

O TRANSPLANTE HEPÁTICO POR HEPATOCARCINOMA NA ERA MELD EM SÃO PAULO: ANÁLISE DE 414 CASOS TRANSPLANTADOS PELO CRITÉRIO DE MILÃO/BRASIL

Liver transplantation for carcinoma hepatocellular in São Paulo: 414 cases by the Milan/Brazil criteria

Gustavo Pilotto D. **SÁ**¹, Fernando P. P. **VICENTINE**^{1,2}, Alcides A. **SALZEDAS-NETTO**^{1,2}, Carla Adriana Loureiro de **MATOS**², Luiz R. **ROMERO**², Dario F. P. **TEJADA**², Paulo Celso Bosco **MASSAROLLO**³, Gaspar J. **LOPES-FILHO**^{1,2}, Adriano M. **GONZALEZ**^{1,2}

Trabalho realizado no ¹Programa de Pós-Graduação em Ciência Cirúrgica Interdisciplinar, Universidade Federal de São Paulo; ²Setor de Transplante Hepático, Disciplina de Gastroenterologia Cirúrgica, Universidade Federal de São Paulo; e ³Setor de Transplante Hepático, Departamento de Cirurgia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

DESCRIPTORIOS - Transplante hepático. Hepatocarcinoma. MELD.

RESUMO - Racional: O critério de Milão (CM) vem sendo utilizado como padrão para indicação do transplante hepático (TxH) por hepatocarcinoma (HCC) em todo mundo há quase 20 anos. Diversos centros têm adotado critérios expandidos com intuito de aumentar o número de pacientes candidatos ao transplante, mantendo bons índices de sobrevida. No Brasil, desde 2006, o critério de Milão/Brasil (CMB), que desconsidera nódulos <2 cm, é adotado, incluindo pacientes com maior número de nódulos pequenos. **Objetivo:** Avaliar o resultado do transplante hepático dentro do CMB. **Métodos:** Foram analisados os prontuários dos pacientes com HCC submetidos ao TxH em relação à recidiva e sobrevida através da comparação entre CM e CMB. **Resultados:** Em 414 TxH por HCC, a sobrevida em 1 e 5 anos foi de 84,1 e 72,7%. Destes, 7% atingiram o CMB através de downstaging, com sobrevida em 1 e 5 anos de 93,1 e 71,9%. O grupo de pacientes do CMB que excederam o CM (8,6%) teve sobrevida de 58,1% em cinco anos. Não houve diferença estatística na sobrevida entre os grupos CM, CMB e downstaging. A invasão vascular ($p < 0,001$), tamanho do maior nódulo ($p = 0,001$) e número de nódulos >2 cm ($p = 0,028$) associaram-se com recidiva. A idade ($p = 0,001$), sexo feminino ($p < 0,001$), MELD real ($p < 0,001$), invasão vascular ($p = 0,045$) e o número de nódulos >2 cm ($p < 0,014$) estiveram associados com a piora na sobrevida. **Conclusões:** O CMB aumentou em 8,6% as indicações de TxH e apresentou índices de sobrevida semelhantes ao CM.

Correspondência:

Adriano Miziara Gonzales
E-mail: amgonzalez@uol.com.br

Fonte de financiamento: não há
Conflito de interesse: não há

Recebido para publicação: 12/05/2016
Aceito para publicação: 16/08/2016

HEADINGS - Liver transplantation. Hepatocellular carcinoma. MELD.

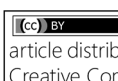
ABSTRACT - Background: The criterion of Milan (CM) has been used as standard for indication of liver transplantation (LTx) for hepatocellular carcinoma (HCC) worldwide for nearly 20 years. Several centers have adopted criteria expanded in order to increase the number of patients eligible to liver transplantation, while maintaining good survival rates. In Brazil, since 2006, the criterion of Milan/Brazil (CMB), which disregards nodules <2 cm, is adopted, including patients with a higher number of small nodules. **Aim:** To evaluate the outcome of liver transplantation within the CMB. **Methods:** The medical records of patients with HCC undergoing liver transplantation in relation to recurrence and survival by comparing CM and CMB, were analyzed. **Results:** 414 LTx for HCC, the survival at 1 and 5 years was 84.1 and 72.7%. Of these, 7% reached the CMB through downstaging, with survival at 1 and 5 years of 93.1 and 71.9%. The CMB patient group that exceeded the CM (8.6%) had a survival rate of 58.1% at five years. There was no statistical difference in survival between the groups CM, CMB and downstaging. Vascular invasion ($p < 0.001$), higher nodule size ($p = 0.001$) and number of nodules >2 cm ($p = 0.028$) were associated with relapse. The age ($p = 0.001$), female ($p < 0.001$), real MELD ($p < 0.001$), vascular invasion ($p = 0.045$) and number of nodes >2 cm ($p < 0.014$) were associated with worse survival. **Conclusions:** CMB increased by 8.6% indications of liver transplantation, and showed survival rates similar to CM.

INTRODUÇÃO

O carcinoma hepatocelular ou hepatocarcinoma (HCC) é a neoplasia maligna mais frequente do fígado e a sexta causa de morte por câncer em todo o mundo, com incidência de 750 mil novos casos por ano. Cerca de 90% dos HCC se desenvolvem em fígados cirróticos, principalmente associados às hepatites B ou C. O transplante de fígado (TxH) é hoje considerado o melhor tratamento para o paciente com cirrose hepática portador de HCC^{2,11,16}.

