no exame de imagem pré TOF ($p=0.0273$).

A sobrevida livre de doença média foi de 98% em 6 meses; 95,7% em 1 ano e 87,2% em 5 anos.

Figura 2) Curva de Kaplan-Meier para sobrevida livre de doença em meses.



Comparação com RETREAT

Os pacientes de nossa amostra classificados como alto risco (escore RETREAT > 5) ($n=37$) apresentavam:

- Maiores níveis de AFP antes do TOF (194,8 ng/ml x 8,5 ng/l);
- Maiores índices de invasão microvascular ($n=8$; 50% x $n=22$; 12,4%);
- Maiores índices de invasão macrovascular ($n=5$; 31,3% x $n=13$; 7,4%) no exame anatomopatológico;
- 72% ($n = 27$) estavam fora dos critérios de Milão após análise histopatológica do explante.

5. DISCUSSÃO

O TOF é considerado o melhor tratamento para o CHC, pois permite a retirada da neoplasia assim como trata a doença de base subjacente.

Devido a oferta de órgãos menor que a demanda, as diretrizes restringiram o transplante aos pacientes com expectativa de vida em 5 anos pós TOF maior do que 50% ^{1,6,7,10,11,12}.

Neste contexto, o critério de Milão foi eleito como ferramenta para alocação em lista de espera para transplante de fígado ^{1,6}. No mundo, a sobrevida média 5 anos após o TOF é de 70%, enquanto no Brasil, é de 63% ⁷.

Desde sua criação por Mazzafero *et al.*¹, o critério de Milão tem sido usado para seleção dos pacientes com CHC que se beneficiariam com o TOF. Entretanto, em diversos estudos observam-se taxas de até 25% de pacientes dentro do critério de Milão em fila de transplante que se mostram fora de critério após análise histopatológica do fígado explantado ².

Além disso, enquanto esperam em lista, cerca de 30% dos pacientes tornam-se inelegíveis ao transplante, seja por extrapolar o critério de Milão (*drop out*) ou pela deterioração do quadro clínico ¹⁰.

Além disso, a recidiva do CHC após transplante ainda é alta (10-15%), com sobrevida média de 1 ano após o diagnóstico da recorrência tumoral, mesmo nos pacientes dentro do critério de Milão ^{1,6,12,13,14}. Dos pacientes com recidiva, apenas 10-30% são elegíveis para ablação ou ressecção, comprometendo a sobrevida ^{1,6,13}.

Quando submetidos à ressecção ou ablação do tumor, alcançam até 50% de sobrevida em 3 a 5 anos. A recidiva do CHC tem impacto significativo na redução da sobrevida pós TOF. Considerando que cerca de 20% de todos os TOF realizados, atualmente, são devido ao CHC, este torna-se um problema para a comunidade transplantadora atual ¹³.

Esses dados corroboram a utilização de critérios combinados para seleção e, ainda, ressaltam a importância da biologia tumoral, a qual pode ser avaliada, mesmo que não de maneira definitiva, por meio da dosagem de AFP⁶.

A recidiva do CHC após o TOF ocorre devido à progressão de micro metástases ocultas ou secundariamente à liberação de células tumorais no momento da cirurgia ⁷.

Os fatores de risco para recidiva do tumor já são conhecidos, no entanto, nenhuma ferramenta ainda havia sido criada para se calcular o risco individual de recidiva do CHC¹.

Os fatores de riscos para recorrência já consagrados na literatura são: número de tumores e diâmetro, invasão microvascular, AFP na ocasião do TOF, tumor pouco diferenciado, progressão do tumor após tratamento local, tempo curto de espera em lista ¹, sendo que o tempo de espera em lista permite avaliar biologia do tumor (agressivo ou indolente) ⁵.

O nível de AFP, associado ao exame de imagem, pode ainda ser utilizado para definição de candidatos a terapia local pré TOF (*downstaging*), mediante a avaliação da queda de seu nível após esse procedimento^{5,6}.

Quando há recidiva do CHC, os sítios mais acometidos são pulmão, seguido por osso, fígado e peritônio ^{1,7}.

São considerados fatores de mal prognóstico casos de recidiva com AFP superior a 1000, sítio de recidiva hepático ou combinado (hepático e extra-hepático) e intervalo de tempo entre TOF e recidiva menor do que 2 anos ⁷.

