

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Cirúrgicas

Marcio Fernandes Chedid

**ALCOOLIZAÇÃO E EMBOLIZAÇÃO ARTERIAL COMO TERAPIAS-
PONTE AO TRANSPLANTE HEPÁTICO NO TRATAMENTO DO
HEPATOCARCINOMA RELACIONADO AO VÍRUS DA HEPATITE C**

Tese apresentada ao Programa
de Pós-Graduação em Medicina:
Ciências Cirúrgicas para obtenção
do Título de Doutor em Medicina:
Cirurgia

Orientador: Prof. Dr. Cleber Dario Pinto Kruehl

2017

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Cirúrgicas

Marcio Fernandes Chedid

**ALCOOLIZAÇÃO E EMBOLIZAÇÃO ARTERIAL COMO TERAPIAS-
PONTE AO TRANSPLANTE HEPÁTICO NO TRATAMENTO DO
HEPATOCARCINOMA RELACIONADO AO VÍRUS DA HEPATITE C**

Orientador: Prof. Dr. Cleber Dario Pinto Kruehl

2017

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Cirúrgicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e aprovada em Nível de Doutorado no dia 13 de Fevereiro de 2017 por Banca Examinadora constituída por:

Prof. Dr. Angelo Alves de Mattos (UFCSPA)

Prof. Dr. Sérgio Gabriel de Barros (UFRGS)

Prof. Dr. Paulo Roberto Reichert (UPF)

Prof. Dr. Richard Ricachenevsky Gurski (UFRGS)

CIP - Catalogação na Publicação

Chedid, Marcio Fernandes

ALCOOLIZAÇÃO E EMBOLIZAÇÃO ARTERIAL COMO TERAPIAS-PONTE AO TRANSPLANTE HEPÁTICO NO TRATAMENTO DO HEPATOCARCINOMA RELACIONADO AO VÍRUS DA HEPATITE C / Marcio Fernandes Chedid. -- 2017.

94 f.

Orientador: Cleber Dario Pinto Kruel.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Cirúrgicas, Porto Alegre, BR-RS, 2017.

1. Carcinoma hepatocelular. 2. Hepatocarcinoma. 3. Alcoolização tumoral. 4. Embolização arterial. 5. Transplante de fígado. I. Kruel, Cleber Dario Pinto, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

DEDICATÓRIA

Aos meus pais Aljamir e Maria Bernadete, que sempre lutaram incansavelmente para transmitir a mim e ao meu irmão Roberto todos os valores éticos e morais e que nos deram todo o apoio para que pudéssemos estudar e investir em nossas profissões.

Aos colegas Cirurgiões da Equipe de Cirurgia Hepatobiliar e Transplantes de Fígado do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Dr. Aljamir D. Chedid, Dr. Ian Leipnitz, Prof. Dr. Cleber Rosito Pinto Kruel, Dr. Tomaz Grezzana Filho e Prof. Dr. Cleber Dario Pinto Kruel, e a todos os demais integrantes do Programa de Transplante Hepático Adulto do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, cuja casuística deu origem a esta Tese de Doutorado.

Aos pacientes e às suas famílias, cuja doença e sofrimento são o motivo maior do nosso trabalho na prática cirúrgica e na pesquisa clínica.

AGRADECIMENTOS

Aos meu pai Dr. Aljamir D. Chedid, Mestre e exímio cirurgião e amigo incondicional.

À minha mãe Dra. Maria Bernadete F. Chedid, exemplo de ternura, amizade, bondade pessoal e competência profissional como médica.

Ao meu irmão Roberto, artista talentoso, professor de música e amigo incondicional.

Ao meu orientador, Professor Dr. Cleber Dario Pinto Krueel, que sempre acreditou no meu potencial como cirurgião e pesquisador clínico em cirurgia.

Ao Professor Dr. Jorge L. Antoniazzi, que me acolheu em sua equipe durante a minha residência em Cirurgia Geral e Oncológica, possibilitando que eu me tornasse cirurgião.

Aos colegas na Equipe de Cirurgia Hepatobiliar e de Transplantes de Fígado do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Dr. Tomaz Grezzana Filho, Dr. Aljamir D. Chedid, Dr. Cleber Rosito Pinto Krueel, Dr. Ian Leipnitz e Dra. Ariane Backes, que me receberam de braços abertos na equipe no meu retorno ao Brasil, chegando dos meus quase três anos de *Clinical Fellowship na Mayo Clinic, Rochester, Minnesota (USA)*, e aceitaram o desafio de me auxiliar no recomeço das cirurgias de transplantes de pâncreas no Hospital de Clínicas de Porto Alegre e no Estado do Rio Grande do Sul.

Ao Prof. Dr. Cleber Rosito Pinto Krueel pela ajuda no trabalho científico que gerou esta tese.

Ao Professor Dr. Roberto C. Manfro, Chefe da Unidade de Transplantes de Rim e Pâncreas do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, que tornou possível o reinício dos transplantes de pâncreas no Estado do Rio Grande do Sul, e a toda sua equipe, em especial aos nefrologistas Drs. Rosangela Montenegro, Riad Hadi e Adriana Ribeiro.

Ao Dr. Marcelo de Abreu Pinto, pela dedicada e crítica revisão técnica e gramatical artigo de revisão da literatura desta tese.

Aos meus grandes amigos, Dr. Roger K. Moreira, Dr. Marcio L. Griebeler, Dra. Michelle Biehl, Dr. Andrew J. Bentall, Dr. Roberto Fischer, Dr. Eduardo S. Ferraz e a todos aqueles que têm me dado apoio nesta trajetória profissional e pessoal.

“Aquele que trabalha com as mãos é um artesão.

Aquele que trabalha com a mente, um cientista.

Aquele que trabalha com o coração, um artista.

Porém, aquele que ao mesmo tempo trabalha
com as mãos, a mente e o coração, é um CIRURGIÃO”

LISTA DE ABREVIATURAS

ALC – Alcoolização Percutânea

ARF - Ablação por Radiofrequência

CHC - Carcinoma Hepatocelular

EA - Embolização Arterial

MELD - *Model for End-Stage Liver Disease*

PVA - Álcool Polivinílico (PVA)

QEA - Quimioembolização Arterial

RAE - Radioembolização

TXH – Transplante hepático

VHC – Vírus da Hepatite C

SUMÁRIO

Introdução	10
Referências da Introdução	13
Artigo de Revisão da Literatura	15
Referências da Revisão	43
Objetivos	47
Artigo Original em Português	48
Artigo Original em Inglês	67
Artigo Original em Inglês no Formato Publicado	84
Demais Publicações Científicas como Aluno de Doutorado	91

INTRODUÇÃO

A hepatite crônica pelo vírus da hepatite C (VHC) é endêmica no Estado do Rio Grande do Sul, com cerca de 13,3 casos por 100.000 habitantes. Porto Alegre é uma capital com alta prevalência de pacientes com infecção pelo VHC, sendo essa prevalência de 34,3 casos por 100.000 habitantes (1 caso notificado a cada 2.915 pessoas) (1). Dentre as complicações da doença crônica pelo VHC estão a cirrose hepática e também o carcinoma hepatocelular (CHC) (2).

Nos seus estágios avançados e metastáticos, o CHC é uma doença universalmente letal. No entanto, quando detectado precocemente, o CHC pode ser tratado através de ressecção hepática ou de transplante hepático (TXH). Em pacientes com hepatopatia crônica, o risco de óbito pós-operatório após ressecções hepáticas é elevado, sendo o risco da ressecção muitas vezes proibitivo.

O TXH consagrou-se como modalidade terapêutica de resgate para pacientes portadores de doença hepática terminal, tendo com sobrevida em um ano superior a 80% em centros de referência, incluindo o Hospital de Clínicas de Porto Alegre (3-6). A progressiva melhora de resultados conferiu credibilidade a essa modalidade terapêutica junto à comunidade científica mundial.

Para a realização do TXH para o CHC no Brasil e em muitos países, é necessário que sejam respeitados os Critérios de Milão, derivados de um estudo publicado por Mazzaferro e colaboradores em 1996 (7). Os Critérios de Milão pressupõem presença de CHC único com diâmetro máximo de 5 cm. Em caso de mais de um CHC (limite de até três CHCs), o maior dos nódulos não ultrapasse 3 cm em seu

maior diâmetro. Além disso, os Critérios de Milão pressupõem ausência de metástases e de invasão vascular.

Outro limitador para realização do TXH é a disponibilidade de doadores. Os pacientes com CHC são listados e, enquanto aguardam a disponibilidade de um doador, o que ocorre em média em sete meses na instituição dos autores deste estudo (6), terapias ablativas são necessárias para frear o crescimento tumoral. Dentre as terapias ablativas, destacam-se a quimioembolização arterial percutânea (QEA), a ablação por radiofrequência (ARF), a embolização arterial (EA) e também a alcoolização percutânea (ALC).

A QEA é geralmente o tratamento de escolha para CHCs localizados profundamente no parênquima hepático. Na QEA, a artéria femoral do paciente é puncionada e um cateter é introduzido no sistema arterial do paciente. O médico radiologista intervencionista localiza a artéria que supre o tumor (CHC), a cânula com microcateter, e injeta partículas de álcool polivinílico (PVA) ou microesferas contendo quimioterápico (8).

A ARF é geralmente o método ablativo de escolha para tumores superficiais no parênquima hepático. Na ARF, agulhas são acopladas em uma máquina que gera ondas de radiofrequência. Sob orientação tomográfica ou ecográfica, essas agulhas são introduzidas no abdome do paciente geralmente por via percutânea, sendo direcionadas até que circundem a periferia do nódulo tumoral. Gera-se um campo e o CHC é submetido a essa terapia com ondas de radiofrequência.

A EA é uma modalidade alternativa quando não há disponibilidade da QEA. A EA é realizada de modo análogo à QEA. A única diferença é que as partículas de PVA

(ou microesferas) não contêm quimioterápico. Diferentemente da QEA, em que o tumor sofre isquemia e necrose por ser privado do seu suprimento de oxigênio por oclusão do vaso arterial que o nutre e não por ação do quimioterápico da partícula, na EA o único mecanismo de ablação tumoral é a indução de isquemia e necrose tumorais.

A ALC é um método alternativo à ARF para o tratamento de lesões tumorais superficialmente no parênquima hepático. Na ALC, analogamente à ARF, há o agulhamento da região junto ao tumor sob orientação de método de imagem (tomografia abdominal ou US abdominal). Álcool 96° GL é injetado no nódulo tumoral. Geralmente, nódulos de até 3 cm são submetidos à ALC.

A QEA e a ARF são geralmente os métodos de escolha para o tratamento de controle local dos CHCs. No entanto, há até alguns anos, o Hospital de Clínicas de Porto Alegre, hospital da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), não dispunha da QEA. Assim, a EA (e não a QEA) era o método de embolização utilizada no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Da mesma forma, sendo a ARF não disponível no Hospital de Clínicas de Porto Alegre para pacientes do Sistema Único de Saúde (SUS) do Brasil até os dias atuais, a ALC tem sido o método de escolha para o controle de lesões tumorais superficiais de até 3 cm.

REFERÊNCIAS DA INTRODUÇÃO

1. http://proweb.procempa.com.br/pmpa/prefpoa/cgvs/usu_doc/boletim_epidemiologico_58_final.pdf
2. Carrilho FJ, Kikuchi L, Branco F, Goncalves CS, Mattos AA; Brazilian HCC Study Group. Clinical and epidemiological aspects of hepatocellular carcinoma in Brazil. *Clinics (Sao Paulo)*. 2010;65:1285-90.
3. Agopian VG, Petrowsky H, Kaldas FM, et al. The evolution of liver transplantation during 3 decades: analysis of 5347 consecutive liver transplants at a single center. *Ann Surg*. 2013; 258: 409-21.
4. Tector AJ, Mangus RS, Chestovich P, et al. Use of extended criteria livers decreases wait time for liver transplantation without adversely impacting posttransplant survival. *Ann Surg*. 2006; 244: 439-50.
5. Chedid MF, Rosen CB, Nyberg SL, Heimbach JK. Excellent long-term patient and graft survival are possible with appropriate use of livers from deceased septuagenarian and octogenarian donors. *HPB (Oxford)*. 2014;16:852-8.
6. Chedid MF, Scaffaro LA, Chedid AD, et al. Transarterial Embolization and Percutaneous Ethanol Injection as an Effective Bridge Therapy before Liver Transplantation for Hepatitis C-Related Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterol Res Pract*. 2016;2016:9420274.

7. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, Montalto F, Ammatuna M, Morabito A, Gennari L. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med.* 1996;334:693-9.
8. Scaffaro LA, Krueel CD, Stella SF, et al. Transarterial Embolization for Hepatocellular Carcinoma: A Comparison between Nonspherical PVA and Microspheres. *Biomed Res Int.* 2015;2015:435120.