O critério de MELD para fila de transplante hepático, adotado no Brasil desde 2006, não contempla algumas doenças graves do fígado que não levam à perda da função hepática, como o HCC. Para esses casos, foram adicionadas as situações especiais ao cálculo do escore de MELD. Pacientes portadores de HCC e de outras doenças referidas como situações especiais passaram a receber pontuação extra, de modo a figurar próximo ao topo da fila de espera para transplante hepático^{5,12,15,23}.

Com a pontuação especial, os pacientes portadores de HCC passaram a ocupar o lugar de pacientes com a função hepática mais deteriorada e em pior estado geral. O desafio na adoção de pontuação extra sempre foi buscar critérios que diminuam a chance de se estar priorizando pacientes com HCC avançado, com risco elevado de recidiva tumoral, e ao mesmo tempo não estar priorizando essa condição de forma desproporcional, em detrimento dos pacientes com MELD elevado por perda de função^{6,22,24,29}.

 This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License.

Em 1996, Mazzafero et al. propuseram o que viria a ser conhecido como Critério de Milão (CM). Pacientes cirróticos com nódulo único de até 5 cm, ou até 3 nódulos, sendo o maior de até 3 cm, sem invasão macrovascular ou metástases detectáveis, apresentaram sobrevida de 75% em quatro anos²¹. Os conceitos identificados neste estudo foram amplamente adotados e reproduzidos nos principais centros transplantadores do mundo, incluindo o Brasil, que repetiram os bons resultados de sobrevida desta população^{6,9,14,20,21,24}. Contudo, apenas uma pequena parcela dos pacientes com HCC se enquadra no CM²⁸.

Com isso, outros critérios mais abrangentes começaram a surgir (Tabela 1) com o intuito de se oferecer a mais pacientes com HCC a possibilidade do TxH, ao se expandirem os limites determinados pelo CM^{14,20,21,24}.

TABELA 1 - Critérios expandidos de alocação para TxH em HCC

	N	N de Nódulos	Tamanho (cm)	Exames
Critério de Milão(16)	48	1 ou 2 - 3	≤ 5 ou ≤ 3 (cada)	-
Critério de UCSF(19)	70	1 ou 2 - 3	≤ 6,5 ou ≤ 4,5 (soma ≤ 8)	-
Critério de Navarro(20)	47	1 ou 2-3	≤ 6 ou ≤ 5	-
Critério de Kyoto(21)	125	≤ 10	≤ 5 (cada)	PIVKA-II < 400 (mU/mL)
Critério de Asan(22)	221	≤ 6	≤ 5 (cada)	-
Critério de Edmonton (23)	52	-	Volume total ≤ 115 cm ³	-
Critério de Valência (24)	257	≤ 3	≤ 5 (soma ≤ 10)	-
Critério de Hangzhou(25)	195	-	Total ≤ 8 cm	-
Up - to - seven (26)	1556	≤ 7	Total > 8 cm	AFP ≤ 400, Grau I/II (BX)
Critério de Toronto(27)	294	Milão	Milão	-
Critério de Milão/Brasil	414	1 ou até 3 (excluídos nódulos < 2cm)	≤ 5 ou ≤ 3 (cada)	Diferenciação Boa ou Moderada (BX)

Alguns estudos comparativos demonstraram a segurança de se expandirem os CM, de modo a incluir mais pacientes, sem aumentar a taxa de recidiva do HCC de forma significativa^{4,22}. Ao se implantá-lo no Brasil como limite para se aceitar o transplante de fígado nos portadores de HCC, houve pequenas modificações, como não considerar nódulos menores que 2 cm, o que tornou este um CM modificado e adotado exclusivamente no Brasil, com o nome: Critério de Milão/Brasil (CMB).

O objetivo deste trabalho foi avaliar os resultados dos transplantes hepáticos com situação especial por HCC, após o início da utilização do critério de MELD para alocação.

MÉTODOS

Este estudo está registrado na Plataforma Brasil e aprovado conforme parecer do CEP 81706 de 21/08/2013.

Entre janeiro de 2007 e dezembro de 2011, foram realizados 593 transplantes de fígado em pacientes com situação especial por HCC no Estado de São Paulo, SP, Brasil. Todos os prontuários foram analisados sequencialmente por ordem cronológica, com a finalidade de se construir um banco de dados onde constassem as múltiplas variáveis de interesse para a realização deste estudo.

Foram incluídas informações referentes aos pacientes portadores de HCC submetidos ao transplante hepático na região metropolitana de São Paulo, a partir de doador falecido.

Por fim, foram excluídos do estudo os pacientes com duplicidade de registro; os com prontuários ilegíveis ou incompletos, ou seja, com ausência de informações fundamentais à realização do estudo, tais como resultado do exame anatomopatológico ou pré-operatórios. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, chegou-se à amostra de 414 pacientes.

Foram comparados os grupos downstaging, CMB e CM, identificados pelos exames pré-operatórios, entre si e em relação a resultados de sobrevida e recidiva. Foram também comparados os grupos CMB, CM e fora de critérios identificados pelo estudo anatomopatológico do fígado explantado, entre si e em relação a sobrevida e recidiva.