Nos últimos anos, vários trabalhos buscaram criar escores expandidos que mantivessem os resultados aceitáveis de sobrevida para os pacientes com CHC submetidos a TOF, quando comparados com o critério de Milão ^{1,2,3,5,6,7,8,9,14}.

Analisando todos os critérios expandidos desenvolvidos até então, podemos classificá-los em 2 grupos. Um utiliza o tamanho do tumor como critério para expansão do CM, enquanto o outro utiliza marcadores (como a AFP), que avaliam a biologia tumoral¹⁰.

Com o passar do tempo, alguns trabalhos mostraram desfecho favorável para pacientes submetidos a TOF que estavam fora do critério de Milão. Partindo desta observação, Mazzaferro *et al* desenvolveram estudo multicêntrico que analisou dados do pós-operatório de 1556 pacientes submetidos a TOF, entre 2006 e 2007, sendo que 1112 (71,5%) deles não preenchiam o critério de Milão.

O grupo buscava criar um modelo prognóstico para estimar a sobrevida global após TOF, baseado em características do tumor: tamanho do maior tumor, número de tumores e invasão microvascular. Além disso, buscava identificar um subgrupo de pacientes com CHC que extrapolava o critério de Milão, porém, mantinha sobrevida similar aquela esperada (70% em 5 anos) para pacientes dentro do critério.

As características deste grupo, na ausência de invasão microvascular, resultaram no critério "Up to seven". O resultado da soma do tamanho com o número de tumores não deve ser maior do que sete. Quando o paciente com CHC preenche este critério, a sobrevida global pós TOF é de 71,2% em 5 anos¹¹.

O trabalho desenvolvido na Universidade de São Francisco, na Califórnia⁸, também propôs a expansão dos critérios de seleção baseada em características do fígado explantado. Para o desenvolvimento do critério - UCSF, foram considerados o estadiamento patológico (TNM) do tumor, o tamanho e número de nódulos no fígado explantado. Conclui-se que, quando há apenas 1 nódulo menor do que 6,5 cm ou até 3 nódulos, sendo o diâmetro do maior nódulo menor do que 4,5 cm e a soma dos diâmetros menor do que 8 cm, o TOF ainda é aceitável. A sobrevida em 5 anos variou de 72,4 a 74,1 % (para pT1-T2 e pT3, respectivamente). Os tumores pT4 tiveram sobrevida em 1 ano de 33,3 %, sendo este o principal fator prognóstico. Além do TNM, também se mostraram fatores independentes de pior prognóstico os tumores pouco diferenciados, a AFP maior do que 1000 e idade maior do que 55 anos. A taxa de recidiva foi de 11,4%⁸.

Em estudo multicêntrico europeu, Duvoux C *et al*⁶ também mostrou o valor preditivo da AFP na recidiva do CHC. Foi criado um escore que considera os níveis de AFP, tamanho e número de tumores. Uma pontuação maior que 2 indica risco maior de recidiva do CHC em 5 anos (50,6%) e menor sobrevida em 5 anos (47,5%). Dentre aqueles que estão fora de critério, pontuação igual ou menor que 2 indica baixo risco de recidiva em 5 anos (14,4%). Já no subgrupo dentro de critério, uma pontuação superior a 2 indica alto risco de recidiva em 5 anos (37,1%). Este estudo comprovou o valor preditivo positivo da AFP na recidiva tumoral e sobrevida, e o modelo criado por ele mostrou-se superior ao critério de Milão⁶.

Recentemente, em 2018, o estudo Metroticket 2.0⁹ associou o número de tumores, tamanho deles e nível de AFP e morte relacionada ao CHC em pacientes pós TOF. Diferentemente dos demais, este trabalho associou, ainda, a presença de infecção pelo vírus da hepatite C aos desfechos analisados. Para se atingir uma sobrevida de 70% em 5 anos, os pacientes com AFP menor do que 200 devem ter a soma dos diâmetros dos nódulos menor do que 7 cm. Para aqueles com AFP entre 200 e 400, a soma não deve ultrapassar 5 cm e, quando AFP varia de 400 a 1000, a soma não deve ultrapassar 4 cm⁹.

Como demonstrado, ainda não há consenso sobre o melhor método de avaliação pré-transplante por CHC que leve em consideração o comportamento biológico do tumor. A inserção do cálculo de níveis de AFP demonstrou-se útil, porém, não definitivo.