ARTIGO DE REVISÃO

Carcinoma Hepatocelular: Diagnóstico e Tratamento Cirúrgico

RESUMO – Racional: O carcinoma hepatocelular é uma neoplasia maligna agressiva com elevada morbidade e mortalidade. **Objetivo:** Revisão da literatura sobre o diagnóstico e o manejo do carcinoma hepatocelular nos vários estágios da doença. **Método:** Revisão da literatura utilizando a base Medline/PubMed e literatura adicional. **Resultados:** O carcinoma hepatocelular é geralmente complicação da cirrose hepática. As hepatites virais crônicas B e C também são fatores de risco para o surgimento do carcinoma hepatocelular. Quando associado à cirrose hepática, o carcinoma hepatocelular geralmente surge a partir da evolução de um nódulo regenerativo hepatocitário que sofre degeneração maligna. O diagnóstico é efetuado através de tomografia computadorizada de abdome com contraste endovenoso (efeito *wash in* e *wash out*), e a ressonância magnética pode auxiliar nos casos que não possam ser definidos pela tomografia computadorizada. O único tratamento potencialmente curativo para o carcinoma hepatocelular é a ressecção do tumor, seja ela realizada através de hepatectomia parcial ou de transplante. Infelizmente, apenas cerca de 15% dos carcinomas hepatocelulares são passíveis de tratamento cirúrgico. Pacientes portadores de cirrose hepática estágio Child B e C não devem ser submetidos à ressecção hepática parcial. Para esses pacientes, as opções terapêuticas curativas restringem-se ao transplante de fígado, desde que selecionáveis para esse procedimento, o que na maioria dos países dá-se através dos Critérios de Milão (lesão única com até 5 cm de diâmetro ou até três lesões de até 3 cm de diâmetro). A sobrevida em 5 anos para pacientes transplantados para o carcinoma hepatocelular pode alcançar 70%. **Conclusão:** Quando diagnosticado em seus estágios iniciais, o carcinoma hepatocelular é potencialmente curável. O conhecimento das estratégias de

diagnóstico e tratamento do carcinoma hepatocelular a fim propiciam sua identificação precoce e a indicação de tratamento apropriado. **DESCRITORES:** Carcinoma hepatocelular, Diagnóstico, Ressecção hepática, Transplante hepático

ABREVIATURAS:

ALC – Alcoolização Percutânea

ARF - Ablação por Radiofrequência

CHC - Carcinoma Hepatocelular

EA - Embolização Arterial

EUA – Estados Unidos da América

MELD - Model for End-Stage Liver Disease

PVA - Álcool Polivinílico (PVA)

QEA - Quimioembolização Arterial

RAE - Radioembolização

TXH – Transplante hepático

VHC – Vírus da Hepatite C

ABSTRACT – Introduction: Hepatocellular carcinoma is an aggressive malignant tumor with high lethality. **Aim:** A literature review on diagnosis and management of hepatocellular carcinoma was performed. **Methods:** Literature review utilizing databases Medline/PubMed. **Results:** Hepatocellular carcinoma is a common complication of hepatic cirrhosis. Chronic viral hepatitis B and C also constitute as risk factors for development of hepatocellular carcinoma. In patients with cirrhosis, hepatocellular carcinoma usually develops from a malignant transformation of a dysplastic regenerative nodule. Diagnosis is confirmed through computed tomography scan with intravenous contrast (*wash in and wash out effect*), and magnetic resonance may be helpful in some instances. Curative treatment for hepatocellular carcinoma may be performed through partial liver resection or liver transplantation. Only 15% of all hepatocellular carcinomas are localized and amenable to operative treatment. Patients with Child C liver cirrhosis are not amenable to partial liver resections. The only curative treatment for hepatocellular carcinomas in patients with Child B or C cirrhosis is liver transplantation. In most countries, only patients with hepatocellular carcinoma under Milan Criteria (single tumor with up to 5 cm diameter or up to three nodules with a maximum diameter of 3 cm) are considered candidates for liver transplant. Five-year survival following liver transplantation for hepatocellular carcinoma may reach 70%. **Conclusion:** Hepatocellular carcinoma is a potentially curable neoplasm if discovered in its initial stages. Clinicians and surgeons should be familiar with strategies for early diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma as a way to decrease mortality associated with this malignant neoplasm. **HEADINGS:** Hepatocellular carcinoma, diagnosis, liver resection, liver transplantation

INTRODUÇÃO

O carcinoma hepatocelular (CHC), hepatocarcinoma ou hepatoma é responsável por mais de 90% das neoplasias malignas hepáticas primárias (1). O CHC é a sexta doença maligna mais comumente diagnosticada no mundo e tem apresentado importante aumento de sua incidência, tornando-se a terceira causa mais comum de mortalidade relacionada a câncer (2).

ETIOLOGIA

A cirrose hepática é definida como fibrose hepática associada à regeneração nodular (1). Cirrose hepática geralmente afeta todo o fígado, sendo caracterizada pela formação de nódulos de hepatócitos envoltos por fibrose difusa. É o estágio final, difuso e teoricamente irreversível da fibrose hepática avançada, que leva à perda da arquitetura normal do órgão. Alguns nódulos regenerativos podem passar a apresentar displasia, tornando-se então nódulos displásicos. Alguns nódulos displásicos podem sofrer transformação neoplásica, gerando-se o CHC.

Nos países ocidentais incluindo o Brasil, 70-80% dos casos de CHC estão associados à cirrose secundária à infecção crônica pelo vírus C (principalmente) ou pelo vírus B (3). O álcool também é um importante fator predisponente à cirrose hepática e ao CHC. Em quase todos os casos de CHC associado à presença do HBV, há integração do genoma do HBV ao DNA do hepatócito (1). Além disso, há pacientes com sorologia negativa para vírus B e com presença do HBV no tumor (4).

Sobretudo em pacientes obesos, a esteatohepatite não alcoólica é fator de risco para a cirrose hepática e o CHC. Outros fatores de risco para o surgimento do CHC são as aflatoxinas e as doenças metabólicas hepáticas, tais como a hemocromatose, a glicogenose tipo I, a deficiência de alfa-1-antitripsina, a doença de Wilson e as porfirias.

Raramente, o CHC pode ocorrer sem que haja fatores de risco reconhecidos (4). O CHC do tipo fibrolamelar, por exemplo, na maioria das vezes não tem relação com cirrose ou doença hepática viral prévia (4).

ASPECTOS PATOLÓGICOS E HISTOLÓGICOS DO CARCINOMA HEPATOCELULAR

O CHC pode se apresentar como tumor unifocal, multifocal ou difusamente infiltrativo (1). Todos os padrões do CHC demonstram amplo potencial de invasão vascular.

Quando associado à cirrose hepática, o CHC geralmente surge a partir da evolução de um nódulo regenerativo hepatocitário que sofre degeneração displásica. Há estímulo à angiogênese, e o nódulo recebe neovascularização arterial.

O tempo médio de duplicação tumoral do CHC é de cerca de 200 dias (5). Esse tempo pode diminuir com o aumento do tumor. Até alcançar o tamanho de 2 a 3 cm, o CHC geralmente é bem diferenciado, encapsulado e tem baixo potencial de invasão de vasos sanguíneos. Próximo a atingir 5 cm de diâmetro, o nódulo começa a perder diferenciação e passa a apresentar invasão vascular microscópica (6-7), e adquirindo a capacidade de gerar metástases.

HISTÓRIA NATURAL DO CARCINOMA HEPATOCELULAR

De um modo geral, a minoria dos casos de CHCs é passível de intervenção cirúrgica potencialmente curativa no momento do diagnóstico. Quando não é realizada intervenção sobre o tumor, o CHC costuma crescer progressivamente ou gerar metástases intra e extra-hepáticas (1). Nesses casos, a morte costuma ocorrer no tempo médio de 10 meses, causada por caquexia secundária ao tumor, hemorragia de varizes esofágicas ou gástricas em pacientes portadores de cirrose hepática, ou, mais raramente, por ruptura do tumor com hemoperitônio (1).

RASTREAMENTO E DIAGNÓSTICO DO CARCINOMA HEPATOCELULAR

Pacientes com fatores de risco para o CHC devem ser submetidos rastreamento periódico do CHC. O custo-efetividade do rastreamento do CHC em pacientes com hepatopatia foi amplamente demonstrado (7). Além disso, alguns estudos sugerem que o rastreamento do CHC possa conferir um aumento de sobrevida para pacientes com cirrose hepática (7).

A US não envolve uso de radiações ionizantes, sendo amplamente disponível. Sua sensibilidade varia de 60 a 80%, possuindo especificidade superior a 90% em pacientes portadores de cirrose hepática (8). Por isso, a US é o método de escolha para rastreamento de CHC em pacientes com cirrose hepática, devendo ser realizada a cada seis meses (7).

O diagnóstico definitivo do CHC é efetuado através de TC com contraste endovenoso e/ou ressonância magnética (RM). Na TC e na RM de abdome com a utilização de contraste endovenoso, o CHC geralmente recebe importante realce na

fase arterial, tornando-se hiperdenso (em inglês, *wash in*). Nas fases portal e tardia, o CHC geralmente sofre rápida atenuação (em inglês, *wash out*), e tornando-se hipodenso em relação ao restante do parênquima hepático.

A TC com multidetectores mostra sensibilidade de 68% e especificidade de 93% comparados ao exame anatomopatológico (9). A RM apresenta resultados similares, com sensibilidade de 81% e especificidade de 85% (9), podendo ser maior quando contrastes hepatoespecíficos são utilizados.

A *American Association for the Study of Liver Diseases* (AASLD) recomenda que, no contexto de nódulo hepático em paciente portador de hepatite B ou cirrose:

A) Nódulos menores que 1 cm identificados por ultrassonografia (US) devem ser acompanhados em intervalos de 3 meses. Não havendo evidência de crescimento em dois anos, considera-se como nódulo regenerativo, e segue-se com US a cada 6 meses;

B) Nódulos maiores que 1 cm devem ser avaliados por estudo dinâmico contrastado - TC ou RM, no intuito de identificar características típicas de CHC, como impregnação marcada nas fases arteriais com lavagem do meio de contraste em fase venosa;

B1) Se as características típicas forem identificadas, não há necessidade de métodos adicionais e está estabelecido o diagnóstico de CHC;

B2) caso não haja as características típicas ao estudo dinâmico, pode ser considerada a realização de um segundo estudo dinâmico ou mesmo de biópsia.

Embora haja um pequeno risco de haver disseminação tumoral no trajeto percutâneo da agulha (risco que varia de 1 a 3%) (8) e também risco de hemoperitônio secundário à punção, a biópsia percutânea do CHC deve ser realizada em todos os

casos em que o diagnóstico não possa ser definido através dos exames de imagem. Quando há o diagnóstico de CHC, a realização de TC de tórax é recomendada como exame adicional de estadiamento (8). A ocorrência de metástases extra-hepáticas contraindica ressecção hepática e TXH (4).

ESTADIAMENTO DO CARCINOMA HEPATOCELULAR

O estadiamento pré-operatório do CHC é fundamental para o delineamento do plano terapêutico. Dentre os sistemas de estadiamento para o CHC, destacam-se o proposto pela *Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC)* (tabela 1) (10) e o estadiamento proposto pela *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* (tabela 2) (11). O BCLC é o estadiamento preferido para acessar o prognóstico e escolher tratamento, sendo o AJCC utilizado após a análise patológica do espécime cirúrgico (8).

TABELA 1. ESTADIAMENTO PELA BARCELONA CLINIC LIVER CANCER (BCLC)

<p>ESTÁGIO BASTANTE INICIAL (O) – CHC único < 2 cm, Child A, PS 0.</p> <p>ESTÁGIO INICIAL (A) – CHC único ou até 3 CHCs menores que 3 cm, Child A-B, PS 0.</p> <p>ESTÁGIO INTERMEDIÁRIO (B) – CHC grande e/ou multinodular, Child A-B, PS 0.</p> <p>ESTÁGIO AVANÇADO (C) – Invasão portal, Doença extra-hepática, Child A-B, PS 1-2.</p> <p>ESTÁGIO TERMINAL (D) – Child-Pugh C, PS 3-4.</p>
--

TABELA 2. ESTADIAMENTO TNM

T – TUMOR			
Tx Tumor primário não pode ser localizado.			
T0 Não há evidência de tumor primário.			
T1 Tumor único sem invasão vascular.			
T2 Tumor único com invasão vascular ou tumores múltiplos, todos com diâmetro inferior a 5 cm.			
T3a Tumores múltiplos maiores que 5 cm.			
T3b Tumor único ou tumores múltiplos com invasão de ramo maior da veia porta ou de ramo maior das veias hepáticas.			
T4 Tumor (es) com invasão direta de órgãos adjacentes, excluindo-se a vesícula biliar ou o peritônio visceral.			
N - LINFONODOS REGIONAIS			
NX Linfonodos regionais não podem ser avaliados.			
N0 Sem metástases em linfonodos regionais.			
N1 Metástases em linfonodos regionais.			
M - METÁSTASES À DISTÂNCIA			
M0 Ausência de metástases à distância.			
M1 Com metástases à distância.			
ESTADIAMENTO AGRUPADO			
Estádio	T	N	M
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
IIIA	T3a	N0	M0
IIIB	T3b	N0	M0
IIIC	T4	N0	M0
IVA	Qualquer T	N1	M0
IVB	Qualquer T	Qualquer N	M1

TRATAMENTO

Os tratamentos com maior potencial curativo para o CHC são a ressecção hepática e o transplante hepático. As terapias ablativas [ablação por radiofrequência (ARF), ablação por micro-ondas e alcoolização tumoral percutânea (ALC)] têm um pequeno potencial para cura de CHCs com tamanho inferior a 2 cm (estágio BCLC 0) (7). Porém, as terapias ablativas são mais comumente utilizadas em pacientes em que a ressecção hepática e o TXH são contraindicados por alto risco cirúrgico devido à idade elevada ou à presença de comorbidades clínicas.

As indicações para ressecção cirúrgica ou para TXH no CHC levam em conta fatores como o tamanho do tumor, o número de tumores, o grau de hepatopatia e também a experiência do cirurgião com ressecções hepáticas em pacientes com

cirrose hepática. A disponibilidade regional de doadores de órgãos também é um fator a ser considerados na decisão entre hepatectomia parcial ou listagem para TXH.

O fígado cirrótico tem prejuízo de função e de capacidade de regeneração. O risco de insuficiência hepática pós-ressecções está aumentado nessa população de pacientes (12). Em pacientes com cirrose hepática, faz-se necessária avaliação do grau de comprometimento da função hepática. Essa avaliação pode ser efetuada através da classificação de Child-Pugh (tabela 3) e também da avaliação isolada de seus componentes (albumina sérica, bilirrubina sérica, INR, ascite e encefalopatia). A estimativa quanto à presença de hipertensão porta também é fundamental na decisão da terapêutica empregada em pacientes com CHC.

A volumetria hepática por TC é fundamental, devendo ser realizada rotineiramente nos pacientes nos quais se cogita a ressecção do CHC através de hepatectomia parcial (12). A volumetria pode ser dispensada em pacientes com CHC de pequeno tamanho e localização periférica no parênquima hepático candidatos à ressecção hepática em cunha ou subsegmentectomia hepática. Quando disponível, o teste de depuração do verde de indocianina, estabelece que pacientes cirróticos cujo valor de depuração do verde de indocianina for de até 14% em 15 minutos a infusão geralmente toleram ressecções hepáticas maiores (12).

As possibilidades terapêuticas (ressecção, TXH ou opção por tratamento não cirúrgico para o CHC) devem ser discutidas com o paciente e seus familiares. A vontade do paciente de submeter-se a um ou outro procedimento sempre deve ser respeitada.

Pacientes com CHC e sem cirrose hepática são geralmente candidatos a ressecções hepáticas parciais. Por outro lado, presença de varizes de esôfago ou outros sinais de hipertensão porta tais como ascite e plaquetopenia importante ($<100.000/\text{mm}^3$) geralmente contraindicam a realização de hepatectomia parcial. Portanto, pacientes com cirrose Child B ou Child C são potenciais candidatos a TXH, desde que selecionáveis através dos Critérios de Milão (lesão única com até 5 cm ou até três lesões todas inferiores a 3 cm de diâmetro).

TABELA 3. CLASSIFICAÇÃO DE CHILD-PUGH DO GRAU DE HEPATOPATIA

Critério	1 ponto	2 pontos	3 pontos
Bilirrubina total (mg/dl)	<2	2-3	>3
Albumina (mg/dl)	>3,5	2,8-3,5	<2,8
TP (s) / INR	1-3 / <1,7	4-6 / 1,7-2,3	>6 / >2,3
Ascite	Nenhuma	Leve	Moderada ou Grave
Encefalopatia hepática	Nenhuma	Grau I-II (ou suprimida com medicação)	Grau III-IV (ou refratária)
Child A: Cirrose hepática e Escore total de 1 a 6 Child B: Cirrose hepática e Escore total de 7 a 9 Child C: Cirrose hepática e Escore total de 10 a 15			

Antes de proceder ao tratamento com intenção curativa, seja este ressecção hepática parcial ou TXH, a extensão do envolvimento hepático e vascular pelo tumor deve ser avaliada. A análise da invasão vascular e/ou trombo tumoral em ramos da veia cava inferior, das veias supra-hepáticas ou da veia porta é efetuada através de TC de abdome (preferencialmente com realização de angiotomografia concomitante) e/ou

ressonância magnética. Invasão macrovascular de ramos da veia porta ou das veias hepáticas geralmente uma contraindicação a ressecção hepática e o TXH (8).