Análise estatística

Os dados foram analisados descritivamente. Para as variáveis categóricas, foram apresentadas frequências absolutas e relativas, e para as numéricas, medidas-resumo (média, quartis, mínimo, máximo e desvio-padrão). Foram utilizados os testes de Qui-Quadrado, t de Student, Mann-Whitney, Kruskal-Wallis, o coeficiente Kappa e curva de sobrevida de Kaplan-Meier. As análises estatísticas foram realizadas utilizando-se o software estatístico SPSS 20.0. e STATA 12, com auxílio de profissional em estatística. Para todos os testes, foi adotado um nível de significância de 5%.

RESULTADOS

As análises dos 414 prontuários dos transplantados com situação especial por HCC demonstraram predomínio de brancos (80%), homens (79,5%) e idade média de 56 anos. Até janeiro de 2015, 300 estavam vivos (72,5%). Não fosse a utilização da pontuação extra por situação especial, apresentariam o MELD de 12,6 em média na data do transplante. Ficaram em lista de espera em média por um ano, aguardando TxH.

Os pacientes foram submetidos a diferentes exames de imagem no período pré-operatório. Foi selecionado para as análises o último exame realizado antes do transplante de cada paciente. Tomografia computadorizada (58,7%) foi o exame de escolha na maioria dos casos, seguida pela ressonância magnética (31,9%) e ultrassonografia (9,4%). Esses exames foram, em média, realizados quatro meses antes do TxH.

Todos os 414 pacientes do estudo preencheram o CMB com base nos exames pré-operatórios. Destes, 54 (7%) passaram antes por downstaging (Tabela 2). Trinta e três pacientes (8,6%) estariam fora do CM. No entanto, há concordância alta entre os dois critérios segundo o coeficiente de Kappa ($k=0,6 - p < 0,001$).

TABELA 2 - Distribuição dos pacientes por CM segundo CMB (imagem)

Critério de Milão/Brasil - CMB (Imagem)	Critério de Milão - CM (Imagem)				Total	
	Não		Sim		n	%
	n	%	n	%	n	%
Total	62	15,0%	352	85,0%	414	100,0%
Não	29	100,0%	0	0,0%	29	100,0%
Sim	33	8,6%	352	91,4%	385	100,0%

Kappa = 0,6 - $p < 0,001$

Os fígados dos pacientes, após o transplante, foram enviados para exame anatomopatológico. A partir do resultado foram extraídos os dados referentes ao tamanho e número real dos nódulos presentes nos fígados explantados. No que se refere ao anatomopatológico dos fígados explantados, 11,3% dos pacientes estariam fora de ambos os critérios e 10,4% estariam dentro do CMB, mas fora do CM (Tabela 3). Não houve diferença estatisticamente significativa em relação às variáveis mortalidade e invasão vascular entre pacientes incluídos no CMB, Critério de Milão, ou aqueles submetidos ao downstaging.

Na Tabela 4 foram comparados os pacientes segundo downstaging, CMB e CM, assim classificados pelos exames pré-operatórios, com os resultados do anatomopatológico dos explantes. Os pacientes submetidos ao downstaging apresentaram nódulos maiores do que aqueles classificados previamente pelo CM. Os pacientes classificados como CMB apresentaram maior número total de nódulos em comparação aos outros dois grupos.

TABELA 4 - Comparação dos nódulos (bx) por grupos de combinação dos CMB, CM e downstaging (imagem)

Crítérios (Imagem)	Média	Desvio-padrão	Mínimo	Máximo	1º Quartil	Mediana	n	p
Tamanho do maior nódulo(BX)								
Downstaging	36,28 ^A	18,82	8,00	110,00	23,00	35,00	29	0,004
Critério de Milão	27,77 ^B	13,34	0,00	120,00	20,00	25,00	352	
Critério Milão/Brasil	24,72 ^B	9,36	11,00	53,00	20,00	22,00	33	
Nódulos > 2 cm (BX)								
Downstaging	1,21	0,68	0,00	3,00	1,00	1,00	29	0,118
Critério de Milão	0,97	0,72	0,00	6,00	1,00	1,00	352	
Critério Milão/Brasil	1,21	1,17	0,00	6,00	0,50	1,00	33	
Total de nódulos(BX)								
Downstaging	2,38	1,52	1,00	6,00	1,00	2,00	29	<0,001
Critério de Milão	2,03 ^B	1,52	0,00	9,00	1,00	1,00	352	
Critério Milão/Brasil	3,48 ^A	2,50	0,00	9,00	2,00	3,00	33	

p - Nível descritivo do teste de Kruskal-Wallis; (A) e (B) apresentam médias distintas segundo comparações múltiplas de Dunn-Bonferroni

