



TRANSPLANTE HEPÁTICO POR CARCINOMA HEPATOCELULAR: O IMPACTO DOS NÍVEIS DE AFP

Palavras-Chave: TRANSPLANTE HEPÁTICO, CARCINOMA HEPATOCELULAR, ALFAFETOPROTEÍNA

Autora:

BEATRIZ CIPRIANO RIBAS [FCM-UNICAMP]

Prof.^a Dr.^a ELAINE CRISTINA DE ATAIDE (orientadora) [FCM - UNICAMP]

INTRODUÇÃO:

O carcinoma hepatocelular (CHC) corresponde a 90% das neoplasias primárias de fígado e possui diversos fatores de risco como hepatite crônica B (VHB) e C (VHC), hepatopatias derivadas de bebidas alcoólicas, esteatose hepática não alcóolica e aflatoxinas^{1;2}. O CHC é bastante agressivo, sendo a quarta causa de morte associado ao câncer no mundo³. O principal tratamento para essa malignidade é o transplante hepático^{1;4}, contudo a escassez de órgãos e o risco de recidiva tumoral dificultam sua eficácia.

Os critérios de Milão (1996) estabelecem atualmente a seleção padrão de pacientes com CHC para o transplante hepático^{8;9}. Todavia, estudos recentes publicados nas últimas décadas criticam esse critério, considerando-o restritivo e devido à falta de índice biológico tumoral^{7;8;10}.

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^{7;11}. O estudo deste modelo alocou os pacientes em grupos por meio de um sistema de pontuação (0 a 9 pontos) que atribuía valores a: maior diâmetro tumoral (0, 1 ou 4 pontos), número de nódulos de CHC (0 ou 2 pontos) e níveis de AFP pré-transplante hepático (0, 2 ou 3 pontos).

Níveis elevados de AFP no pré-operatório de transplante hepático foram correlacionados a menor taxa de sobrevida, a maior recidiva tumoral^{8;14} e tumores pouco diferenciados⁴. Ademais, pesquisadores relacionaram valores desse marcador com invasão vascular, trazendo informações adicionais sobre o comportamento da malignidade^{11;15;16}. Diante dos resultados promissores, o modelo de AFP francês foi analisado em pesquisas multicêntricas, o que ratificou sua grande capacidade de diferenciar pacientes com bons e maus prognósticos.

Perante aos índices de mortalidade das neoplasias primárias e a escassez de órgãos para transplante, torna-se importante ampliar e otimizar o transplante hepático para pacientes com CHC.

O objetivo deste estudo foi avaliar se há correlação entre os valores de AFP e a recidiva tumoral e sobrevida na coorte de pacientes submetidos a transplante hepático no Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (HC-UNICAMP).

METODOLOGIA:

Neste estudo observacional foi realizada a análise retrospectiva de prontuários de pacientes e de base de dados do Grupo de Transplantes de Fígado HC-UNICAMP. Este trabalho possui aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa (CAAE 36539420.2.0000.5404).

Os critérios de inclusão foram: idade maior ou igual a 18 anos; pacientes submetidos a transplante de fígado, no HC-UNICAMP no período de 01 de janeiro de 2008 a 31 de dezembro de 2019; diagnóstico de CHC confirmado pelo anatomopatológico, que apresentaram coleta adequado de níveis de AFP no pré-operatório.

Os dados coletados foram: sexo, idade em que paciente foi submetido ao transplante, hepatopatia de base do fígado cirrótico, data de entrada em lista de transplante, MELD no dia do transplante, data do transplante, tempo de espera na lista de transplante, *dowstanging*, quimioembolização, valor de AFP antes do transplante, maior valor de AFP antes do transplante, tamanho do maior nódulo na imagem, número de nódulos na imagem, localização do nódulo na imagem (segmento), tamanho do maior nódulo no exame do anatomopatológico (AP), número de nódulos no AP, localização do(s) nódulo(s) no AP, presença de invasão microvascular no AP, presença de invasão macrovascular no AP, presença de recidiva, óbito e causa do óbito, tempo de recidiva.

Critérios de exclusão foram: ausência de dados relacionados ao exame anatomopatológico do explante e à presença ou não de recidiva tumoral.

Foram avaliados neste estudo 214 pacientes submetidos a transplante ortotópico de fígado (TOF) no HC-UNICAMP.

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.

O perfil da amostra do estudo foi descrito por meio de tabelas de frequência absoluta (n) e relativa (%) das variáveis categóricas e estatísticas descritivas das variáveis numéricas com apresentação de valores mínimo e 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 identificar fatores que discriminam o padrão-ouro positivo 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 será de 5%.

RESULTADOS E DISCUSSÃO:

A coorte final foi de 214 sujeitos, sendo 162 (75,7%) do sexo masculino e 52 (24,3%) do sexo feminino. A idade no momento da listagem variou de 34 a 77 anos, sendo a mediana de 61 anos. A etiologia de base do fígado cirrótico com CHC mais frequente foi hepatite por vírus C (VHC) como mostra a *Figura 1*, afetando 141 indivíduos, seguida por álcool (33) criptogênica (17), hepatite por vírus B – VHB (12) e outros - NASH, hemocromatose, hepatite autoimune, deficiência de alfa-1-tripsina (11).