Avaliação pré-operatória clínica e laboratorial para cirurgia de grande porte deve ser realizada. Além disso, para que seja submetido à ressecção hepática parcial, é necessário que o paciente apresente um Status de Performance igual a zero ou 1 pela escala do *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) (tabela 4).

TABELA 4. Escala de Performance ECOG

0	Completamente ativo; capaz de realizar todas as suas atividades sem restrição.
1	Restrição a atividades físicas rigorosas; é capaz de trabalhos leves e de natureza sedentária.
2	Capaz de realizar todos os autocuidados, mas incapaz de realizar qualquer atividade de trabalho; em pé aproximadamente 50% das horas em que o paciente está acordado.
3	Capaz de realizar somente autocuidados limitados, confinado ao leito ou cadeira mais de 50% das horas em que o paciente está acordado.
4	Completamente incapaz de realizar autocuidados básico, totalmente confinado ao leito ou à cadeira.

RESSECÇÃO HEPÁTICA PARCIAL

Após a avaliação da extensão do tumor, das condições clínicas do paciente, e da reserva funcional hepática, a presença de hipertensão porta deve ser avaliada. A estimativa da pressão portal é realizada idealmente através da medida do gradiente de pressão portal, a qual não deve passar de 10 mmHg. Constituem-se métodos indiretos da medida da pressão portal a avaliação de presença de varizes esofágicas por endoscopia ou mesmo de varizes em outros locais do sistema porta por TC de abdome. A contagem sérica de plaquetas é outro método de avaliação do grau de hipertensão portal. Quando diminuídas, especialmente se abaixo de 100.000/mm³, geralmente indicam hipertensão porta grave. A presença de hipertensão porta,

detectada através de quaisquer dos métodos acima, constitui-se em contraindicação à realização de hepatectomia parcial (12).

Citterio e cols. recentemente avaliaram os resultados de ressecção hepática parcial no tratamento do CHC em 543 pacientes (13). Os fatores de risco mais importantes associados à descompensação hepática foram respectivamente: hipertensão porta, extensão da ressecção hepática e escore MELD superior a 9. Os autores demonstraram que pacientes sem hipertensão portal e sendo submetidos a ressecções hepáticas menores (retirada de até dois segmentos hepáticos) (14) são considerados pacientes de baixo risco para descompensação da função hepática, com risco de óbito inferior a 5% (13).

Venkat e cols. recentemente avaliaram um total de 2.097 pacientes submetidos à ressecção de CHC. A plaquetopenia com contagem inferior a $100.000/\text{mm}^3$ revelou-se no fator prognóstico adverso mais importante, conferindo risco de mortalidade quatro vezes superior em análise multivariada (15). Plaquetopenia com contagem entre 100.000 e $150.000/\text{mm}^3$ também foi fator prognóstico adverso estando associada a mortalidade de 1,8 vezes quando comparada a pacientes com contagem de plaquetas normal (superior a $150.000/\text{mm}^3$) (15).

A qualidade do parênquima remanescente é um fator fundamental a ser considerado (16). A reserva funcional hepática e a capacidade de regeneração do parênquima preservado (após a cirurgia) são determinantes principais do risco de insuficiência hepática após a ressecção hepática parcial (16). A insuficiência hepática pós-ressecção caracteriza-se por hiperbilirrubinemia prolongada, encefalopatia e coagulopatia (16).

Em pacientes com remanescente normal, a quantidade mínima de parênquima que deve ser mantido após a hepatectomia varia entre 20 e 40 % do volume total do fígado presente antes da ressecção hepática (Figura 1A). Além da cirrose hepática, outros fatores contribuem para piora da qualidade do fígado remanescente. São essas, idade avançada, esteatose hepática, hepatite viral crônica mesmo sem cirrose, quimioterapia prévia com oxaliplatina ou irinotecano e hemorragia transoperatória (16).

TABELA 5. Critérios de Ressecabilidade para CHC

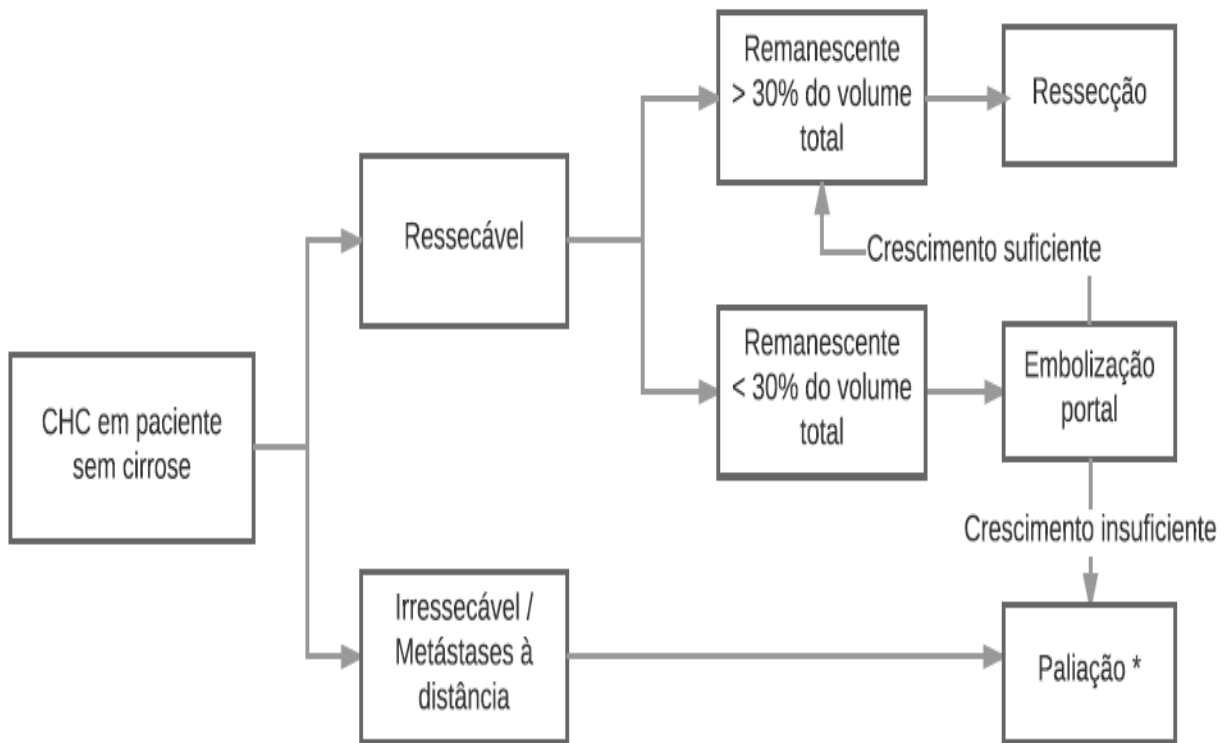
<ul style="list-style-type: none">• Ausência de metástases à distância• Child A*• Ausência de hipertensão portal• Número de plaquetas acima de 100.000/mm³;• Em paciente com cirrose hepática, um mínimo de 50% de parênquima hepático a ser mantido após ressecção, verificado através de medida volumétrica do fígado por TC de abdome• MELD \leq 11• Status de performance de Karnofsky \geq 70 (ECOG 0 ou 1).
--

*Raramente, são operados pacientes Child B, desde que com CHCs de pequeno tamanho e com as demais condições acima preenchidas.

Em pacientes Child A e com cirrose hepática inicial que forem considerados candidatos a hepatectomia parcial, no mínimo 50% do volume hepático inicial devem ser preservados (16) (Figura 1B). Pacientes com cirrose geralmente não são candidatos a hepatectomia parcial maior. Pacientes Child A sem hipertensão portal, especialmente os que apresentam CHCs pequenos podem ser candidatos a hepatectomias parciais, desde que sejam realizadas através de ressecções hepáticas menores, preferencialmente ressecções segmentares ou subsegmentares (tabela 5) (13). A margem cirúrgica de ressecção ideal para o CHC é de 2 cm.

Devido ao risco elevado de insuficiência hepática e óbito, pacientes Child C não devem ser submetidos a ressecções hepáticas parciais. Para estes, as opções terapêuticas com intenção curativa restringem-se apenas ao TXH, quando selecionáveis através dos critérios de Milão (Figura 1C).

FIGURA 1A. Algoritmo sugerido de tratamento sugerido para CHC em paciente sem cirrose hepática



* Ablação por radiofrequência como estratégia preferencial de palição para CHC único menor que 3 cm

FIGURA 1B. Algoritmo sugerido de tratamento sugerido para CHC em paciente com cirrose Child A sem hipertensão porta

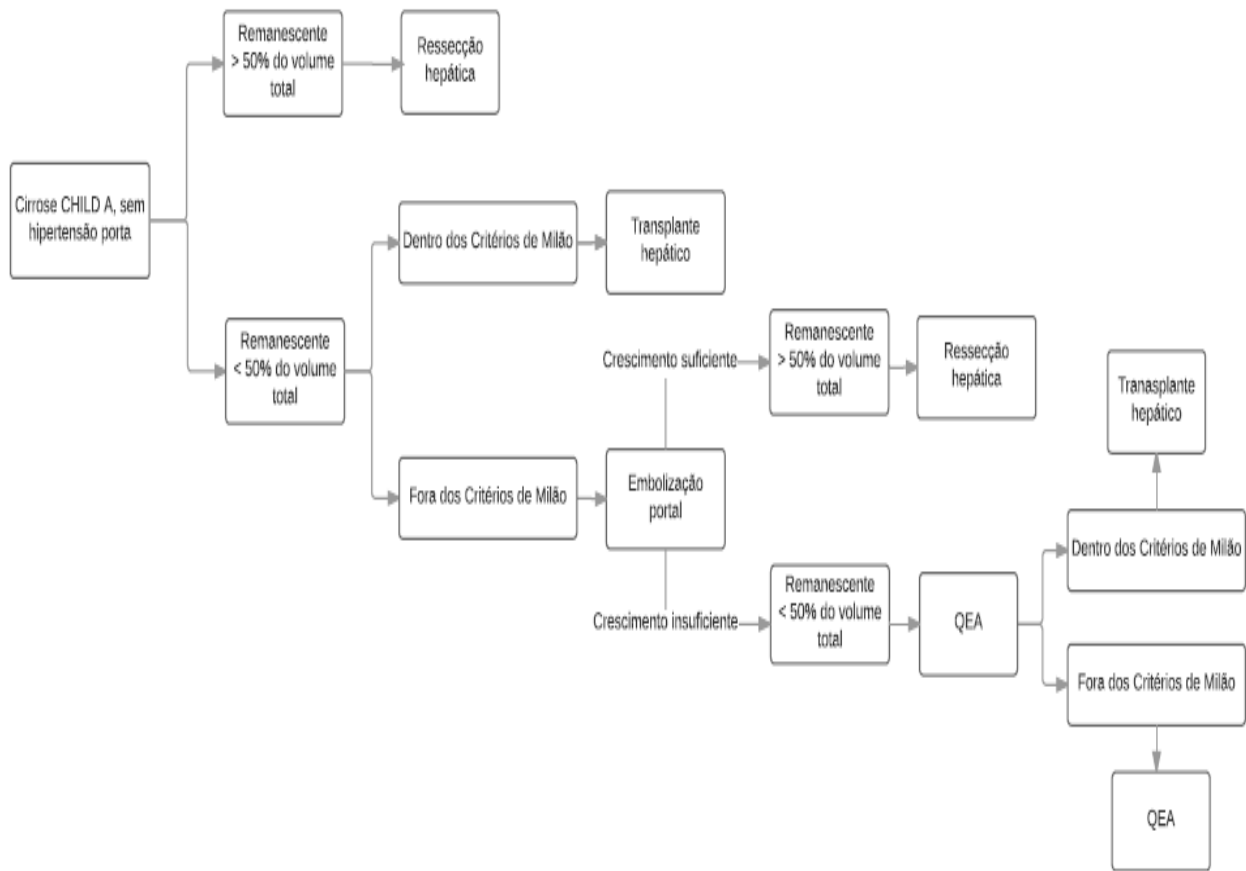
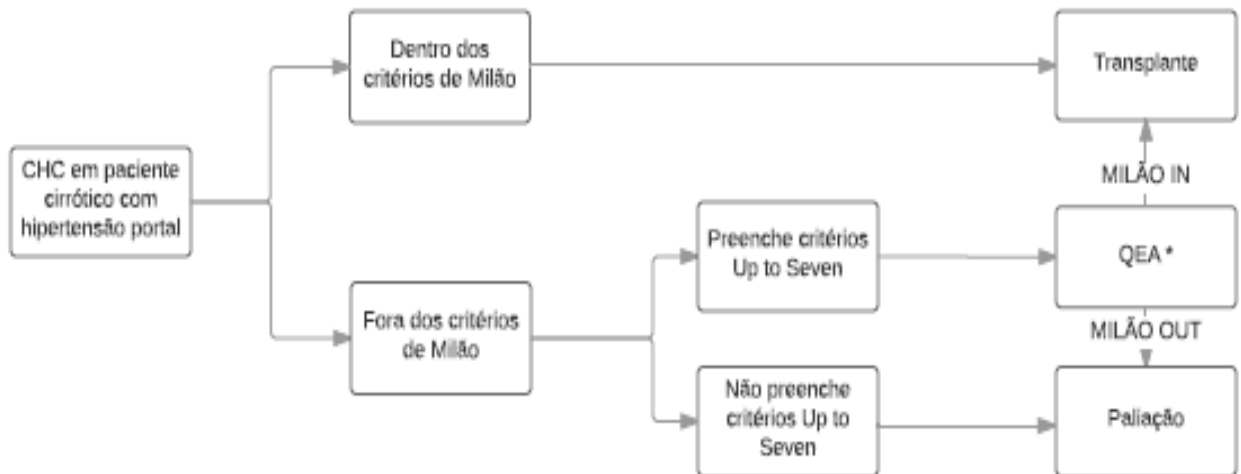


FIGURA 1C. Algoritmo sugerido de tratamento sugerido para CHC em paciente com cirrose e com hipertensão porta



* Pacientes com cirrose Child C não devem ser submetidos à QEA

MANEJO EM CASOS EM QUE FÍGADO REMANESCENTE É ESTIMADO COMO INSUFICIENTE

Quando a volumetria por TC sugere que o remanescente é insuficiente, em pacientes sem cirrose ou com cirrose estágio Child A e sem hipertensão portal, pode-se optar por embolização do ramo principal da veia porta do mesmo lado do tumor para promover o crescimento do lobo hepático contralateral (remanescente hepático).