Não obstante a isso, o número de transplantes pela presença dessa neoplasia vem crescendo ao redor do mundo e com esse aumento cresce o risco de recorrência que, conforme mencionado anteriormente, compromete a sobrevida dessa população, principalmente por se tratar de imunossuprimidos e, portanto, portando neoplasias mais agressivas e avançadas.

Em vista disso um estudo em especial demonstrou-se eficaz em apontar o maior risco de recorrência de CHC pós transplante possibilitando um manejo mais adequado da imunossupressão no pós-operatório desses pacientes e com isso prevenir o aparecimento da recorrência na população de maior risco¹.

Objeto do atual trabalho é estudar o comportamento desse escore intitulado RETREAT¹ a fim de observar se, em nossa população ele apresentará a mesma capacidade de predição que conseguiu demonstrar no seu escopo original.

O escore RETREAT definiu 3 variáveis independentes associadas a recorrência do CHC, sendo elas AFP no momento do transplante, presença de invasão microvascular e a soma do diâmetro do maior tumor viável ao número de tumores viáveis no fígado explantado¹.

Ele utiliza estas 3 variáveis, calculando um escore que varia de 0 a 8 pontos. Pacientes com escore entre 0 e 5 têm baixo risco de recidiva em 5 anos (menor do que 3%), enquanto aqueles com escore maior do que 5 têm risco alto (maior do que 75%)¹.

Os pacientes foram acompanhados por um tempo médio de 4.5 anos após o TOF. A sobrevida global média foi de 93.1% em 1 ano e 77% em 5 anos. Houve recidiva em 11.6% dos pacientes, num tempo médio de 13 meses após o TOF¹.

Embora, como dito, não interfira na seleção de pacientes para o TOF, o RETREAT tem importante aplicabilidade prática, determinando quais pacientes necessitam de triagem para recidiva tumoral, impactando diretamente no programa de seguimento e selecionando candidatos à terapia adjuvante^{1,13,14}.

O RETREAT auxilia no manejo da imunossupressão pós-operatória. Neste quesito, os inibidores de *mammalian target of rapamycin* (mTor) diminuem o risco de CHC, enquanto os inibidores de calcineurina parecem aumentá-lo^{1,13}.

Atualmente esse mesmo grupo do estudo original RETREAT segue investigando o papel do tosilato de sorafenibe, um inibidor de tirosino quinase, nos pacientes com alto risco de recidiva (ainda em fase 1 de ensaio clínico)¹.

O estudo RETREAT também comprovou a importância da biologia tumoral nos desfechos analisados e sua representação pela AFP ¹.

A AFP está associada à recidiva do CHC independentemente do número e tamanho de tumores e se correlaciona com invasão microvascular e diferenciação, sendo que AFP superior a 1000 é critério de exclusão mesmo em pacientes que preencham o critério de Milão, na atual legislação brasileira ^{1,5,6}.

No entanto, a legislação permite que estes pacientes com AFP superior a 1000, que preencham o critério de Milão, sejam submetidos à terapia locorregional (TLR) pré TOF (*downstaging*), numa tentativa de diminuição do desse nível(Portaria nº 2.600, de 21 de outubro de 2009, que aprova o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes (http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2009/prt2600_21_10_2009.html)).

Este tema também recebeu destaque no estudo RETREAT, que considera os efeitos de terapia TLR pré TOF (*downstaging*). Quanto melhor a resposta ao tratamento local, menor a recidiva, sendo este resultado compatível com outros estudos relevantes.

No cálculo do score, apenas os tumores viáveis no estudo anátomo patológico recebem pontuação. Isso reflete o baixo risco de recidiva do CHC quando há resposta patológica completa à TLR¹. Além de prevenir recidiva, as TLR evitam que os pacientes alocados em lista saiam de critério (*drop-out*) ¹⁰.

São várias as modalidades de TLR para CHC utilizadas para *downstaging*, como ressecção cirúrgica, ablação por radiofrequência, quimioembolização transarterial, alcoolização percutânea e terapias de alvo molecular (como o sorafenibe).

O estudo de Montalti *et al* mostrou que a ausência de tumor viável na análise histopatológica do fígado explantado é o melhor indicador de ausência de

recidiva após TOF, independente da modalidade de TLR pré TOF utilizada. Em sua amostra, a ressecção cirúrgica mostrou-se a melhor opção de TLR.