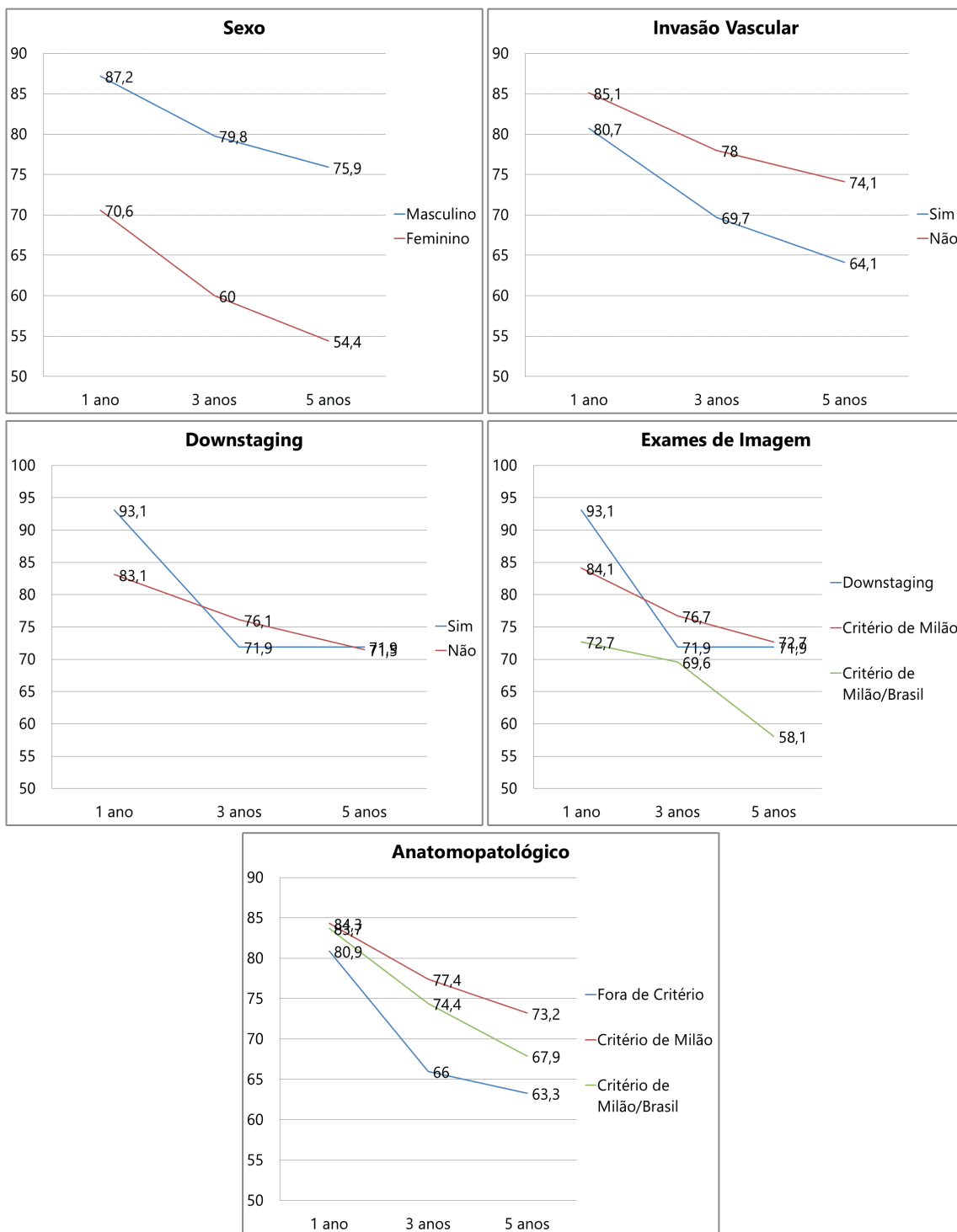


FIGURA 1 - Resultados da análise de sobrevivência de Kaplan-Meier por características do paciente, exame de imagens e anatomopatológico

TABELA 3 - Distribuição dos pacientes por CM

Critério	n	%
Critério (Imagem)	414	100,0
Milão/Brasil	33	8,0
Downstaging	29	7,0
Milão	352	85,0
Critério de Milão/Brasil(BX)	414	100,0
Não	47	11,3
Sim	367	88,7
Critério de Milão (BX)	414	100,0
Não	90	21,7
Sim	324	78,2

Para avaliar o efeito de cada uma das variáveis de natureza numérica do paciente na sobrevida, foram ajustados modelos de regressão de Cox simples, cujos resultados são apresentados na Tabela 5. Verificou-se a associação entre idade do paciente ($p=0,001$), MELD real ($p<0,001$), número de nódulos superiores a 2 cm no anatomopatológico ($p=0,014$) e tempo de sobrevida. Desta forma, a cada aumento de um ano na idade do paciente ocorre aumento de 4,4% no risco de óbito, e, a cada um ponto de aumento no MELD real, há aumento de 5% no risco de óbito. Já a cada aumento de um nódulo superior a 2 cm no anatomopatológico, ocorre aumento de 29,2% no risco de óbito.

TABELA 5 - Resultados do modelo de regressão de cox simples com características do paciente, exames de imagem e anatomopatológico

	Razão de riscos (IC95%)	p	n
Idade no TxH	1,044 (1,019 - 1,069)	0,001	414
IMC	1,008 (0,964 - 1,053)	0,735	414
MELD real	1,050 (1,023 - 1,078)	<0,001	414
Tamanho do maior nódulo (imagem)	1,003 (0,983 - 1,024)	0,744	379
Número de nódulos >2 cm (imagem)	1,052 (0,657 - 1,687)	0,832	332
Número de nódulos <2 cm (imagem)	0,944 (0,775 - 1,150)	0,567	413
Número total de nódulos (imagem)	1,019 (0,841 - 1,235)	0,848	331
Tamanho do maior nódulo (BX)	1,006 (0,994 - 1,018)	0,326	413
Número de nódulos >2 cm (BX)	1,292 (1,052 - 1,586)	0,014	414
Número de nódulos <2 cm (BX)	1,035 (0,922 - 1,161)	0,562	413
Número total de nódulos (BX)	1,086 (0,981 - 1,203)	0,113	413

A análise de sobrevida de Kaplan-Meier demonstrou significância em relação ao sexo, pois os homens apresentaram sobrevida maior que as mulheres ($p<0,001$). Ficou demonstrada também a associação de maior sobrevida com pacientes sem invasão vascular identificada pelo estudo anatomopatológico ($p=0,045$). Os demais fatores analisados não demonstraram diferença na sobrevida em 1, 3 e 5 anos (Figura 1, Tabela 6).