A qualidade do remanescente também deve ser avaliada. Em muitos casos, a TC e/ou a RM podem ser suficientes para avaliar a qualidade do parênquima hepático não acometido pelo tumor. Em casos de que se planejam ressecções hepáticas maiores, a biópsia percutânea do lobo contralateral pode ser de grande valia.

O procedimento denominado ALPPS (*Associating Liver Partition and Portal Vein Ligation for Staged Hepatectomy*) é outra opção em pacientes com CHC de grande tamanho e cujo remanescente de fígado estimado é de pequeno tamanho. Nesse procedimento, o paciente é submetido à laparotomia, ligadura do ramo da veia porta do mesmo lado do tumor e secção (hepatotomia) da área a ser ressecada contendo o tumor (17). O paciente é fechado, sendo reoperado em um intervalo que pode variar de uma a quatro semanas (a depender da avaliação do crescimento do remanescente), quando a porção de parênquima contendo o tumor é removida. O ALPPS propicia maior hipertrofia do remanescente hepático do que a embolização radiológica percutânea isolada, sendo mais comumente empregado em pacientes com metástases hepáticas de câncer colorretal (12).

ADJUVÂNCIA PÓS- HEPATECTOMIA PARCIAL

Em pacientes com hepatites virais B e/ou C, o tratamento da hepatite viral seguindo a hepatectomia parcial deve ser considerado. Os novos regimes de fármacos antivirais (ex. sofosbuvir, simeprevir, daclatasvir) alcançam eficácia superior a 90% no tratamento da hepatite C (18).

A indicação do uso do inibidor da tirosina quinase, sorafenib, no tratamento do CHC em estágios avançados está bem definida (19). No entanto, sua utilização na adjuvância pós-hepatectomia parcial para o CHC é controversa. Um ensaio clínico randomizado comparando o sorafenib ao placebo envolvendo 1114 pacientes em adjuvância pós-hepatectomia parcial ou ablação do CHC foi recentemente concluído (20). Dos 1114 pacientes incluídos nesse estudo, 900 receberam tratamento cirúrgico para o CHC. Esse estudo não revelou diferença de sobrevida entre o grupo de pacientes recebendo sorafenib e o grupo controle.

A recorrência do CHC nos cinco anos subsequentes à ressecção cirúrgica através de hepatectomia parcial é superior a 70%. Porém, uma meta-análise de um total de 108 pacientes incluídos em três ensaios clínicos randomizados envolvendo epirrubicina intra-arterial hepática seguido de quimioterapia endovenosa demonstrou ser a quimioterapia um tratamento pouco efetivo no tratamento pós-ressecção do CHC (21).

Uma meta-análise recente avaliou resultado de dois ensaios clínicos randomizados e três estudos caso-controle avaliando os efeitos da utilização de I-131 lipiodol transarterial (via artéria hepática) para quimioembolização arterial (QEA) (22). Um total de 334 pacientes foi incluído. Esse estudo detectou um benefício importante e

estatisticamente significativo para os pacientes que receberam I-131 lipiodol em relação ao grupo-controle (22). No entanto, essa droga não foi aprovada pelo FDA, não estando disponível para uso nos Estados Unidos da América (EUA) e em grande parte dos países.

HEPATOCARCINOMA: SELEÇÃO DE PACIENTES PARA TXH

Pacientes cirróticos com hepatopatia crônica em estágio avançado são selecionáveis para TXH. Os pacientes com cirrose hepática e CHC e que não sejam portadores de metástases à distância e nem metástases linfonodais locais poderão ser candidatos a TXH. Dentre esses pacientes, aqueles com CHC único com até 5 cm ou até três CHCs de no máximo 3 cm cada (Critérios de Milão) podem ser listados para TXH (23).

Os resultados do TXH são piores para pacientes que não preenchem os Critérios de Milão. Por isso, no Brasil não está autorizada a listagem para TXH de pacientes cuja doença tumoral por CHC esteja fora desses critérios. Outro fato que torna mais restrita a seleção de pacientes para o TXH é a escassez de órgãos para TXH, já que, em alguns estados do Brasil, incluindo o estado de São Paulo, o tempo de espera por um fígado pode ultrapassar um ano (24).

A restrição de TXH para tumores maiores de 5 cm baseia-se no fato de que, com 5 cm, a maioria dos tumores já demonstra invasão vascular microscópica, o que, de modo geral, lhes confere um pior prognóstico após TXH (23).

A maioria dos pacientes cuja soma do tamanho do maior tumor com o número total de tumores não ultrapassar sete (critério *up-to-seven*) podem ser submetidos a

tratamento neoadjuvante por embolização arterial (EA) ou QEA para controle e diminuição da massa tumoral. Um grupo similar de pacientes que pode ser submetido à EA ou QEA com objetivo de diminuir a doença tumoral são grande parte dos pacientes com CHC ultrapassando os Critérios de Milão, mas ainda compreendidos nos Critérios da Universidade da Califórnia em São Francisco (UCSF) (1 tumor \leq 6,5 cm, até 3 tumores sendo o maior \leq 4,5 cm, e soma dos diâmetros de todos os tumores \leq 8 cm). Se a doença tumoral responder bem ao tratamento neoadjuvante e for reduzida de modo a se enquadrar dentro dos Critérios de Milão (*downstaging*), esses pacientes poderão ser listados para TXH.

No Brasil, desde julho de 2006, a priorização para TXH dos pacientes listados para TXH obedece aos critérios de gravidade do escore MELD. Esse escore foi desenvolvido em 2002 na Mayo Clinic, em Rochester (MN), EUA, constituindo-se em equação matemática logarítmica que estima o risco de morte nos 90 dias subsequentes (25). Essa equação utiliza-se de valores séricos de INR, bilirrubina total e creatinina. São prontamente disponíveis na Internet calculadoras de Escore MELD.

ESCORE MELD = 3,78[Ln* bilirrubina sérica (mg/dL)] + 11,2[Ln* INR] + 9,57[Ln* creatinina sérica (mg/dL)] + 6,43 Observação: * Ln: Logaritmo natural

Muitos pacientes portadores de CHC dentro dos Critérios de Milão e listados para TXH não apresentam um grau de cirrose muito avançado, apresentando escores MELD pouco elevados. Apesar de seu grau de hepatopatia não ser suficiente para conferi-los um escore MELD calculado elevado, a sua doença neoplásica lhes confere

risco de morte devido à disseminação tumoral. Assim, no Brasil e em diversos países incluindo os EUA, pacientes com CHC listados para TXH dentro dos Critérios de Milão recebem pontos artificiais, denominados no Brasil critérios especiais (26). No Brasil, um Escore MELD de 20 é atribuído a pacientes com CHC de no mínimo 2 cm no momento da listagem. Três meses após a listagem, o seu Escore MELD atribuído passa a ser igual a 24. Decorridos mais três meses (seis meses após a listagem), o Escore MELD atribuído passa a ser 29, estacionando nesse valor até o momento do transplante (ou de retirada do paciente de lista de TXH por progressão tumoral ou óbito).

MANEJO DO TUMOR EM PACIENTES LISTADOS PARA TXH

A espera pelo TXH é variável de acordo com o país e com a instituição. Diferentes centros empregam tratamentos para controlar o crescimento do CHC de acordo com o tempo de espera estimado para o TXH. Diversos procedimentos de radiologia invasiva, agrupados sob a denominação terapias locorregionais, podem ser empregados para controlar a doença tumoral. Dentre eles, destacam-se a QEA, a EA, a ARF e a ALC.

A) Tratamento intra-arterial: Quimioembolização (QEA) / Embolização (EA)

O tratamento intra-arterial provoca necrose isquêmica (necrose de coagulação) no tumor, fazendo com que este diminua de tamanho, diminuindo, assim, sua velocidade de crescimento. Também é utilizado para neoadjuvância em pacientes aguardando TXH e em pacientes sem critérios de seleção e/ou indicação para ressecção. É contraindicado para pacientes Child C. É o método mais indicado quando

há mais de um nódulo tumoral em um mesmo lobo hepático, por exemplo. Há duas formas de tratamento intra-arterial:

A.1) Embolização Arterial (EA): o agente embolizante (PVA ou microesferas) é injetado seletivamente na circulação tumoral por microcateterismo coaxial;

A.2) Quimioembolização Arterial (QEA): quimioterápico emulsionado com lipiodol (geralmente doxorubicina, mitomicina C e cisplatina ou combinação) é infundido seletivamente na circulação tumoral seguido da infusão dos agentes embolizantes; alternativamente, o quimioterápico pode ser infundido simultaneamente ao agente embolizante específico (*drug-eluting beads*), interagindo ionicamente ao quimioterápico.

Embora a QEA seja geralmente preferida em relação à EA, não há evidências definitivas de que a QEA proporcione um aumento de sobrevida em relação à EA. A resposta ao tratamento intra-arterial é monitorizada através de TC de abdome com contraste endovenoso. O objetivo do tratamento é que não haja mais tecido tumoral detectável no interior do nódulo tumoral. Enquanto houver tecido tumoral detectável, sessões de QEA ou EA são repetidas em intervalos de 60 a 120 dias. A QEA/EA constitui-se em excelente modalidade de controle do CHC em pacientes listados para TXH. A progressão tumoral é incomum, ocorrendo em menos de 10% dos casos, e possibilitando índices de sobrevida em cinco anos pós-transplante de cerca de 70% (27).

B) Ablação Percutânea

Há duas técnicas de ablação percutânea por punção, a ARF e a ablação química por etanol ou ácido acético:

B.1) A ablação por radiofrequência (ARF) permite uma ablação térmica da lesão tumoral, uma vez que é posicionada uma agulha – orientada por imagem – no interior do nódulo. A ARF pode ser realizada por via cirúrgica aberta ou laparoscópica. À ponta dessa agulha é acoplada a um gerador de radiofrequência, que é convertida em calor. A lesão tumoral é aquecida a elevadas temperaturas, promovendo necrose de coagulação. A ARF tem-se mostrado opção segura para esses pacientes, inclusive podendo apresentar resultados semelhantes aos obtidos com ressecção em pacientes estágio 0 e A da BCLC, com índices de sobrevida em 3 anos de semelhantes aos da ressecção (7). A ARF pode ser utilizada em pacientes com CHCs de até 5 cm, desde que não localizados próximo a grandes vasos sanguíneos ou ductos biliares maiores. A ARF pode ser utilizada como terapia pré-transplante ou mesmo como terapia paliativa

B.2) Alcoolização Percutânea (ALC):

A ALC é a infusão de álcool 96° GL através de agulha inserida no nódulo por meio de punção percutânea guiada por imagem. O álcool promove desnaturação proteica e morte celular. Trata-se de um método de baixo custo, que tem demonstrando resultados satisfatórios no controle de CHC menores que 3 cm e de localização superficial no parênquima hepático (29). A ALC é utilizada em pacientes Child A ou B. Também pode ser utilizada em pacientes Child A ou B com CHC(s) irressecável (eis). Em vez do etanol, o ácido acético pode ser empregado para tratamento percutâneo do CHC, também apresentando bons resultados, sendo comparáveis aos da ALC (30). Por serem realizados por via percutânea, ambos os métodos (injeção de etanol e injeção de ácido acético) apresentam risco de implantação tumoral no trajeto da agulha.

Recentes meta-análises encontraram benefício em sobrevida da ARF em relação à ALC. Após avaliação de 5 ensaios clínicos randomizados, Germani e colaboradores (2010) concluíram, que ARF promove maior necrose tumoral e maior sobrevida, com redução significativa na recorrência local. Entretanto, em lesões iguais ou menores que 2 cm, não houve diferenças significativas entre ARF e ALC (29).

RESULTADOS DA RESSECÇÃO HEPÁTICA VERSUS TXH PARA O CHC

Em centros de referência, o TXH para o CHC proporciona uma sobrevida em cinco anos de cerca de 70 % (27). Um estudo recente realizado no Brasil revelou uma sobrevida de cerca de 50% em cinco anos para 96 pacientes submetidos à ressecção de CHC (30). A diferença entre a sobrevida obtida por ressecção e TXH pode dever-se ao fato de que, diferentemente dos pacientes que vão a TXH, muitos pacientes (cerca de 50% no estudo acima) alocados para ressecção tem CHCs maiores do que 5 cm.²²

A opção por um ou outro tratamento leva em conta o estágio da doença, o tempo de espera estimado em lista de TXH e também a vontade do paciente e sua família. Os riscos de recidiva do CHC pós-TXH são menores que os riscos de recidiva pós-ressecção. Geralmente, a ressecção hepática é preferida para pacientes com cirrose Child A, CHCs de tamanho inferior a 3 cm, localização em segmentos anteriores do fígado e contagem de plaquetas superior a 150.000 plaquetas/mm³. Após a ressecção hepática, há riscos de recidiva da doença tumoral em fígado cirrótico. As recidivas podem ser tratadas com rerressecções ou com listagem para TXH (quando dentro dos critérios de Milão).

SEGUIMENTO PÓS-RESSECÇÃO OU TRANSPLANTE PARA O CHC

A recorrência do CHC pós-ressecção deve ser monitorada, já que há possibilidade de tratamento potencialmente curativo ou mesmo tratamento paliativo. Recorrências locais pequenas podem ser manejadas através de ressecção ou de listagem para TXH. Não há um protocolo uniforme para seguimento desses pacientes. Diferentes serviços empregam diferentes protocolos, mas há consenso que os pacientes sejam avaliados, e exames de imagem, com ou sem associação com dosagem sérica de alfafetoproteína, sejam realizados duas vezes ao ano. A TC de abdome e a ressonância magnética são os exames mais sensíveis para detecção da recorrência.

TRATAMENTO NÃO CIRÚRGICO DO CHC

O único tratamento universalmente aceito como potencialmente curativo para o CHC é a ressecção cirúrgica do tumor, seja esta efetuada através de hepatectomia parcial ou de TXH.

Em lesões irressecáveis e em pacientes que não preenchem os critérios para a utilização de tratamento curativo através de hepatectomia parcial ou de TXH, há procedimentos que podem ser utilizados com o intuito de tentar aumentar a sobrevida, freando o crescimento tumoral. Alguns desses tratamentos (EA, QEA, AFR, ALC e injeção percutânea de ácido acético) também podem ser utilizados como tratamentos neoadjuvantes (ver acima).

Em tumores com diâmetro inferior a 3 cm, a ARF pode oferecer taxas de controle da doença em 3 anos semelhantes às da ressecção hepática (7). Por isso, de

um modo geral a ARF é a terapia preferencial para o tratamento de CHCs em pacientes de idade elevada e com comorbidades que contraindiquem o tratamento cirúrgico do CHC por ressecção parcial ou TXH. Nesses casos, a ARF pode ser utilizada em combinação com outras modalidades (QEA, EA).