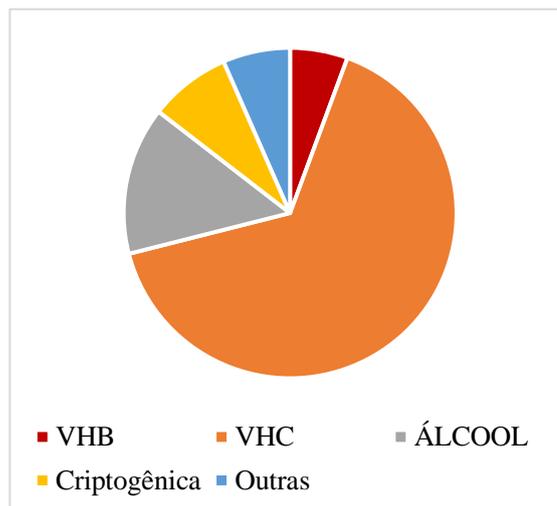


Figura 1: doença de base do fígado cirrótico

O tempo de espera na lista para transplante variou de zero a 96,4 meses e a mediana foi de 6 meses.

Os valores de MELD pré-transplante variaram de 6 a 45 e a mediana de 13. Na coorte estudada, 71 pacientes (33,1%) foram submetidos à quimioembolização e 21 pacientes (9,8%) a *downstaging*.

Variável	n	%
Sexo		
Masculino	162	75,7
Feminino	52	24,3
Downstaging		
Sim	21	9,8
Não	193	90,2
Quimioembolização		
Sim	71	33,2
Não	143	66,8
Invasão macrovascular		
Sim	24	11,2
Não	190	88,8
Invasão microvascular		
Sim	49	22,9
Não	165	77,1
Óbito		
Sim	106	49,5
Não	108	50,5
Recidiva		
Sim	18	8,4
Não	196	91,6

O nível sérico de AFP antes do transplante variou de 0,83 a 23.900,00ng/ml, sendo a mediana, de 10,91 ng/ml. Já o maior valor de AFP antes do transplante variou de 1,56 a 60.500,00 ng/ml, sendo e a mediana de 20,91 ng/ml.

Nos exames de imagem pré-transplante, o número de nódulos variou de 1 a 6 nódulos e a mediana foi de 1,00 nódulo. A mediana do tamanho do maior nódulo foi de 3 cm, variando de 0,5 a 7,00 cm. O segmento hepático mais acometido foi o VIII, seguido do V, IV e VI. A mediana foi de 1 segmento (1 a 4 segmentos).

Na análise do exame anatomopatológico do explante, o número de nódulos variou de zero a 23 nódulos, a mediana foi de 2,85 nódulos. Já o tamanho do maior nódulo variou de inexistente a 14 cm, com mediana de 3,0 cm. Havia invasão macroscópica em 24 amostras (11,2%) e microscópica em 49 amostras (22,9%).

Houve recidiva de CHC em 18 dos pacientes analisados, correspondendo a 8,4% da coorte estudada. Já haviam falecido até a data final desta análise 105 pacientes. As causas de óbitos constatadas foram infecciosa (35 indivíduos), metabólica (33 indivíduos), outras (20 indivíduos), neoplasia (10 indivíduos) e cardiovascular (7 indivíduos).

Tabela 1: características da coorte

As variáveis que se correlacionam com a recidiva de doença foram: nível de AFP antes do transplante, com mediana de 7,60 ng/ml (3,40 ng/ml – 23.900,00 ng/ml), com $p = 0,0043$; número de nódulos no explante, com mediana de 3 nódulos (1 nódulo - 10 nódulos), com $p = 0,0208$; invasão microvascular, que foi verificada em 8 pacientes (44,4%) dos 18

(100%) os quais tiveram recidiva, com $p = 0,0371$; presença de invasão macroscópica ($n=5$; 27,8%) no explante, com $p = 0,0384$.

Quanto ao tempo de sobrevida, as variáveis que apresentaram significância estatística foram: idade ($p=0.0051$); número de nódulos ($p=0.0417$); número de segmentos acometidos no exame de imagem pré TOF ($p=0.0064$); tamanho do nódulo no explante ($p=0.0083$). A sobrevida média foi de: 64,9% em 6 meses; 60,2% em 1 ano; 47,7% em 5 anos.

Na população de nosso estudo a idade, sexo, etiologia da hepatopatia foram condizentes com a literatura.

Em nosso estudo, assim como na população estudada por Notarpaolo et al., a maior proporção da etiologia da hepatopatia de base foi por hepatite por vírus C (VHC).

Os fatores com impacto na sobrevida nesta população foram idade, número de nódulos no exame de imagem pré-transplante, número de segmentos acometidos no explante e tamanho do maior nódulo no anátomo patológico.