TABELA 6 - Resultados da análise de sobrevivência de Kaplan-Meier por características do paciente, exame de imagens e anatomopatológico

	% Acumulada de sobrevida			p
	1 ano	3 anos	5 anos	
Gênero				
Feminino	70,6 ± 4,9	60,0 ± 5,3	54,4 ± 5,7	<0,001
Masculino	87,2 ± 1,8	79,8 ± 2,2	75,9 ± 2,5	
Invasão Vascular				
Não	85,1 ± 2,0	78,0 ± 2,4	74,3 ± 2,7	0,045
Sim	80,7 ± 3,8	69,7 ± 4,4	64,1 ± 4,7	
Downstaging				
Não	83,1 ± 1,9	76,1 ± 2,2	71,5 ± 2,4	0,961
Sim	93,1 ± 4,7	71,9 ± 8,5	71,9 ± 8,5	
Critério - (Imagem)				
Milão/Brasil	72,7 ± 7,8	69,6 ± 8,0	58,1 ± 10,1	0,381
Downstaging	93,1 ± 4,7	71,9 ± 8,5	71,9 ± 8,5	
Milão	84,1 ± 1,9	76,7 ± 2,3	72,7 ± 2,5	
Critério - (BX)				
Fora do critério	80,9 ± 5,7	66,0 ± 6,9	63,3 ± 7,1	0,279
Milão/Brasil	83,7 ± 5,6	74,4 ± 6,7	67,9 ± 7,5	
Milão	84,3 ± 2,0	77,4 ± 2,3	73,2 ± 2,6	

Estimativa da probabilidade de sobrevida ± erro-padrão; p = nível descritivo do teste de Log Rank (Mantel-Cox)

Durante o período do estudo, foram observadas 30 (7,2%) recidivas e observou-se associação apenas entre recidiva e invasão vascular ($p<0,001$). Dessa forma, notou-se porcentagem maior de recidiva em pacientes com invasão vascular (16,5%) comparativamente àqueles sem tal condição (4%). Para as demais variáveis, não se verificaram associações (Tabela 7).

TABELA 7 - Distribuição dos pacientes por recidiva e razão de chances

	Recidiva				Total		p	Razão de chances
	Não		Sim		N	%		
	N	%	N	%				
Sexo	384	92,8%	30	7,2%	414	100,0%	0,071	
Feminino	75	88,2%	10	11,8%	85	100,0%		2,06
Masculino	309	93,9%	20	6,1%	329	100,0%		1,00
Invasão Vascular	381	92,7%	30	7,3%	411	100,0%	<0,001	
Não	290	96,0%	12	4,0%	302	100,0%		1,00
Sim	91	83,5%	18	16,5%	109	100,0%		4,78
Critério (Imagem)	384	92,8%	30	7,2%	414	100,0%	0,107 ^a	
Downstaging	24	82,8%	5	17,2%	29	100,0%		2,98
Milão	329	93,5%	23	6,5%	352	100,0%		1,00
Milão/Brasil	31	93,9%	2	6,1%	33	100,0%		0,92
Critério (BX)	384	92,8%	30	7,2%	414	100,0%	0,139 ^a	
Fora dos critérios	40	85,1%	7	14,9%	47	100,0%		2,53
Milão	303	93,5%	21	6,5%	324	100,0%		1,00
Milão/Brasil	41	95,3%	2	4,7%	43	100,0%		0,70

p – Nível descritivo do teste de Qui-Quadrado ou exato de Fisher^(a)

Ocorreram diferenças significativas nas médias das variáveis tamanho do maior nódulo (imagem, $p=0,005$), número de nódulos inferiores a 2 cm (imagem, $p=0,026$), número de nódulos superiores a 2 cm (BX, $p=0,028$) e tamanho do maior nódulo (BX, $p=0,001$), em relação à ocorrência ou não de recidiva. Dessa forma, em média, os pacientes com recidiva apresentaram valores maiores nessas variáveis do que aqueles sem recidiva. Por outro lado, a média de número de nódulos inferiores a 2 cm (imagem) foi inferior no grupo de pacientes com recidiva do que nos pacientes sem recidiva (Tabela 8).