Em estudo de revisão, Veysel Ersan *et al* procuraram determinar qual o intervalo de tempo ideal entre a TLR e o TOF. Eles demonstraram que a sobrevida livre de doença pós TOF tornou-se igual entre pacientes que preenchiam o critério de Milão e pacientes que não o preenchiam, mas que foram submetidos a *downstaging* e transplantados após um intervalo adequado. Segundo eles, o intervalo de tempo ideal entre a TLR e o TOF varia de 3 a 6 meses. Durante este intervalo de tempo, podemos observar a natureza do tumor (tumores com comportamento biológico mais agressivo apresentam recidiva precoce após a TLR, mesmo antes do TOF), além de darmos tempo suficiente ao organismo para ativação da resposta imune antitumoral¹⁵.

Desde sua criação, o escore RETREAT ainda não havia sido validado em escala populacional. Com este intuito, a Universidade da Califórnia - EUA realizou um estudo usando o banco de dados nacional “*United Networking for Organ Sharing*” (UNOS), buscando um resultado que não fosse afetado por diferenças na conduta entre os centros de transplante.

Foram avaliados 3276 pacientes submetidos à TOF, que preenchiam o critério de Milão, e os resultados foram concordantes com o estudo RETREAT. Recidiva de 1.6 % em 3 anos para pacientes com escore RETREAT zero, 8.4% com escore 3, e 29% com escore maior ou igual a 5.

A análise também determinou que o escore RETREAT associa-se com o intervalo de tempo entre o TOF e a recidiva, bem como com o intervalo entre a recidiva e o óbito. Pacientes com escore RETREAT maior ou igual a 4 têm intervalo médio de 10.9 meses entre o TOF e a recidiva. Este intervalo é de 14.0 meses para escore 0-1. O tempo médio entre a recidiva e o óbito é de 4.5 meses.

Sendo assim, o estudo americano corrobora o escore RETREAT como ferramenta para seguimento e avaliação prognóstica, com potencial impacto na decisão sobre terapias adjuvantes e imunossupressão¹³.

Em nossa população a média de idade, gênero, raça, etiologia da hepatopatia, foram condizentes com a literatura.

Analisamos também os fatores com impacto na recidiva tumoral em nossa população, que foram idade, IMC, número de nódulos no exame de imagem pré TOF,

número de segmentos acometidos no explante e tamanho do maior nódulo no anátomo patológico.

Nossos índices de recidiva e sobrevida são semelhantes aos do escore RETREAT. Observamos que, em nossa população, pacientes com escore RETREAT classificados como alto risco tiveram maior risco de recidiva, o que nos permite considerá-lo como potencial escore para orientar o seguimento e a imunossupressão de nossos pacientes transplantados hepáticos. Embora apenas 50% (n=8) dos nossos pacientes com recidiva tenham obtido escore RETREAT de alto risco, é importante salientarmos que, antes da adoção deste critério, não havia outro modo de personalização da estratégia de seguimento ou do ajuste da imunossupressão.

No que diz respeito à imunossupressão, deveremos implementar o uso dos “*mammalian target of rapamycin*” (mTOR) no pós-operatório de TOF, pois esta classe de medicação tem grande importância nas vias de proliferação e sobrevivência celular, o que as torna um alvo nas estratégias antitumorais. Como exemplo, podemos citar everolimo e sirolimo.

Além disso, o seu uso combinado com outros imunossupressores diminui a dose total imunossupressores no pós-operatório de TOF.

Estudos recentes mostram que os mTOR, quando associados aos inibidores de calcineurina, diminuem a recidiva de CHC e aumentam a sobrevida em pacientes pós TOF ¹⁶.

O estudo conduzido por Edward K. Geissler *et al* ¹⁷, avaliou o impacto do sirolimo, quando associado ao everolimo, na sobrevida livre de doença e sobrevida em 5 anos. As pacientes que receberam sirolimo tiveram sobrevida livre de doença maior (70,2% x 64,5%), sendo esta melhora mais expressiva nos pacientes com CHC de baixo risco. Porém, não houve melhora na sobrevida global em 5 anos. Desta forma, o sirolimo pode ser associado ao everolimo para os pacientes com CHC de baixo e médio risco ¹⁷.