Outros tratamentos empregados são a terapia por micro-ondas, a radioembolização transarterial (RAE) e a crioterapia. A terapia por micro-ondas é um método similar à ARF, induzindo necrose térmica de coagulação no tumor. A terapia por micro-ondas eletromagnéticas de frequência superior a 900 kHz, e tem eficácia similar à ARF.

Na RAE, microesferas de yttrium-90, lipiodol marcado com I-131 ou rênio-188 são injetadas no nódulo tumoral por via percutânea transarterial. Tem sido documentada a segurança da RAE em pacientes com CHC e trombose portal, que se constitui em contraindicação a outras formas de terapia intra-arterial.

Na crioterapia, múltiplos probes são injetados próximo ao nódulo tumoral. A aplicação dos crioprobes é guiada por US. Gelo na temperatura de -20C, provocando citotoxicidade tumoral. Diferentemente da ablação por radiofrequência, a crioterapia pode ser empregada em tumores localizados próximos a vasos sanguíneos.

De um modo geral, o CHC é um tumor que apresenta uma alta expressão de genes de resistência à quimioterapia, incluindo a glicoproteína p e a glutathione-S-transferase. Por isso, o CHC é resistente à grande maioria dos quimioterápicos.

A terapia molecular através do inibidor de tirosina-quinase sorafenib demonstrou um aumento de sobrevida considerável (cerca de três meses) para pacientes com CHC avançado em relação ao grupo placebo (19). No intuito de aprimorar o desempenho do

tratamento paliativo do CHC, as diversas opções de tratamento podem ser utilizadas de maneira combinada.

REFERÊNCIAS DO ARTIGO DE REVISÃO

1. Kumar V, Abbas AK, d JC, editors. Robbins & Contran. Pathologic Basis of Diseases. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2014.
2. Salem R, Lewandowski RJ. Chemoembolization and radioembolization for hepatocellular carcinoma. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2013;11:604-11.
3. Carrilho FJ, Kikuchi L, Branco F, Goncalves CS, Mattos AA; Brazilian HCC Study Group. Clinical and epidemiological aspects of hepatocellular carcinoma in Brazil. *Clinics (Sao Paulo)*. 2010;65:1285-90.
4. Huguet C, Stipa F, Gavelli A. Primary hepatocelular cancer: western experience. In: Blumgart LH, editor. *Surgery of the Liver and Biliary Tract*. New York: Churchill Livingstone; 1996. Pp. 1365-1369.
5. Ebara M, Hatano R, Fukuda H, Yoshikawa M, Sugiura N, Saisho H. Natural course of small hepatocellular carcinoma with underlying cirrhosis. A study of 30 patients. *Hepatogastroenterology* 1998;45: Suppl 3:1214-20.
6. Hsu HC, Sep JC, Lin YH, et al. Prognostic histologic features of resected small hepatocellular carcinoma (HCC) in Taiwan. A comparison with resected large HCC. *Cancer* 1985;56:672-80.
7. Bruix J, Reig M, Sherman M. Evidence-Based Diagnosis, Staging, and Treatment of Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*. 2016;150:835-53.
8. Clavien PA, Lesurtel M, Bossuyt PM, et al. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report. *Lancet Oncol*. 2012;13:e11-22.

9. Colli A, Fraquelli M, Casazza G, Massironi S, Colucci A, Conte D, Duca P. Accuracy of ultrasonography, spiral CT, magnetic resonance, and alpha-fetoprotein in diagnosing hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:513-23.
10. Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 2012;379(9822):1245-55.
11. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Hepatobiliary Cancers Clinical Practice Guidelines in Oncology Version 1. 2016. Disponível em http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hepatobiliary.pdf. Acessado: 30 de dezembro de 2015.
12. Clavien PA, Petrowsky H, DeOliveira ML, Graf R. Strategies for safer liver surgery and partial liver transplantation. *N Engl J Med*. 2007;356:1545-59.
13. Citterio D, Facciorusso A, Sposito C, Rota R, Bhoori S, Mazzaferro V. Hierarchic Interaction of Factors Associated With Liver Decompensation After Resection for Hepatocellular Carcinoma. *JAMA Surg*. 2016 Jun 1.
14. Bismuth H, Chiche L. Surgery of hepatic tumors. *Prog. Liver Dis*. 11 (1993) 269e285.
15. Venkat R, Hannallah JR, Krouse RS, Maegawa FB. Preoperative thrombocytopenia and outcomes of hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *J Surg Res*. 2016;201:498-505.
16. Clavien PA, Oberkofler CE, Raptis DA, Lehmann K, Rickenbacher A, El-Badry AM. What is critical for liver surgery and partial liver transplantation: size or quality? *Hepatology*. 2010;52:715-29.

17. Alvarez FA, Ardiles V, Sanchez Claria R, Pekolj J, de Santibañes E. Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS): tips and tricks. *J Gastrointest Surg.* 2013;17:814-21.
18. Terrault NA, Zeuzem S, Di Bisceglie AM, et al. Effectiveness of Ledipasvir-Sofosbuvir Combination in Patients With Hepatitis C Virus Infection and Factors Associated of Sustained Virologic Response. *Gastroenterology.* 2016 Aug 23. pii: S0016-5085(16)34927-7.
19. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2008;359(4):378-90.
20. Bruix J, Takayama T, Mazzaferro V, et al. Adjuvant sorafenib for hepatocellular carcinoma after resection or ablation (STORM): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(13):1344-54.
21. Ono T, Yamanoi A, Nazmy El Assal O, Kohno H, Nagasue N. Adjuvant chemotherapy after resection of hepatocellular carcinoma causes deterioration of long-term prognosis in cirrhotic patients: metaanalysis of three randomized controlled trials. *Cancer.* 2001;15;91(12).
22. Hong Y, Wu LP, Ye F, Zhou YM. Adjuvant Intrahepatic Injection Iodine-131-Lipiodol Improves Prognosis of Patients with Hepatocellular Carcinoma After Resection: a Meta-Analysis. *Indian J Surg.* 2015;77(Suppl 3):1227-32.
23. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver Transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med.* 1996;334(11):693-9.

24. Salvalaggio P, Afonso RC, Pereira LA, Ferraz-Neto BH. 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.
25. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, D'Amico G, Dickson ER, Kim WR (2001). "A model to predict survival in patients with end-stage liver disease". *Hepatology*. 33 (2): 464–70.
26. http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2009/prt2600_21_10_2009.html
27. Chedid MF, Scaffaro LA, Chedid AD, et al. Transarterial Embolization and Percutaneous Ethanol Injection as an Effective Bridge Therapy before Liver Transplantation for Hepatitis C-Related Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterol Res Pract*. 2016;2016:9420274.
28. Weis S, Franke A, Berg T, Mössner J, Fleig WE, Schoppmeyer K. Percutaneous ethanol injection or percutaneous acetic acid injection for early hepatocellular carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jan 26.
29. Germani G, Pleguezuelo M, Gurusamy K, Meyer T, Isgrò G, Burroughs AK. Clinical outcomes of radiofrequency ablation, percutaneous alcohol and acetic acid injection for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *J Hepatol*. 2010; 52:380-8.
30. Lopes Fde L, Coelho FF, Kruger JA, Fonseca GM, Araujo RL, Jeismann VB, Herman P. Influence of hepatocellular carcinoma etiology in the survival after resection. *Arq Bras Cir Dig*. 2016;29(2):105-8.

OBJETIVO

Analisar os resultados de um protocolo envolvendo a embolização arterial e/ou alcoolização como terapias-ponte para o transplante hepático no tratamento do hepatocarcinoma em pacientes com hepatite viral C

ARTIGO ORIGINAL EM PORTUGUÊS

**Alcoolização e Embolização Arterial como Terapias-Ponte ao
Transplante Hepático no Tratamento do Hepatocarcinoma
Relacionado ao Vírus da Hepatite C**

RESUMO:

Introdução: Quimioembolização arterial exclusiva ou em associação com ablação por radiofrequência constitui-se em terapia-ponte efetiva antes do transplante hepático em pacientes com carcinoma hepatocelular listados para transplante. No entanto, os custos dessas modalidades terapêuticas podem limitar a sua utilização. O presente estudo foi planejado com o objetivo de avaliar os resultados de um protocolo de terapia-ponte envolvendo embolização arterial sem quimioterápico, alcoolização por injeção percutânea intratumoral de etanol ou ambas as modalidades no tratamento do hepatocarcinoma em pacientes listados para transplante hepático.

Pacientes e Métodos: Revisão retrospectiva de todos os pacientes adultos com hepatite pelo vírus C submetidos a embolização arterial e/ou alcoolização percutânea de hepatocarcinoma como terapia-ponte para o transplante hepático em nossa instituição no período de 2002 a 2012. Pacientes cujo hepatocarcinoma foi submetido a outras modalidades terapêuticas como quimioembolização tumoral ou ablação por radiofrequência foram excluídos deste estudo. O desfecho primário foi sobrevida do paciente. O desfecho secundário foi a presença de necrose completa do tumor.

Resultados: Quarenta pacientes foram incluídos, idade média 58 ± 7 anos. Foram 23 pacientes do gênero masculino, e 17 do gênero feminino. Trinta e seis (90%) do total de 40 pacientes apresentavam carcinoma hepatocelular dentro dos critérios de Milão. Necrose completa foi obtida em 19 pacientes (47.5%). Sobrevida em um, três, e cinco anos foi, respectivamente, 87.5%, 75%, and 69.4%. Análise univariada não revelou nenhuma variável como estando associada à diminuição da sobrevida dos pacientes.

Conclusão: Embolização arterial, alcoolização ou a combinação de ambas as modalidades seguidas de TXH constitui-se em estratégia efetiva de tratamento para o carcinoma hepatocelular em pacientes com hepatite C. Essa estratégia deve ser adotada quando a quimioembolização e/ou ablação por radiofrequência não estiverem disponíveis.

Palavras-Chave: Transplante de fígado; Embolização arterial; Alcoolização tumoral; Quimioembolização arterial; Ablação por radiofrequência; Fatores prognósticos

ABREVIATURAS: ALC, Alcoolização tumoral percutânea; ARF, Ablação por radiofrequência; CHC, Carcinoma hepatocelular; EA, Embolização arterial; MELD, Model for End-Stage Liver Disease; PVA, álcool polivinílico; QEA, Quimioembolização arterial; TC, Tomografia computadorizada; TXH, Transplante hepático; VHC, vírus da hepatite C

Introdução

O carcinoma hepatocelular (CHC) é o sexto câncer mais comum no Mundo, sendo a terceira causa de morte relacionada ao câncer [1]. O transplante hepático (TXH) é o tratamento de escolha para pacientes com cirrose descompensada e CHC, já que o TXH remove a doença neoplásica e também o fígado cirrótico [2]. Muitos pacientes apresentam um longo tempo em lista de espera para o TXH. Terapias para o controle do CHC têm desempenhado um papel importante, freando a progressão tumoral e possibilitando que a maioria dos pacientes listados por CHC obtenha tratamento definitivo através do TXH [3-4].

Ainda há debate sobre qual seria o tratamento ideal para controlar o CHC em pacientes listados para TXH. Há discordância acerca de se a adição de quimioterápico local à embolização arterial (EA) proveria vantagem de sobrevida sobre a EA sem quimioterápico [5]. No entanto, a quimioembolização arterial (QEA) com ou sem o uso concomitante de ablação por radiofrequência (ARF) constitui-se na estratégia mais empregada pelos centros de TXH ao redor do Mundo.

Uma vez que a QEA e a ARF não estavam disponíveis no Hospital de Clínicas de Porto Alegre por vários anos, EA e alcoolização tumoral percutânea (ALC) eram os únicos tratamentos disponíveis em nossa instituição durante um longo período. O objetivo do presente estudo é analisar os resultados de um protocolo envolvendo EA e/ou ALC como terapia-ponte para o TXH no tratamento do CHC em pacientes com infecção pelo vírus da hepatite C (VHC).

Pacientes e Métodos

Foi realizada uma análise retrospectiva de todos os pacientes adultos (idade \geq 18 anos) consecutivos que foram submetidos a TXH recebendo enxerto inteiro de doador falecido no Hospital de Clínicas de Porto Alegre entre março de 2002 e março de 2012. Todos os pacientes consecutivos que apresentavam CHC e infecção pelo VHC. Foram incluídos neste estudo. Pacientes com CHC e infecção pelo VHC, cuja doença tumoral recebeu outros tratamentos ablativos, tais como QEA e/ou ARF foram excluídos deste estudo. Pacientes cujo CHC apresentava características mistas com componente de colangiocarcinoma intra-hepático foram excluídos desta análise. Pacientes cujo CHC não havia sido diagnosticado no pré-operatório foram excluídos deste estudo.

Dados demográficos, informações sobre os procedimentos, informações sobre o TXH, e dados sobre o seguimento pós-transplante foram coletadas através de análise de prontuários. Diagnóstico de CHC foi baseado nos resultados de ecografia abdominal, tomografia computadorizada (TC) de abdome, ressonância magnética (RM) de abdome e, ocasionalmente arteriografia, e seguiram as diretrizes da Associação Européia para o Estudo do Fígado - *European Association for the Study of the Liver* (EASL) e da Associação Norte-Americana para o Estudo das Doenças do Fígado - *American Association of the Study of Liver Diseases* (AASLD) [6-7]. Biópsia percutânea do tumor foi efetuada nos raros casos em que havia incerteza diagnóstica.

A modalidade terapêutica tumoral pré-transplante para cada paciente foi decidida através de consenso entre os cirurgiões de TXH, os hepatologistas e os radiologistas intervencionistas do nosso serviço. O tratamento local foi baseado em EA

para tumores de diâmetro igual ou maior do que 2 cm. A ALC foi empregada para tumores superficiais e nos segmentos hepáticos anteriores e com diâmetro máximo de 3 cm. Todos os pacientes transplantados apresentavam CHC dentro dos critérios de Milão no momento do TXH. Pacientes que apresentavam doença tumoral mais avançada que os critérios de Milão e cuja doença respondeu a EA e esteve dentro dos critérios de Milão no momento do transplante foram incluídos nesta análise.

EA foi realizada por medico radiologista intervencionista através de punção de artéria femoral sob anestesia local e sedação. Um cateter tipo Cobra of Mikaelson 5F foi utilizado para obter cateterização seletiva e angiografia do tronco celíaco e da artéria mesentérica superior. A artéria que realizava o suprimento arterial do tumor (CHC) foi cateterizada seletivamente utilizando um microcateter de 2.8 F de diâmetro (*Progreat, Terumo*). Partículas de álcool polivinílico (PVA) ou microesferas de diâmetro igual a 100-300 micrômetros foram utilizadas como agentes embolizantes. O número de recipientes utilizados para cada paciente foi variável dependendo do tamanho e do número dos nódulos tumorais. Seguimento clínico, laboratorial e por exames de imagem foram realizados 4-6 semanas após cada sessão de EA ou ALC. A necessidade de terapias subseqüentes adicionais (EA, ALC ou ambas) foi decidida com base na vascularidade residual do (s) tumor (es). Todos os pacientes listados com CHC foram submetidos à CT ou MRI de abdome para seguimento tumoral até o transplante.