TABELA 8 - Medidas-resumo das variáveis por ocorrência de recidiva

	Média	Desvio padrão	n	p
Idade (anos)	56,39	8,72	414	0,052
Não recidiva	56,16	8,84	384	
Recidiva	59,37	6,40	30	
MELD Real	12,64	5,75	414	0,448
Não recidiva	12,56	5,60	384	
Recidiva	13,63	7,47	30	
n de nódulos > 2 cm (Imagem)	1,13	0,40	332	0,487 ^a
Não recidiva	1,12	0,39	306	
Recidiva	1,19	0,49	26	
Tamanho do maior nódulo (imagem)*	27,91	9,39	379	0,005 ^a
Não recidiva	27,60	9,47	353	
Recidiva	32,04	7,19	26	
n de nódulos < 2 cm (imagem)	0,63	0,97	413	0,026
Não recidiva	0,65	0,99	383	
Recidiva	0,37	0,61	30	
n total de nódulos (imagem)	1,69	1,03	331	0,784 ^a
Não recidiva	1,69	1,05	305	
Recidiva	1,62	0,75	26	
n de nódulos > 2 cm (BX)	1,00	0,77	414	0,028
Não recidiva	0,98	0,77	384	
Recidiva	1,30	0,70	30	
Tamanho do maior nódulo (BX)*	28,13	13,71	413	0,001
Não recidiva	27,53	13,22	383	
Recidiva	35,83	17,29	30	
n de nódulos < 2 cm (BX)	1,17	1,53	413	0,324
Não recidiva	1,19	1,55	384	
Recidiva	0,90	1,32	29	
Número total de nódulos (BX)	2,17	1,66	413	0,992
Não recidiva	2,17	1,69	384	
Recidiva	2,17	1,34	29	

*medidas em milímetros; p = nível descritivo do teste t de Student ou de Mann-Whitney^(a)

DISCUSSÃO

O perfil do paciente transplantado nesta casuística é de um homem (79,5%), branco (80%), de meia-idade (média de 56 anos), com discreto sobrepeso (IMC: 26,5) e MELD real baixo (média de 12,7). Praticamente todos os estudos apresentam incidência maior em homens. O gênero feminino apresentou, nesta amostra, sobrevida menor na curva de Kaplan-Meier em 1, 3 e 5 anos ($p < 0,001$), quando comparada aos homens (tabela 6). Este resultado contraria o que está divulgado na literatura. Em análise univariada com 467 pacientes, Duffy et al. demonstraram risco relativo de mortalidade de 2,43 para homens ($p < 0,023$); no entanto, essa variável não se mostrou significativa na análise multivariada²⁴. Outros estudos referiram mulher como fator de proteção para recidiva e mortalidade, determinando maior sobrevida. Na verdade, existe pouco conteúdo disponível na literatura relacionando o gênero como fator prognóstico^{8,18,19}.

A idade do paciente apresentou-se como fator associado à diferença de sobrevida ($p = 0,001$). Para cada aumento de um ano de idade, existe acréscimo de 4,4% no risco de óbito (Tabela 5). Outros estudos identificaram a idade como fator prognóstico de mortalidade^{1,10,19}. Adler et al., em estudo europeu de sobrevida pós TxH em 226 pacientes, identificou a idade acima de 50 anos como fator de risco para aumento de mortalidade¹.

Poucos estudos associaram o MELD real com a sobrevida do transplantado hepático por HCC, uma vez que esse valor não tem influência na espera em virtude da pontuação extra por situação especial^{12,26}. Todo et al., no Japão, apresentaram um estudo em pacientes com HCC submetidos ao transplante hepático intervivos demonstrando que o MELD real influenciou na sobrevida²⁶. Os resultados do presente estudo reproduzem essa associação do MELD real com tempo de sobrevida com $p < 0,001$. Para cada aumento de um ponto do MELD real ocorre aumento de 5% no risco de óbito (Tabela 5).

O tempo de espera para a realização do TxH em portadores de HCC é determinante para melhor prognóstico, uma vez que a progressão da doença pode excluí-los dos CM e, conseqüentemente, da fila para o transplante. O risco de drop-out (exclusão da fila de transplante) se dá pela progressão intra ou extra-hepática do tumor. Essa taxa varia de 7-11%, em seis meses, e se aproxima de 40%, em um ano³⁰.

Por outro lado, alguns autores sugerem que a demora na fila de espera pode proporcionar melhor seleção dos candidatos ao TxH. Pacientes com tumores de comportamento mais agressivo e risco maior de recidiva apresentariam drop-out maior devido à progressão mais rápida da neoplasia e não seriam transplantados²⁵. Estudos recentes demonstraram aumento na sobrevida após transplante de fígado por HCC em pacientes que esperaram mais tempo na fila^{14,25}.

Aparentemente, pacientes com HCC levam vantagem no atual sistema de alocação de órgãos, quando comparados com pacientes sem tumor, levantando a questão da inclusão de fatores biológicos de mau prognóstico, como a alfafetoproteína, e taxa de crescimento do tumor⁴.

Atualmente, a proporção de transplante por HCC em São Paulo está em torno de 33% do total de TxH. Este cenário é preocupante porque coincide com o aumento da mortalidade na fila de espera^{6,12,22,29}.

Nesta casuística, não houve associação do tempo na fila de espera com a sobrevida. O tempo médio para a realização do transplante foi de 11,5 meses, nos pacientes vivos, e 13 meses, nos pacientes falecidos ($p > 0,1$). Segundo o Sistema Estadual de Transplantes – SP, o tempo de espera em lista para TxH de pacientes sem situação especial foi de 16,6 meses em média, no mesmo período deste estudo.

Quando se compararam os grupos CM, CMB e downstaging,

percebeu-se que não houve diferença em relação à presença de invasão vascular ($p = 0,501$).