Em relação ao acompanhamento, o próprio estudo RETREAT validou que pacientes com pontuação até 1 não necessitam de seguimento em relação recidiva tumoral; os com escore 2 ou 3 necessitariam de acompanhamento semestral nos primeiros dois anos; os com escore 4, seguimento semestral por 5 anos; os com escore 5 ou mais, seguimento trimestral nos primeiros dois anos e semestral até cinco

ano. Devem ser realizados exames de imagem com contraste trifásico de tórax e abdome, e dosagem de AFP¹.

Num estudo de revisão retrospectivo, que avaliou recidiva em pacientes submetidos a TOF por CHC, G. Sapisochin *et al*¹⁸ propuseram seguimento com US de abdome ou TC de abdome semestral nos primeiros 3 anos pós TOF, além de dosagem de AFP sérica também semestral. Após 3 anos, exames de imagem eram realizados apenas em pacientes sintomáticos. O autor ainda cita que as estratégias de seguimento são tema pouco abordado nos trabalhos científicos¹⁸.

Atualmente, todos nossos pacientes, incluindo aqueles com escore RETREAT zero e 1 ponto, realizam seguimento ambulatorial pós TOF regular. Eles são submetidos a exames laboratoriais (função hepática e dosagem de AFP) trimestralmente e a exames de imagem (US) anualmente nos primeiros dois anos após o TOF. Do terceiro ao quinto ano após o TOF, realizam exames laboratoriais semestralmente e de imagem anualmente. Nossa proposta para esses pacientes, frente aos atuais achados, será de seguimento com US e AFP com algoritmo semelhante ao proposto no estudo RETREAT, ou seja, como já mencionado: pacientes com pontuação até 1 não necessitarão de seguimento em relação recidiva tumoral; os com escore 2 ou 3 realizarão acompanhamento semestral nos primeiros dois anos; os com escore 4, seguimento semestral por 5 anos; os com escore 5 ou mais, serão seguidos trimestralmente nos primeiros dois anos e semestralmente até cinco anos.¹

TABELA 3) Algoritmo institucional de seguimento pós TOF.

Escore RETREAT	Sem seguimento	Trimestral	Semestral
0-1	X		
2-3			1º e 2º ano
4			1º ao 5º ano
5-8		1º e 2º ano	3º ao 5º ano

6. CONCLUSÃO

Casos selecionados de pacientes que não preenchem os critérios de Milão beneficiam-se com o TOF. Contudo, como o risco de recidiva do CHC torna-se maior, é necessário uso de ferramenta para estimá-lo, guiando o seguimento e terapias pós TOF.

Nossos resultados corroboram a importância do RETREAT como método de previsão de recidiva. Embora o escore não tenha detectado todos os pacientes com recidiva, a maioria dos pacientes com escore RETREAT alto estavam fora do Critério de Milão após análise do explante. Portanto, poderemos adotar o protocolo de seguimento por ele proposto, baseado no risco estimado pelo escore RETREAT.

7. PERSPECTIVAS FUTURAS

A pesquisa envolvendo transplante hepático em pacientes com CHC deve ter como prioridade o refinamento na seleção do candidato, a fim de diminuir a taxa de recidiva. Neste campo, a discordância entre exame de imagem pré TOF e estadiamento pós TOF é um problema fundamental a ser resolvido.

Quanto aos escores para previsão de risco de recidiva, a biologia tumoral, expressa pelos níveis de AFP, deve sempre ser considerada.

No que diz respeito ao escore RETREAT, os estudos futuros devem procurar testar seu poder prognóstico em pacientes transplantados selecionados por meio dos critérios expandidos e/ou após *downstaging*.

8. REFERÊNCIAS

1. Mehta N, Heimbach J, Harnois DM *et al*; Validation of a Risk Estimation of Tumor Recurrence After Transplant (RETREAT) Score for Hepatocellular Carcinoma Recurrence After Liver Transplant. *JAMA Oncol.* 2017 Apr 1;3(4):493-500. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.5116.
2. Pavel MC, Fuster J. Expansion of the hepatocellular carcinoma Milan criteria in liver transplantation: Future directions. *World J Gastroenterol.* 2018 Aug 28;24(32):3626-3636. doi: 10.3748/wjg.v24.i32.3626.
3. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. *EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma.* *J Hepatol.* 2018 Jul;69(1):182-236. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.019. Epub 2018 Apr 5. Erratum in: *J Hepatol.* 2019 Apr;70(4):817.
4. 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 Mar 14;334(11):693-9. doi: 10.1056/NEJM199603143341104.
5. Piñero F, Chagas A, Boin I. Looking for the Best Model to Predict Hepatocellular Carcinoma Recurrence After Liver Transplantation in Latin America. *Clin Liver Dis (Hoboken).* 2019 Mar 4;13(2):46-50. doi: 10.1002/cld.773.
6. Duvoux C, Roudot-Thoraval F, Decaens T *et al*; Liver Transplantation French Study Group. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a model including α -fetoprotein improves the performance of Milan criteria. *Gastroenterology.* 2012 Oct;143(4):986-94.e3; quiz e14-5. doi: 10.1053/j.gastro.2012.05.052.
7. AL, Felga GEG, Diniz MA *et al*; Brazilian HCC Study Group. Hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation in a Brazilian multicenter study: clinical