A ALC foi realizada por medico radiologista intervencionista. O paciente era sedado e uma agulha de 20 gauge foi introduzida com orientação ecográfica ou

tomográfica. Álcool 96° GL foi injetado até que o nódulo estivesse completamente preenchido pelo fluído.

Médicos patologistas dedicados ao estudo do fígado avaliaram todos os espécimes patológicos dos transplantes hepáticos, recordando as seguintes características tumorais: número de nódulos tumorais, tamanho dos nódulos, presença de necrose completa do (s) CHC (s) (presença apenas de material necrótico sem nenhuma celularidade tumoral residual). Cada nódulo tumoral foi seccionado, corado e cuidadosamente examinado visando avaliar se havia presença de invasão microvascular. Todas as lesões que apresentavam tumor viável tiveram determinação do grau do tumor (bem-diferenciado, moderadamente diferenciado ou indiferenciado). Análise imuno-histoquímica foi realizada em casos de dúvida diagnóstica.

Pacientes foram seguidos até a sua morte ou até o final do período de estudo (julho de 2015). Não houve perdas de seguimento. O desfecho primário foi sobrevida do paciente, sendo o período decorrido desde o transplante até o óbito do paciente ou até a última consulta de seguimento hospitalar. O desfecho secundário foi a presença de necrose completa no tumor, avaliada nos exames anatomopatológicos dos fígados nativos doentes retirados dos pacientes submetidos a TXH.

Variáveis contínuas foram expressas utilizando a mediana e as variações. Variáveis categóricas foram comparadas utilizando o teste do qui-quadrado, e variáveis contínuas utilizando o teste de Mann–Whitney U ou o teste T de student para amostras independentes. Para o desfecho primário, variáveis que foram estatisticamente significativas na análise univariada ($p < 0.1$) foram adicionadas para um modelo de análise multivariada para identificar preditores independentes de mortalidade. A análise

de sobrevida foi realizada através do método de Kaplan-Meier, e comparações foram realizadas utilizando o teste de log-rank. Para todas as análises, considerando o pequeno tamanho da amostra, um valor de $p < 0.1$ foi considerado estatisticamente significativo. As análises foram realizadas utilizando os programas estatísticos JMP, versão 12 (*Statistical Discovery, SAS, Cary, North Carolina, USA, 2011*) e SPSS 18.0 para Windows (*Armonk, New York, USA*).

Resultados

Um total de 49 pacientes com soropositividade para o VHC e portadores de CHC foram transplantados no Hospital de Clínicas de Porto Alegre durante o período do estudo. Dois desses 49 pacientes foram excluídos porque apresentavam tumor misto (CHC mais colangiocarcinoma). Outros dois pacientes foram excluídos porque o CHC foi achado incidental (não diagnosticado no pré-operatório). Cinco pacientes adicionais foram excluídos do estudo porque seu (s) CHC (s) foi (ram) submetido (s) a QEA e/ou ARF, tratamento (s) esse (s) recebido (s) em outra (s) instituição (ões) antes do transplante e antes de ser encaminhados ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Quarenta pacientes foram incluídos no presente estudo, sendo 23 do gênero masculino (57.5%) e 17 do gênero feminino (42.5%). A média de idade foi 58 ± 7 anos (variação, 38-71). Trinta e seis (90%) do total de 40 pacientes apresentavam CHC inicialmente dentro dos critérios de Milão. Os quatro pacientes restantes foram listados para TXH baseados no critério *up-to-seven* (soma do tamanho do maior tumor com o número total de tumores não ultrapassar sete), e foram transplantados porque seu CHC

diminuiu de tamanho após EA, tendo atingido os critérios de Milão no momento do transplante.

A mediana do escore MELD calculado no momento do transplante foi 13 (variando de 6 a 22). Foi realizada uma análise comparando os dois subgrupos de pacientes (escore MELD 15 e maior versus escore MELD abaixo de 15). Um escore MELD maior ou igual a 15 não foi associado a uma diminuição ou aumento de sobrevida pós-transplante ($p=0.135$). A mediana do tempo de espera em lista foi de aproximadamente sete meses. De acordo com os exames de imagem pré-transplante, 23 (57.5%) do total de 40 pacientes apresentavam um CHC único.

Dezenove dos 40 pacientes em estudo foram submetidos a EA com ou sem associação à ALC. Os 21 pacientes restantes tiveram seu CHC tratado apenas por procedimento (s) de ALC. O tempo médio entre a data da EA e a data do TXH foi de 205 dias, variando de 6 a 495 dias. A mediana do número de procedimentos de EA foi 1, e o máximo foi 3 procedimentos. A mediana do número de procedimento de ALC foi de 1, e o máximo foi de 7 procedimentos. Necrose completa foi identificada nos fígados nativos retirados de 19 pacientes submetidos a TXH (47.5%). Toxicidade grave ocorreu em apenas um de um total de 34 procedimentos de EA (um paciente desenvolveu um abscesso hepático, tendo a infecção sido controlada com hospitalização para tratamento com antibióticos, mas sem necessidade de tratamento cirúrgico).

A mediana do tempo de seguimento foi de 1.520 dias. Houve um total de 13 (32.5%) óbitos; quatro desses óbitos ocorreram durante os primeiros 90 dias após o TXH (mortalidade de 10% nos primeiros 90 dias pós-transplante). A sobrevida dos pacientes em 1 ano, 3 anos e 5 anos foi de, respetivamente, 87.5%, 75% e 69.4% (Fig.

1). A análise univariada revelou que nenhuma das variáveis estudadas esteve associada à mortalidade durante todo o período de seguimento pós-transplante (tabela 1).

Discussão

O tratamento neoadjuvante (terapias-ponte) têm o objetivo possibilitar controle da doença tumoral pelo CHC, evitando a sua progressão e permitindo que a maioria dos pacientes com CHC dentro dos Critérios de Milão sejam transplantados [8]. Um estudo recente demonstrou que os desfechos pós-transplante são melhorados pelo tratamento neoadjuvante com QEA [9]. No entanto, seleção de qual modalidade de terapia neoadjuvante é muitas vezes baseada na preferência de cada centro transplantador, e diversas modalidades são utilizadas, incluindo QEA, EA, ARF, ALC e inclusive tratamento radioterápico [10].

A maioria dos centros transplantadores têm preferido a QEA em vez da EA como modalidade principal de terapia neoadjuvante para o controle dos pacientes com CHC listados para TXH. Essa preferência é baseada nas diretrizes da EASL, as quais não recomendam a EA [11]. No entanto, não há evidências de literatura que sustentem um tratamento sobre o outro. Um estudo recente não revelou diferença significativa entre a progressão do CHC para adiante (fora) dos critérios de Milão entre pacientes com CHCs submetidos à EA versus pacientes submetidos a QEA [5]. Além disso, tem sido demonstrado que EA foi tão efetiva quanto a QEA na prevenção da recorrência do CHC após TXH [12].

No presente estudo, a terapia neoadjuvante para o CHC com EA, ALC ou ambas seguidas de TXH resultaram em sobrevida de 69,4% cinco anos. Esta coorte de pacientes foi composta apenas de pacientes apresentando CHC relacionado ao VHC, uma subpopulação de CHCs que geralmente apresenta sobrevida pós-transplante inferior a pacientes cujo CHC não está associado à soropositividade ao VHC [13-14]. No presente estudo, ALC foi utilizada apenas em CHCs pequenos (diâmetro inferior a 3 cm). Além disso, 47,5% dos CHCs incluídos neste estudo apresentaram necrose completa, o que é comparável a demais estudos [12, 15]. Os achados do presente estudo também estão em concordância com a literatura disponível analisando os resultados da QEA utilizando uma nova geração de microesferas contendo doxorubicina, em que a QEA propiciou uma taxa de 33% de resposta completa [16]. No entanto, tal como ocorreu com outras séries da literatura, necrose completa não se constituiu em fator prognóstico associado com uma melhora de sobrevida. Esse achado pode ou não dever-se ao pequeno tamanho da coorte aqui estudada [17].

No presente estudo, não houve um grupo-controle para comparar os resultados do protocolo aqui empregado com outros protocolos tais como a QEA e a ARF. No entanto, os pacientes do presente estudo alcançaram uma sobrevida ao longo prazo comparável a séries da literatura internacional, sobretudo se considerado que o CHC aqui esteve associado à doença pelo VHC [18-19]. Assim, o protocolo aqui empregado, constituído de EA, ALC ou a associação de ambas as modalidades seguido de TXH, esteve associado a uma sobrevida de 75% aos 3 anos pós-transplante e de 69.4% aos 5 anos pós-transplante. Esses resultados são no mínimo similares aos alcançados com a utilização de QEA e/ou ARF seguidos de TXH. Além disso, o percentual de pacientes

cujo CHC progrediu para tamanho superior aos dos critérios de Milão, com conseqüente exclusão de lista de transplante também foi baixo (< 10%), reforçando a hipótese de que EA, ALC ou a associação de ambos constitui-se em protocolo neoadjuvante seguro e eficaz para pacientes com CHC dentro dos critérios de Milão em lista de espera para o TXH.

Centros transplantadores de referência mundial também têm explorado a necessidade de análises de custo-efetividade como uma tentativa de otimizar os recursos econômicos disponíveis [20-21]. No entanto, ainda não há evidências disponíveis comparando as diversas modalidades de terapia neoadjuvante para o tratamento do CHC. Nesse contexto, a EA tem sido utilizada em vez da QEA como tratamento de primeira-linha para o CHC em lista de espera para TXH no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Uma vez que a ARF não está disponível no sistema público de saúde, a ALC tem sido a modalidade de escolha para CHCs com diâmetro inferior a 3cm. O custo estimado para cada procedimento de tratamento de ALC é inferior a 100 dólares. Cada procedimento EA custa cerca de 200 dólares quando o agente embolizante é o PVA, e 500 dólares quando as microesferas são utilizadas. É estimado que, em relação a cada procedimento de EA, a utilização da QEA aumentaria os custos em cerca de 200 dólares. Assim, o presente estudo demonstra que além de seguro, o protocolo envolvendo EA, ALC ou a combinação de ambas as modalidades é custo-efetivo no controle de CHCs em pacientes listados para TXH.

Nenhuma das variáveis aqui estudadas foi associada à diminuição de sobrevida. Isso pode se dever ao pequeno tamanho da amostra estudada nesta série. Uma outra limitação do presente estudo é a sua natureza retrospectiva. No entanto, o presente

estudo avalia apenas pacientes com CHC relacionado ao VHC, o que aumenta a homogeneidade da população estudada.

Em conclusão, a utilização de um protocolo de terapias-ponte para o CHC relacionado ao VHC incluindo EA, ALC ou a combinação de ambas as modalidades, seguido de TXH resultou não apenas em uma considerável taxa de necrose completa do tumor, mas também em excelente sobrevida em longo prazo na série aqui analisada. Esse protocolo deve ser utilizado para controlar o CHC em pacientes aguardando o TXH, quando não houver disponibilidade da QEA ou da ARF.

Referencias Bibliográficas

- [1] A. Forner, J. Llovet, & J. Bruix, J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*, vol. 379 (9822), pp. 1245-1255, 2012.
- [2] J. Bruix & M. Sherman. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology*, vol. 53 (3), pp. 1020-1022, 2011.
- [3] H. Bismuth, P.E. Majno & R. Adam. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Seminars in Liver Disease*, vol. 19 (3), pp. 311-322, 1999.
- [4] I.W. Graziadei, H. Sandmueller, P. Waldenberger, A. Koenigsrainer, K. Nachbaur, W. Jaschke. Chemoembolization followed by liver transplantation for hepatocellular carcinoma impedes tumor progression while on the waiting list and leads to excellent outcome. *Liver transplantation: official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*, vol. 9 (6), pp. 557-563, 2003.
- [5] M. D. Kluger, K. J. Halazun, Barroso, et al. Bland embolization versus chemoembolization of hepatocellular carcinoma before transplantation. *Liver Transplantation*, vol. 20 (5), pp. 536-543, 2014.
- [6] J. Bruix, M. Sherman, J. M. Llovet, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *Journal of hepatology*, vol. 35 (3), pp. 421-430, 2001.
- [7] J. Bruix & M. Sherman. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* vol. 42 (5), pp. 1208-1236, 2005.

- [8] W. C. Chapman, M. B. Majella Doyle, J. Stuart, et al. Outcomes of neoadjuvant transarterial chemoembolization to downstage hepatocellular carcinoma before liver transplantation. *Annals of Surgery* vol. 248 (4), 2008.
- [9] D. Seehofer, M. Nebrig, T. Denecke, et al. Impact of neoadjuvant transarterial chemoembolization on tumor recurrence and patient survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a retrospective analysis. *Clinical Transplantation* , vol. 26 (5), pp. 764-774, 2012.
- [10] A. S. Khan, K. J. Fowler, W. C. Chapman. Current surgical treatment strategies for hepatocellular carcinoma in North America. *World Journal of Gastroenterology*, vol. 20 (41), pp. 15007-15017, 2014.
- [11] H. B. El-Serag. Hepatocellular carcinoma. *The New England Journal of Medicine*, vol. 365 (12), pp. 1118-1127, 2011.
- [12] E. Tsochatzis, M. Garcovich, L. Marelli, et al. Transarterial embolization as neoadjuvant therapy pretransplantation in patients with hepatocellular carcinoma. *Liver international*, vol. 33 (6), pp. 944-949, 2013.
- [13] B. Franssen, K. Alshebeeb, P. Tabrizian, et al. Differences in surgical outcomes between hepatitis B- and hepatitis C-related hepatocellular carcinoma: a retrospective analysis of a single North American center. *Annals of Surgery*, vol. 260 (4), pp. 650-658, 2014.
- [14] Z. Hu, Z. Li, J. Xiang, et al. Intent-to-treat analysis of liver transplant for hepatocellular carcinoma in the MELD era: impact of hepatitis C and advanced status. *Digestive Diseases and Sciences*, vol. 59 (12), pp. 3062-72.

- [15] C.T. Frenette, R. C. Osorio, J. Stark, et al. Conventional TACE and drug-eluting bead TACE as locoregional therapy before orthotopic liver transplantation: comparison of explant pathologic response. *Transplantation* vol. 98 (7), pp. 781-787, 2014.
- [16] C. Sperafico, T. Cascella, A. Facciorusso et al. Transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma with a new generation of beads: clinical-radiological outcomes and safety profile. *Cardiovascular and Interventional Radiology*, vol. 38(2), pp.322-8, 2015
- [17] U. Stampfl, J. L. Bermejo, C. M. Sommer, et al. Efficacy and nontarget effects of transarterial chemoembolization in bridging of hepatocellular carcinoma patients to liver transplantation: a histopathologic study. *Journal of Vascular and Interventional Radiology: JVIR* vol. 25 (7), pp. 1018-1026, 2014.
- [18] W. C. Chapman, G. Klintmalm, A. Hemming, et al. Surgical Treatment of Hepatocellular Carcinoma in North America: Can Hepatic Resection Still Be Justified? *Journal of the American College of Surgeons*, vol. 220 (4): pp.628-37, 2015.
- [19] F. Y. Yao, N. Mehta, J. Flemming, et al. Downstaging of Hepatocellular Cancer before Liver Transplant: Long-term Outcome compared to Tumors within Milan Criteria. *Hepatology*, 2015.
- [20] A. Cucchetti, F. Trevisani, M. Cescon, et al. Cost-effectiveness of semi-annual surveillance for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients of the Italian Liver Cancer population. *Journal of hepatology* vol. 56 (5), pp. 1089-1096, 2012.