Em concordância com o que é amplamente divulgado na literatura, a invasão vascular demonstrou associação com diminuição da sobrevida. Houve diferença significativa ($p = 0,045$), com sobrevida de cinco anos, de 74,3% para o grupo sem invasão vascular e 64,1% no com.

Da mesma forma, a taxa de recorrência de HCC pós-TxH está significativamente associada à presença de invasão vascular detectada no exame anatomopatológico ($p < 0,001$).

O CM foi apresentado ao mundo por Mazzaferro et al. em 1996, em estudo que demonstrava sobrevida semelhante de pacientes submetidos ao transplante hepático com e sem tumor, desde que os pacientes com HCC respeitassem os limites de 1 nódulo ≤ 5 cm ou até 3 nódulos ≤ 3 cm²¹. Até aquele momento, o TxH em HCC era considerado apenas paliativo. Após a adoção do CM, este panorama mudou, e o transplante em HCC passou a apresentar melhores resultados^{7,9,14,20,21,24,27}.

O CMB desconsidera, na contagem dos nódulos, aqueles menores que 2 cm, oferecendo a possibilidade de TxH a pacientes com maior número de nódulos pequenos, que extrapolariam a maioria dos critérios apresentados anteriormente. A Tabela 3 apresenta a distribuição dos pacientes em relação aos CMB, CM e downstaging.

É importante ressaltar que apenas uma pequena parte dos pacientes selecionados para TxH pelo CMB excedeu o CM (8,6%), existindo forte correlação entre os dois critérios.

Analisando os grupos formados pelos exames de imagem pré-operatórios, confirmou-se a hipótese de que o grupo CMB apresenta maior número de nódulos na biópsia, quando comparado ao CM. Essa significativa diferença se dá pela presença dos nódulos menores que 2 cm, que não são contabilizados no momento da indicação do TxH, mas são identificados no estudo anatomopatológico do fígado explantado.

Aplicando os CMB e CM ao resultado do anatomopatológico dos fígados explantados, obteve-se a formação de outros três grupos, somando-se aos dois primeiros o grupo fora de critério (Tabela 3), que corresponde aos 47 pacientes ou 11,3% da casuística que não preencheram nenhum dos dois critérios de alocação e, portanto, configuram o percentual de falha no sistema de alocação brasileiro. Outros estudos apresentaram percentual de erro que variou entre 18 e 40%^{1,4,10}.

Não houve diferença em relação à sobrevida quando comparados os grupos de CMB e CM. Os pacientes transplantados de acordo com o CMB tiveram sobrevida de 72,6% em cinco anos, comparável aos dados divulgados pelos principais serviços do mundo¹⁴. Levando em consideração apenas aqueles que excederam o CM, a sobrevida cai para 58,1%, mas sem significância estatística. A queda na sobrevida provavelmente está associada ao maior número de nódulos identificados no grupo CMB. Diversos estudos de fatores de risco para mortalidade pós-TxH por HCC apontam para múltiplos nódulos como um critério de pior prognóstico^{2,16,10}.

Não houve diferença estatística tanto na invasão vascular como na sobrevida, quando comparados os grupos de pacientes submetidos ou não ao downstaging, que tiveram, respectivamente, 71,9% e 71,5% de sobrevida em cinco anos (Figura 1). Este resultado confirma os dados amplamente divulgados na literatura^{3,7,13,17}.

A ocorrência de recidiva mostrou-se associada com o tamanho do maior nódulo, tanto medido pelos exames de imagem pré-operatórios ($p = 0,005$) como pelo anatomopatológico do fígado explantado ($p < 0,001$). Pacientes com nódulos maiores apresentaram maior taxa de recidiva. O número de nódulos maiores que 2 cm identificados na BX também esteve associado com a recorrência do HCC após TxH ($p < 0,028$).

CONCLUSÃO

O CMB aumentou em 8,6% as indicações de TxH e apresentou índices de sobrevida semelhantes ao CM.