As variáveis associadas com a recidiva tumoral em nossa coorte foram nível de AFP antes do transplante, número de nódulos no explante, invasão microvascular e presença de invasão macroscópica no explante.

Nosso estudo também apresentou, assim como na literatura, valores maiores em média do escore *AFP Model* para pacientes com recidiva (0.92 ± 1.13 vs 1.72 ± 1.23 ; $p = 0.0036$). Além disso, pacientes com recidiva também apresentaram maiores percentuais de risco alto ($p = 0,0151$) em relação aos pacientes sem recidiva.

Não houve correlação estatisticamente significativa entre óbito e valores de AFP, assim como o tempo de sobrevida. Não foi possível estabelecer um modelo de predição de recidiva em nosso estudo devido à baixa frequência de casos na coorte estudada.

CONCLUSÕES:

Nossos resultados foram semelhantes aos obtidos nos estudos que avaliaram *The AFP Model* em suas populações (francês, latino e italiano), apesar da baixa frequência de casos de recidiva.

Considerando a necessidade cada vez maior de órgãos e a importância que se tem conhecido de incluir características biológicas evolutivas do tumor na seleção de pacientes com menor risco de recidiva de CHC, um modelo que inclua a AFP como marcador tumoral de agressividade, além de tamanho e quantidade de nódulos, seria benéfico a fim de melhorar a acurácia de seleção dos pacientes contemplados com o tratamento e, conseqüentemente, seu prognóstico.

BIBLIOGRAFIA

- ¹ EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. **J Hepatol**, v. 69, n. 1, p. 182-236, Jul 2018. ISSN 0168-8278.
- ² YANG, J. D. et al. A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, v. 16, n. 10, p. 589-604,

2019-08-22 2019. ISSN 1759-5053/1759-5053. Disponível em: <
<https://www.nature.com/articles/s41575-019-0186-y#citeas>>.

3 VILLANUEVA, A. Hepatocellular Carcinoma. **N Engl J Med**, v. 380, n. 15, p. 1450-1462, Apr 11 2019. ISSN 0028-4793.

4 BOTEON, Y. L. et al. Evaluation of Recurrence Predictors and Survival Probability After Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: Analysis From a Single Center. **Transplant Proc**, v. 48, n. 6, p. 2087-93, Jul-Aug 2016. ISSN 0041-1345. Disponível em: <
<http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2016.02.063>>.

5 COELHO, G. H. D. F.; BONELLA, A. E. Doação de órgãos e tecidos humanos: a transplantação na Espanha e no Brasil. **Revista Bioética**, v. 27, p. 419-429, 2019. ISSN 1983-8042. Disponível em: <
http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1983-80422019000300419&nrm=iso>.

6 ABTO. **Dados de 2020 do Registro Brasileiro de Transplantes (RBT)**. <https://site.abto.org.br/publicacoes/rbt/>. Acessado em 23 de março de 2020.

7 NOTARPAOLO, A. 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**, v. 66, n. 3, p. 552-559, Mar 2017. ISSN 0168-8278.

8 PINERO, F. et al. Results of Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma in a Multicenter Latin American Cohort Study. **Ann Hepatol**, v. 17, n. 2, p. 256-267, Mar 1 2018. ISSN 1665-2681 (Print) 1665-2681.

9 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)**, v. 13, n. 2, p. 46-50, Feb 2019. ISSN 2046-2484 (Print) 2046-2484.

10 HALAZUN, K. J. 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**, v. 268, n. 4, p. 690-699, Oct 2018. ISSN 0003-4932.

11 DUVOUX, C. et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a model including alpha-fetoprotein improves the performance of Milan criteria. **Gastroenterology**, v. 143, n. 4, p. 986-94.e3; quiz e14-5, Oct 2012. ISSN 0016-5085. Disponível em: <
<http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2012.05.052>>.

12 MAZZAFERRO, V. et al. Metroticket 2.0 Model for Analysis of Competing Risks of Death After Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. **Gastroenterology**, v. 154, n. 1, p. 128-139, Jan 2018. ISSN 0016-5085.

13 MEHTA, N. et al. Validation of a Risk Estimation of Tumor Recurrence After Transplant (RETREAT) Score for Hepatocellular Carcinoma Recurrence After Liver Transplant. **JAMA Oncol**, v. 3, n. 4, p. 493-500, Apr 1 2017. ISSN 2374-2437 (Print) 2374-2437.

14 PINERO, F. et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: evaluation of the alpha-fetoprotein model in a multicenter cohort from Latin America. **Liver Int**, v. 36, n. 11, p. 1657-1667, Nov 2016. ISSN 1478-3223.

15 POMMERGAARD, H. C. et al. Vascular invasion and survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a study from the European Liver Transplant Registry. **HPB (Oxford)**, v. 20, n. 8, p. 768-775, Aug 2018. ISSN 1365-182x.

16 POMMERGAARD, H.C. et al. Serologic and molecular biomarkers for recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation: A systematic review and meta-analysis. **Transplant Rev (Orlando)**, v. 30, n. 3, p. 171-7, Jul 2016. ISSN 0955-470x.