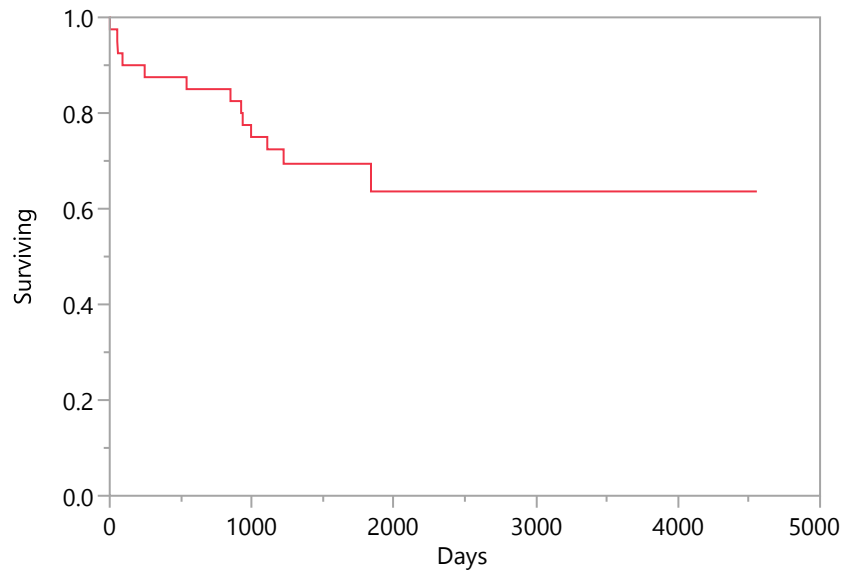
- [21] C. Camma, G. Cabibbo, S. Petta, et al. Cost-effectiveness of sorafenib treatment in field practice for patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology* vol. 57 (3), pp. 1046-1054, 2013.

TABELA 1 – ANÁLISE UNIVARIADA PELO MÉTIDO DE REGRESSÃO PROPORCIONAL DE COXA PARA SOBREVIDA DO PACIENTE AO LONGO DE TODO O SEGUIMENTO

		Hazard Ratio (95% CI)	P-Value
Idade, Anos, Média ± Desvio Padrão	58.9 ± 7.4	0.86 (0.08 - 11.81)	0.91
Gênero, Feminino, N (%)	17 (42.5)	1.73 (0.57 - 5.37)	0.33
Dentro dos Critérios de Milão, TC Abdome, N (%)	36 (90)	1.19 (0.23 - 21.79)	0.86
Dentro dos Critérios de Milão, Patologia, N (%)	22 (55)	1.43 (0.48 - 4.73)	0.53
Necrose Completa do Tumor, N (%)	19 (47.5)	0.81 (0.26 - 2.44)	0.71
Tumor Único, TC de abdome, N (%)	23 (57.5)	0.65 (0.21 - 1.95)	0.79
Tumor Único no Exame Anatomopatológico, N (%)	12 (30)	1.29 (0.35 - 3.98)	0.67
Invasão Vascular, Exame Anatomopatológico, N(%)	9 (27.3)*	0.54 (0.08 - 2.1)	0.40
Grau Nuclear, Indiferenciado, N (%)	5 (18.5)*	1.03 (0.15 - 4.4)	0.97

* HCC com Necrose Completa não Foram Avaliados para Invasão Vascular e para Grau Nuclear

FIGURA 1 – Sobrevida do paciente para a coorte complete de pacientes avaliados com CHC (n=40).



ORIGINAL ARTICLE

Transarterial Embolization and Percutaneous Ethanol Injection as an Effective Bridge Therapy before Liver Transplantation for Hepatitis C-Related Hepatocellular Carcinoma

ABBREVIATIONS: CT, Computed tomography; EAD, Early allograft dysfunction; FFP, Fresh frozen plasma; HCV, Hepatitis-C virus; MRI, Magnetic resonance imaging; MELD, Model for End-Stage Liver Disease; PEI, Percutaneous ethanol injection; RBC, Red blood cell unit; TACE, Transarterial Chemoembolization; TAE, Transarterial Embolization

ABSTRACT

BACKGROUND: Transarterial chemoembolization alone or in association with radiofrequency ablation is an effective bridging strategy for patients with hepatocellular carcinoma awaiting for a liver transplant. However, cost of this therapy may limit its utilization. This study was designed to evaluate the outcomes of a protocol involving transarterial embolization, percutaneous ethanol injection or both methods for bridging hepatocellular carcinomas prior to liver transplantation.

METHODS: Retrospective review of all consecutive adult patients who underwent a first liver transplant as a treatment to hepatitis C-related hepatocellular carcinoma at our institution between 2002 and 2012. Primary endpoint was patient survival. Secondary endpoint was complete tumor necrosis.

RESULTS: Forty patients were analyzed, age 58 ± 7 years. There were 23 males (57.5%). Thirty-six (90%) out of the total 40 patients were within Milan criteria. Complete necrosis was achieved in 19 patients (47.5%). One-, 3- and 5-year patient survival were respectively 87.5%, 75% and 69.4%. Univariate analysis did not reveal any variable to impact on overall patient survival.

CONCLUSIONS: Transarterial embolization, ethanol injection or the association of both methods followed by liver transplantation comprise effective treatment strategy for hepatitis C-related hepatocellular carcinoma. This strategy should be adopted whenever transarterial chemoembolization and/or radiofrequency ablation are not available options.

Key Words: Liver transplantation; prognostic marker; graft dysfunction;

Introduction

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the sixth most common cancer worldwide and the third leading cause of cancer-related death [1]. Liver transplantation is the treatment of choice for patients with decompensate cirrhosis and early HCC as it removes both the tumor and the underlying liver disease [2]. As many patients face a long time on the waiting list, local tumor therapies have played an important role at avoiding list dropouts and improving post-transplant outcomes [3-4].

It is still a matter of debate what would be the ideal bridging protocol for HCCs before liver transplantation. There is conflicting evidence whether the addition of chemotherapy provides survival advantage to transarterial embolization (TAE) alone, especially as neo-adjuvant therapy prior to liver transplantation [5]. Nevertheless, transarterial chemoembolization (TACE) with or without adjunctive radiofrequency ablation (RFA) remains as the main bridging/downstaging strategy employed by most of the transplant centers worldwide.

Since TACE was not available at our center, TAE and percutaneous ethanol injection (PEI) were the only strategies available at our Institution until recently. The aim of this study is to analyze the outcomes of a protocol based on TAE, PEI or the association of both modalities for bridging HCCs before liver transplantation.

Methods

We performed a retrospective review of all consecutive adult patients who underwent first orthotopic whole-graft liver transplant from a deceased donor as treatment for HCC at our Institution between March 2002 and March 2012. All consecutive hepatitis-C virus

(HCV) related HCC patients treated with TAE, PEI or both bridging therapies before liver transplantation at our Center were included. HCC patients without HCV infection were excluded, as well as HCC patients who were HCV positive but received other local anticancer therapies such as RFA and/or TACE at other centers. Patients whose HCC did not receive any local therapy prior to transplant also were excluded from this study.

Demographic, procedural and follow-up data were collected and analyzed. Diagnosis of HCC was based on the results of ultrasound, computed tomography (CT), hepatic angiography, and/or magnetic resonance imaging (MRI) and followed the guidelines of the European Association for the Study of the Liver (EASL) and the American Association of the study of Liver Diseases (AASLD) [6-7]. Liver biopsy was performed for the rare cases where there was diagnostic uncertainty.

Bridging therapy for each HCC patient was decided by consensus of liver transplant surgeons, hepatologists and interventional radiologists of our service. Treatment protocol was based on TAE for tumors greater than 2 cm. PEI was performed whenever technically feasible. All HCC transplanted patients were within Milan Criteria at the time of transplant. Only a small subset of this cohort was composed by individuals that achieved Milan Criteria only after downstaging with TAE.

TAE was performed by an interventional radiologist through a femoral access point under sedation. A Cobra of Mikaelson 5F catheter was used to achieve selective catheterization and arteriogram of celiac trunk and superior mesenteric artery. Tumor feeding artery was selectively catheterized using a 2.8 F microcatheter (Progreat, Terumo). Polyvinyl alcohol (PVA) or microspheres with particles sized 100-300 micrometers. The number of vials used for each patient was variable depending on the

number and size of the nodule. Follow-up images were obtained 4-6 weeks after the procedure and the need for subsequent therapies was decided on the basis of residual vascularity. All patients listed with a known HCC had a protocol CT or MRI imaging to assess tumor growth every three months until liver transplant.

PEI was performed by an interventional radiologist through CT or ultrasound puncture-guided with 20 gauge needle and under sedation. Only HCC nodules smaller than 3 cm were subjected to PEI. Ethanol was injected until the nodule was completely filled by the echogenic effect of the fluid.

Dedicated liver pathologists evaluated all liver explants and recorded the following tumor characteristics: number of nodules, size, presence of complete necrosis (only necrotic material with no residual tumor). Each tumor nodule was sectioned, stained and carefully examined for microvascular invasion. All lesions that had viable tumor were graded by differentiation (well, moderate or poor).

Patients were followed until their death or the end of the study period. None of the patients were lost to follow-up. The primary endpoint was overall patient survival. Overall survival was calculated from the date of liver transplant to the date of the death or until last follow-up visit. Secondary endpoint was the presence of complete tumor necrosis in the explanted liver.

Continuous variables were expressed using median (range). Categorical variables were compared using chi-square test and continuous variables with Mann-Whitney U test or T test as appropriate. For primary endpoint, variables that were statistically significant in the univariate analysis ($p < 0.1$) were pulled into multivariable models in order to identify independent risk factors associated with the two study

endpoints. Survival was analyzed using Kaplan–Meier method, and comparisons were performed using log-rank test. For all analyses, a p value <0.1 were considered as statistically significant. Analyses were performed using JMP statistical package, version 12 (Statistical Discovery, SAS, Cary, North Carolina, USA, 2011) and SPSS 18.0 for windows.

Results

A total 49 patients with HCV and HCC were transplanted at our center during the study period. Two of those 49 patients were excluded because they had a mixed tumor (HCC plus cholangiocarcinoma). Other two patients were excluded because HCC was an incidental finding not detected preoperatively and diagnosed only in the explanted liver. Five additional patients were excluded from this study because underwent TACE and/or RFA therapy for their HCC at another center before being referred to our hospital. Forty patients were analyzed in this study, being 23 males (57.5%) and 17 females (42.5%), mean age of 58±7 years (range 38-71). Thirty-six (90%) out of the total 40 patients fulfilled Milan criteria. The remaining 4 patients were listed based on up-to-seven criteria and were transplanted within Milan criteria after downstaging.

The median calculated MELD score for this cohort at the time of transplantation was 13 (range 6-22). We performed an analysis comparing the two subgroups of patients (MELD score 15 and above versus lower than 15). A MELD score 15 or higher was not associated to a lower overall survival (p=0.135). Median wait-list time was approximately 7 months. According to pre-transplant imaging studies, 23 (57.5%) out of the total 40 patients had a single HCC tumor.

Nineteen out of the total 40 patients underwent TAE bridging/downstaging procedures with or without association to PEI ablation. The remaining 21 patients had their HCC treated only by PEI procedures. The mean time between TAE and liver transplant date was 205 days (range 6-495 days). Median number of TAE sessions was 1, and maximum was 3. Median number of PEI sessions was 1, (range 0-7 sessions). Complete necrosis was identified in the explants of 19 patients (47.5%). Major toxicity occurred in only one out of total 34 TAE procedures (one patient developed a liver abscess, successfully treated without the need for surgery).

Median follow-up was 1520 days. There were overall 13 (32.5%) deaths, 4 of those occurring on first 90 post-transplant days. One-year, 3-year and 5-year patient survival were respectively 87.5%, 75% and 69.4% (Fig. 1). Univariate analysis did not reveal any factor to impact on overall patient survival (Table 1).

Discussion

Neoadjuvant therapy has been proven to effectively provide disease control to HCC, avoiding disease progression and enabling liver transplantation within Milan criteria [8]. A recent study has demonstrated that post-transplant outcomes are improved by bridging therapy with TACE [9]. However, selection of neoadjuvant protocols still is based on each center preference, and several different interventions have been proposed to control HCCs, including TACE, TAE, RFA, PEI and also radiotherapy [10].

Most transplant centers have selected TACE over TAE as main bridging/downstaging therapy for HCC before liver transplant. This policy is reinforced by the EASL Guidelines, which do not recommend TAE as a possible pre-transplant

therapeutic modality for HCC control during wait-list period [11]. However, there is no strong evidence to support one treatment over the other. A recent study showed no significant differences between wait-list dropout and overall survival between HCC patients undergoing TAE when compared with HCC patients undergoing TACE before liver transplant [5]. Moreover, it also has been demonstrated that TAE was as effective as TACE in reducing HCC recurrence after liver transplant [12].

In the present study, neo-adjuvant therapy with TAE, PEI or both was associated to a 69.4 % five-year patient survival. This cohort was comprised only by patients presenting with HCV-related HCC, a subset of HCCs that usually present worse outcomes than HCV negative HCCs [13-14]. As PEI was employed only for small size (3 cm) HCC nodules, it should only be considered as a bridging but not downstaging therapy. Additionally, 47.5% of the patients had complete HCC necrosis, which is comparable to the rate of complete necrosis found by other studies [12, 15]. Our findings were also in agreement with a recent study employing TACE utilizing a new generation of small beads loaded with doxorubicin [16]. However, as happened to other literature series, complete necrosis was not associated to increased patient survival in our cohort, which may have happened because of the small sample [17].

In our cohort, the effectiveness of TAE and PEI as a neo-adjuvant therapies was evaluated without any comparison group. However, our patients achieved long-term survival rates comparable to best literature outcomes, especially considering that we only included HCV related HCC patients in the analysis [18-19]. In this way, TAE associated with PEI followed by liver transplantation enabled a patient survival of 75% at 3 years and 69.4% at 5-years post-transplant, results that are at least similar to those

achieved with TACE and/or RFA followed by liver transplantation. Moreover, our dropout rate from the wait-list was also low (< 10%), reinforcing the argument that TAE is a safe intervention at providing disease control to HCC patients within Milan criteria awaiting for a liver transplant.