REFERÊNCIAS

- Adler M, De Pauw F, Vereerstraeten P, Fancello A, Lerut J, Starkel P, et al. Outcome of patients with hepatocellular carcinoma listed for liver transplantation within the Eurotransplant allocation system. *Liver Transplant.* 2008;14(4):526–33.
- Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, Chien CS. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus. A prospective study of 22 707 men in Taiwan. *Lancet.* 1981;2(8256):1129–33.
- Bhoori S, Sposito C, Germini A, Coppa J, Mazzaferro V. The challenges of liver transplantation for hepatocellular carcinoma on cirrhosis. *Transpl Int.* 2010 Jul;23(7):712–22.
- Bonadio I, Colle I, Geerts A, Smeets P, Berardi G, Praet M, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma comparing the Milan, UCSF, and Asan criteria: long-term follow-up of a Western single institutional experience. *Clin Transplant.* 2015 May;29(5):425–33.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Portaria GM n 1160 de 29 de maio de 2006. Diário Oficial da União n 103, Brasília, 31 de maio de 2006. Brasil: Secretaria de Assistência à Saúde. Ministério da Saúde.; 2006.
- Chaib E, Massad E, Varone BB, Bordini AL, Galvão FHF, Crescenzi A, et al. The Impact of the Introduction of MELD on the Dynamics of the Liver Transplantation Waiting List in São Paulo, Brazil. *J Transplant.* 2014 Jan;2014:219789.
- Colecchia A, Schiumerini R, Cucchetti A, Cescon M, Taddia M, Marasco G, et al. Prognostic factors for hepatocellular carcinoma recurrence. *World J Gastroenterol.* 2014;20(20):5935–50.
- Del Gaudio M, Ercolani G, Ravaioli M, Cescon M, Lauro A, Vivarelli M, et al. Liver transplantation for recurrent hepatocellular carcinoma on cirrhosis after liver resection: University of Bologna experience. *Am J Transplant.* 2008;8(6):1177–85.
- DuBay D, Sandroussi C, Sandhu L, Cleary S, Guba M, Cattral MS, et al. Liver transplantation for advanced hepatocellular carcinoma using poor tumor differentiation on biopsy as an exclusion criterion. *Ann Surg.* 2011;253(1):166–72.
- Duffy JP, Vardanian A, Benjamin E, Watson M, Farmer DG, Ghobrial RM, et al. Liver Transplantation Criteria For Hepatocellular Carcinoma Should Be Expanded. *Ann Surg.* 2007;246(3):502–11.
- Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer.* 2010;127(12):2893–917.
- Freitas ACT, Shiguihara RS, Monteiro RT, Pazeto TL, Coelho JCU. Estudo comparativo em pacientes cirróticos portadores e não portadores de carcinoma hepatocelular submetidos ao transplante hepático: análise do meld, do tempo em lista de espera e da sobrevida. *ABCD, arq. bras. cir. dig. [Internet].* 2016 Mar [cited 2016 Oct 28]; 29(1): 21-25
- Gordon-Weeks AN, Snaithe A, Petrinic T, Friend PJ, Burls A, Silva MA. Systematic review of outcome of downstaging hepatocellular cancer before liver transplantation in patients outside the Milan criteria. *Br J Surg.* 2011 Sep;98(9):1201–8.
- Guerrero-Misas M, Rodríguez-Perálvarez M, De la Mata M. Strategies to improve outcome of patients with hepatocellular carcinoma receiving a liver transplantation. *World J Hepatol.* 2015 Apr 8;7(4):649.
- Ioannou GN, Perkins JD, Carithers RL. Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: Impact of the MELD Allocation System and Predictors of Survival. *Gastroenterology.* 2008;134(5):1342–51.
- Kew MC. Epidemiology of chronic hepatitis B virus infection, hepatocellular carcinoma, and hepatitis B virus-induced hepatocellular carcinoma. *Pathol Biol (Paris).* 2010;58(4):273–7.
- Lewandowski RJ, Kulik LM, Riaz A, Senthilnathan S, Mulcahy MF, Ryu RK, et al. A comparative analysis of transarterial downstaging for hepatocellular carcinoma: chemoembolization versus radioembolization. *Am J Transplant.* 2009 Aug;9(8):1920–8.
- Marsh JW, Dvorchik I, Iwatsuki S. Liver transplantation in the treatment of hepatocellular carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 1998 Apr 8;5(1):24–8.
- Mazzaferro V, Bhoori S, Sposito C, Bongini M, Langer M, Miceli R, et al. Milan criteria in liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an evidence-based analysis of 15 years of experience. *Liver Transpl.* 2011;17 Suppl 2:S44–57.
- Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol. Elsevier Ltd;* 2009;10(1):35–43.
- Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med.* 1996;334(11):693–9.
- Nacif LS, Andraus W, Martino RB, Santos VR, Pinheiro RS, Haddad LBP et al. Adoption of MELD score increases the number of liver transplant. *ABCD, arq. bras. cir. dig. [Internet].* 2014 Sep [cited 2016 Oct 28]; 27(3): 201-203.
- Roayaie K, Feng S. Allocation policy for hepatocellular carcinoma in the MELD era: Room for improvement? *Liver Transplant.* 2007;13(11 SUPPL 2).
- Salvalaggio P, Afonso RC, Pereira LA, Ferraz-Neto B-H. The MELD system and liver transplant waiting-list mortality in developing countries: lessons learned from São Paulo, Brazil. *Einstein (Sao Paulo).* 2012;10(3):278–85.
- Schlansky B, Chen Y, Scott DL, Austin D, Naugler WE. Waiting time predicts survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma: A cohort study in the unos registry. *Liver Transpl.* 2014;
- Todo S, Furukawa H. Living Donor Liver Transplantation for Adult Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Ann Surg.* 2004;240(3):451–61.
- Toso C, Trotter J, Wei A, Bigam DL, Shah S, Lancaster J, et al. Total tumor volume predicts risk of recurrence following liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl.* 2008;14(8):1107–15.
- Ulahannan S V, Duffy AG, McNeel TS, Kish JK, Dickie L a, Rahma OE, et al. Earlier presentation and application of curative treatments in hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2014;1227:1–30.
- Veras FJO, Coelho GR, Feitosa-Neto BA, Cerqueira JBG, Garcia RCFG, Garcia JHP. Combined liver-kidney transplantation: experience at a brazilian university hospital. *ABCD, arq. bras. cir. dig. [Internet].* 2014 Mar [cited 2016 Oct 28]; 27(1): 53-55
- Yao FY, Bass NM, Nikolai B, Davern TJ, Kerlan R, Wu V, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: analysis of survival according to the intention-to-treat principle and dropout from the waiting list. *Liver Transpl.* 2002;8(10):873–83.