profile and prognostic factors of survival. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2019 Sep;31(9):1148-1156. doi: 10.1097/MEG.0000000000001448.

8. Yao FY, Ferrell L, Bass NM *et al*; Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology*. 2001 Jun;33(6):1394-403. doi: 10.1053/jhep.2001.24563.

9. 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 Jan;154(1):128-139. doi: 10.1053/j.gastro.2017.09.025. Epub 2017 Oct 5.

10. Akbulut S, Koc C. Do We Need to Be Limited by Matching Milan Criteria for Survival in Living Donor Liver Transplantation? *J Gastrointest Cancer*. 2020 Dec;51(4):1107-1113. doi: 10.1007/s12029-020-00482-0. PMID: 32857265.

11. Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, Bhoori S, Schiavo M, Mariani L, Camerini T, Roayaie S, Schwartz ME, Grazi GL, Adam R, Neuhaus P, Salizzoni M, Bruix J, Forner A, De Carlis L, Cillo U, Burroughs AK, Troisi R, Rossi M, Gerunda GE, Lerut J, Belghiti J, Boin I, Gugenheim J, Rochling F, Van Hoek B, Majno P; Metroticket Investigator Study Group. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol*. 2009 Jan;10(1):35-43. doi: 10.1016/S1470-2045(08)70284-5. Epub 2008 Dec 4. PMID: 19058754.

12. Montalti R, Mimmo A, Rompianesi G, Di Gregorio C, Serra V, Cautero N, Ballarin R, Spaggiari M, Tarantino G, D'Amico G, De Santis M, De Pietri L, Troisi RI, Gerunda GE, Di Benedetto F. Absence of viable HCC in the native liver is an independent protective factor of tumor recurrence after liver transplantation. *Transplantation*. 2014 Jan 27;97(2):220-6. doi: 10.1097/TP.0b013e3182a8607e. PMID: 24056629.

13. Mehta N, Dodge JL, Roberts JP, Yao FY. Validation of the prognostic power of the RETREAT score for hepatocellular carcinoma recurrence using the UNOS database. *Am J Transplant*. 2018 May;18(5):1206-1213. doi: 10.1111/ajt.14549. Epub 2017 Dec 2. PMID: 29068145; PMCID: PMC6445634.

14. Al-Ameri AAM, Wei X, Wen X, Wei Q, Guo H, Zheng S, Xu X. Systematic review: risk prediction models for recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Transpl Int*. 2020 Jul;33(7):697-712. doi: 10.1111/tri.13585. Epub 2020 Feb 25. PMID: 31985857.

15. Ersan V, Barut B, Yilmaz S. The Timing of Liver Transplantation Following Downstaging: Wait or Not to Wait? *J Gastrointest Cancer*. 2020 Dec;51(4):1152-1156. doi: 10.1007/s12029-020-00491-z. PMID: 32856230.

16. Duvoux C, Toso C. mTOR inhibitor therapy: Does it prevent HCC recurrence after liver transplantation? *Transplant Rev (Orlando)*. 2015 Jul;29(3):168-74. doi: 10.1016/j.trre.2015.02.003. Epub 2015 Feb 25.

17. Geissler EK, Schnitzbauer AA, Zülke C *et al*. Sirolimus Use in Liver Transplant Recipients With Hepatocellular Carcinoma: A Randomized, Multicenter, Open-Label Phase 3 Trial. *Transplantation*. 2016 Jan;100(1):116-25. doi: 10.1097/TP.0000000000000965. PMID: 26555945; PMCID: PMC4683033.

18. 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 Jul;22(7):2286-94. doi: 10.1245/s10434-014-4273-6. Epub 2014 Dec 4.