Cost-effectiveness is another issue that has acquired importance over the last years. Large referral centers have explored this topic recently, as an attempt to optimize economic resources involved in HCC treatment [20-21]. However, there is still lack of evidence comparing the cost-effectiveness between distinct neo-adjuvant therapeutic options to HCC before liver transplant. In this setting, we have utilized TAE instead TACE as the first line therapy for patients with HCC in the wait-list. Since RFA is not available in our public health care system, our protocol also associates PEI for lesions not exceeding 3 cm in diameter whenever technically safe. The estimated cost associated with PEI in our service is under U\$ 100 for each therapy session. Each TAE procedure in our hospital costs U\$ 200.00 when performed with PVA, and U\$ 500.00 when microspheres are utilized. It is estimated that TACE would increase the mean costs of TAE by U\$ 200 per treatment session (a 40% increase in the costs). Thus, as it has been demonstrated in our cohort, TAE can be used as a safe and cost-effective option to treat HCC before liver transplant.

No variable evaluated here was shown to be associated to decreased survival. This could have been related to the small sample evaluated in this series. Another limitation of the present study is its retrospective design. However, the present study evaluates only HCV-related HCC patients, which increases the homogeneity of the population, potentially strengthening the conclusions.

In conclusion, the use of a bridging therapy to HCV-related HCC that included TAE, PEI or the association of both TAE and PEI followed by liver transplant resulted not only into an acceptable rate of complete tumor necrosis in the liver explants, but also enabled an excellent 5-year patient survival. This protocol can be effectively used to treat patients with HCC waiting for a liver transplant and can be adopted safely whenever either TACE and/or RFA are not available options.

References

- [1] A. Forner, J. Llovet, & J. Bruix, J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*, vol. 379 (9822), pp. 1245-1255, 2012.
- [2] J. Bruix & M. Sherman. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology*, vol. 53 (3), pp. 1020-1022, 2011.
- [3] H. Bismuth, P.E. Majno & R. Adam. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Seminars in Liver Disease*, vol. 19 (3), pp. 311-322, 1999.
- [4] I.W. Graziadei, H. Sandmueller, P. Waldenberger, A. Koenigsrainer, K. Nachbaur, W. Jaschke. Chemoembolization followed by liver transplantation for hepatocellular carcinoma impedes tumor progression while on the waiting list and leads to excellent outcome. *Liver transplantation: official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*, vol. 9 (6), pp. 557-563, 2003.
- [5] M. D. Kluger, K. J. Halazun, Barroso, et al. Bland embolization versus chemoembolization of hepatocellular carcinoma before transplantation. *Liver Transplantation*, vol. 20 (5), pp. 536-543, 2014.
- [6] J. Bruix, M. Sherman, J. M. Llovet, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *Journal of hepatology*, vol. 35 (3), pp. 421-430, 2001.
- [7] J. Bruix & M. Sherman. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* vol. 42 (5), pp. 1208-1236, 2005.

- [8] W. C. Chapman, M. B. Majella Doyle, J. Stuart, et al. Outcomes of neoadjuvant transarterial chemoembolization to downstage hepatocellular carcinoma before liver transplantation. *Annals of Surgery* vol. 248 (4), 2008.
- [9] D. Seehofer, M. Nebrig, T. Denecke, et al. Impact of neoadjuvant transarterial chemoembolization on tumor recurrence and patient survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a retrospective analysis. *Clinical Transplantation* , vol. 26 (5), pp. 764-774, 2012.
- [10] A. S. Khan, K. J. Fowler, W. C. Chapman. Current surgical treatment strategies for hepatocellular carcinoma in North America. *World Journal of Gastroenterology*, vol. 20 (41), pp. 15007-15017, 2014.
- [11] H. B. El-Serag. Hepatocellular carcinoma. *The New England Journal of Medicine*, vol. 365 (12), pp. 1118-1127, 2011.
- [12] E. Tsochatzis, M. Garcovich, L. Marelli, et al. Transarterial embolization as neoadjuvant therapy pretransplantation in patients with hepatocellular carcinoma. *Liver international*, vol. 33 (6), pp. 944-949, 2013.
- [13] B. Franssen, K. Alshebeeb, P. Tabrizian, et al. Differences in surgical outcomes between hepatitis B- and hepatitis C-related hepatocellular carcinoma: a retrospective analysis of a single North American center. *Annals of Surgery*, vol. 260 (4), pp. 650-658, 2014.
- [14] Z. Hu, Z. Li, J. Xiang, et al. Intent-to-treat analysis of liver transplant for hepatocellular carcinoma in the MELD era: impact of hepatitis C and advanced status. *Digestive Diseases and Sciences*, vol. 59 (12), pp. 3062-72.

- [15] C.T. Frenette, R. C. Osorio, J. Stark, et al. Conventional TACE and drug-eluting bead TACE as locoregional therapy before orthotopic liver transplantation: comparison of explant pathologic response. *Transplantation* vol. 98 (7), pp. 781-787, 2014.
- [16] C. Sperafico, T. Cascella, A. Facciorusso et al. Transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma with a new generation of beads: clinical-radiological outcomes and safety profile. *Cardiovascular and Interventional Radiology*, vol. 38(2), pp.322-8, 2015
- [17] U. Stampfl, J. L. Bermejo, C. M. Sommer, et al. Efficacy and nontarget effects of transarterial chemoembolization in bridging of hepatocellular carcinoma patients to liver transplantation: a histopathologic study. *Journal of Vascular and Interventional Radiology: JVIR* vol. 25 (7), pp. 1018-1026, 2014.
- [18] W. C. Chapman, G. Klintmalm, A. Hemming, et al. Surgical Treatment of Hepatocellular Carcinoma in North America: Can Hepatic Resection Still Be Justified? *Journal of the American College of Surgeons*, vol. 220 (4): pp.628-37, 2015.
- [19] F. Y. Yao, N. Mehta, J. Flemming, et al. Downstaging of Hepatocellular Cancer before Liver Transplant: Long-term Outcome compared to Tumors within Milan Criteria. *Hepatology*, 2015.
- [20] A. Cucchetti, F. Trevisani, M. Cescon, et al. Cost-effectiveness of semi-annual surveillance for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients of the Italian Liver Cancer population. *Journal of hepatology* vol. 56 (5), pp. 1089-1096, 2012.

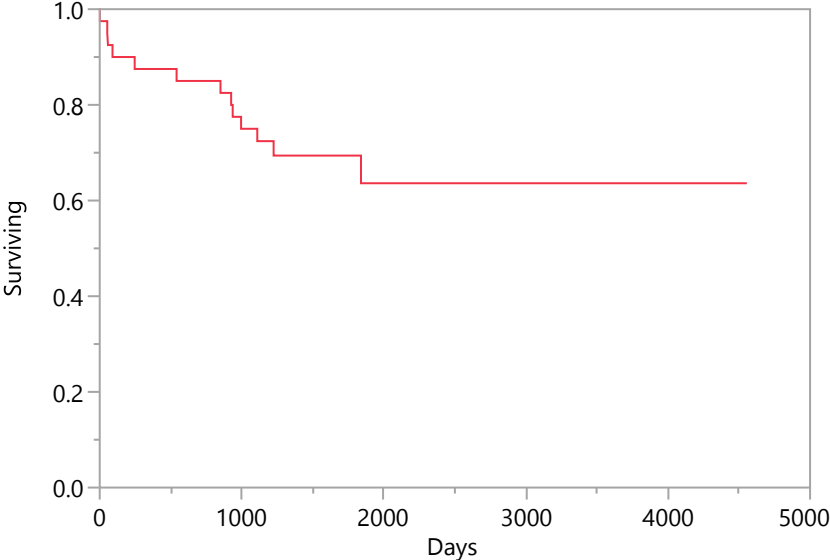
- [21] C. Camma, G. Cabibbo, S. Petta, et al. Cost-effectiveness of sorafenib treatment in field practice for patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology* vol. 57 (3), pp. 1046-1054, 2013.

TABLE 1 - UNIVARIATE COX PROPORTIONAL HAZARDS REGRESSION ANALYSIS FOR OVERALL DEATH

		Hazard Ratio (95% CI)	P-Value
Age, years, Mean ± Standard Deviation	58.9 ± 7.4	0.86 (0.08 - 11.81)	0.91
Gender, female, N (%)	17 (42.5)	1.73 (0.57 - 5.37)	0.33
Under Milan Criteria, CT Scan, N (%)	36 (90)	1.19 (0.23 - 21.79)	0.86
Under Milan Criteria, Explant N (%)	22 (55)	1.43 (0.48 - 4.73)	0.53
Complete HCC Necrosis, N (%)	19 (47.5)	0.81 (0.26 - 2.44)	0.71
Single HCC Tumor, CT Scan, N (%)	23 (57.5)	0.65 (0.21 - 1.95)	0.79
Single HCC Tumor, Explant, N (%)	12 (30)	1.29 (0.35 - 3.98)	0.67
Vascular Invasion, Explant, N (%)	9 (27.3)*	0.54 (0.08 - 2.1)	0.40
Nuclear Grade, Undifferentiated, N (%)	5 (18.5)*	1.03 (0.15 - 4.4)	0.97

* HCC with Complete Necrosis Were Not Evaluated for Vascular Invasion and for Nuclear Grade

FIGURE 1 - Patient survival for the entire cohort (n=40).



**ARTIGO ORIGINAL EM INGLÊS NO FORMATO PUBLICADO
PELA REVISTA**

Chedid MF, Scaffaro LA, Chedid AD, Maciel AC, Cerski CT, Reis MJ, Grezzana-Filho TJ, de Araujo A, Leipnitz I, Kruel CD, Alvares-da-Silva MR, Kruel CR. Transarterial Embolization and Percutaneous Ethanol Injection as an Effective Bridge Therapy before Liver Transplantation for Hepatitis C-Related Hepatocellular Carcinoma. ***Gastroenterol Res Pract***. 2016;2016:9420274. doi:[10.1155/2016/9420274](https://doi.org/10.1155/2016/9420274). PubMed PMID: [26819615](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26819615/); PubMed Central PMCID: [PMC4706929](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC4706929/).

**DEMAIS PUBLICAÇÕES CIENTÍFICAS COMO ALUNO DE
DOUTORADO**

- 1: Grezzana Filho TJ, Chedid AD, Leipnitz I, **Chedid MF**, Krueel CD, Krueel CR. Liver allografts from donors with peritoneal contamination: report of two cases. ***Ann Hepatol***. 2015 Mar-Apr;14(2):281-5. PubMed PMID: 25671840.
- 2: Zulian MC, **Chedid MF**, Chedid AD, Grezzana Filho TJ, Leipnitz I, de Araujo A, Alvares-da-Silva MR, Cardoni MG, Guimaraes LS, Krueel CD, Krueel CR. Low serum factor V level: early predictor of allograft failure and death following liver transplantation. ***Langenbecks Arch Surg***. 2015 Jul;400(5):589-97. doi: 10.1007/s00423-015-1290-2. PubMed PMID: 25708642.
- 3: Chedid AD, **Chedid MF**, Winkelmann LV, Grezzana Filho TJ, Krueel CD. Achieving good perioperative outcomes after pancreaticoduodenectomy in a low-volume setting: a 25-year experience. ***Int Surg***. 2015 Apr;100(4):705-11. doi: 10.9738/INTSURG-D-14-00176.1. PubMed PMID: 25875555; PubMed Central PMCID: PMC4400943.
- 4: **Chedid MF**, Lucas ET, Cerski CT, Lopes MF, Amaral OB, Chedid AD. Signet-ring cell hilar cholangiocarcinoma: case report. ***Arq Bras Cir Dig***. 2015 Apr-Jun;28(2):148-9. doi: 10.1590/S0102-67202015000200016. English, Portuguese. PubMed PMID: 26176256; PubMed Central PMCID: PMC4737341.
- 5: Smidt LS, Krueel CD, **Chedid MF**. Madelung's Disease as the First Presentation of an Occult Gastric Adenocarcinoma. ***Int Surg***. Sept.-Oct. 2015, Vol. 100 (9-10): 1323-1325. doi: 10.9738/INTSURG-D-14-00291.1

- 6: **Chedid MF**, Grezzana-Filho TJ, Montenegro RM, Leipnitz I, Hadi RA, Chedid AD, Krueel CR, Ribeiro AR, Gressler JB, Denicol NT, Krueel CD, Manfro RC. First Report of Human Pancreas Transplantation Using IGL-1 Preservation Solution: A Case Series. *Transplantation*. 2016 Sep;100(9):e46-7. doi: 10.1097/TP.0000000000001242. PubMed PMID: 27163542.
- 7: Nedredal GI, Elvevold K, **Chedid MF**, Ytrebø LM, Rose CF, Sen S, Smedsrød B, Jalan R, Revhaug A. Pulmonary vascular clearance of harmful endogenous macromolecules in a porcine model of acute liver failure. *Ann Hepatol*. 2016 May-Jun;15(3):427-35. doi: 10.5604/16652681.1198821. PubMed PMID: 27049497.
- 8: Pinto AS, **Chedid MF**, Guerra LT, Álvares-DA-Silva MR, Araújo A, Guimarães LS, Leipnitz I, Chedid AD, Krueel CR, Grezzana-Filho TJ, Krueel CD. Estimating basal energy expenditure in liver transplant recipients: the value of the Harris-Benedict equation. *Arq Bras Cir Dig*. 2016 Jul-Sep;29(3):185-188. doi:10.1590/0102-6720201600030013. English, Portuguese. PubMed PMID: 27759783.
- 9: **Chedid MF**, Grezzana-Filho TJ, Chedid AD, Hendges LP, Leipnitz I, Alvares-da-Silva MR, Backes AN, Reis MJ, Krueel CD, Krueel CR. Liver Transplantation Utilizing Mixed Biologic and Synthetic Arterial Conduits. *Case Rep Surg*. 2016;2016:9245079. PubMed PMID: 27818828; PubMed Central PMCID: PMC5080507.
- 10: Pinto AS, **Chedid MF**, Guerra LT, Cabeleira DD, Krueel CD. Dietary management for dyslipidemia in liver transplant recipients. *Arq Bras Cir Dig*. 2016 Nov-Dec; 29(4): 246-251. doi:10.1590/0102-6720201600030013. PMID: 28076479

- 11: Pinto MA, Silva JG, Chedid AD, **Chedid MF**. Use of tranexamic acid in trauma patients: an analysis of cost-effectiveness for use in Brazil. *Arq Bras Cir Dig.* 2016 Nov-Dec; 29(4): 282-286. 10.1590/0102-6720201600040017. PMID: 28076488
- 12: **Chedid MF**, Bosi HB, Chedid AD, Alvares-da-Silva MR, Leipnitz I, Grezzana-Filho TJ, Reis MJ, Machado Filho G, Ghissi AJ, Rolim Neto P, de Araujo A, Arruda S, Lopes AB, Miczalczuk MT, Backes AN, Kruel CD, Kruel CR. One hundred consecutive liver transplants utilizing IGL-1 preservation solution: outcomes and prognostic factors. *Transplant Proc.* [No Prelo]