

Há indicações de *downstaging* para listar os pacientes?

RENATO FERREIRA DA SILVA¹

O transplante de fígado sempre foi uma esperança da cura do carcinoma hepatocelular (CHC), mas quando foi comparado a sobrevida nas primeiras séries de pacientes transplantados por CHC em relação ao transplante por doenças benignas, os resultados foram desanimadores.

Piclmayer *et al.*¹ demonstraram que a sobrevida em seis anos para o CHC foi de 49% comparado com a doença benigna que era de 88%. Outros autores também demonstraram resultados semelhantes. Como resultado, houve um desestímulo em alguns países, incluindo a proibição para a realização do transplante para o CHC nos EUA por alguns anos.

Alguns autores, no entanto, observavam que pacientes transplantados por cirrose, mas que na análise histológica após o transplante observava-se a presença de CHC de determinado diâmetro, tinham sobrevida comparáveis às doenças benignas. Em 1996, Mazzaferro e colaboradores² publicaram artigo seminal que demonstram que quando os pacientes eram transplantados, tendo tumor único com diâmetro ≤ 5 cm ou dois ou três tumores com diâmetro ≤ 3 cm, sem doença extra-hepática ou invasão celular, tinham sobrevida de 70% em cinco anos, com aproximadamente 10% de recorrência.

Estes critérios passaram então a ser chamados de critérios de Milão e foi validado por vários grupos nos EUA e na Europa e atualmente é aceito como *gold standard*³.

Há uma discussão na literatura se o paciente com diagnóstico de CHC fora dos critérios de Milão pode ser transplantado após obter redução do tumor por tratamento loco regional com quimioembolização, radiofrequência ou alcoolização (*downstage*).

O conceito de DS foi recolocado em 2010 em conferência nos EUA como sendo a aplicação de qualquer técnica ablativa, incluindo a quimioembolização para reduzir o tumor tornando-o "viável" para transplante. Neste conceito a hepatectomia foi excluída deste critério.

Os resultados com esta prática tem sido conflitantes na literatura⁴⁻¹⁰. Neste processo existem duas questões básicas a serem analisadas. A primeira delas é que muitos trabalhos

não impõe limite de número ou tamanho do tumor para a realização do DS⁵⁻¹⁰. A segunda questão que é tão importante quanto a primeira é qual o critério de análise de boa resposta. Existem grupos que só realizam o transplante quando os tumores têm resposta que os colocam dentro dos CM10-11 e outros que avaliam a resposta pelo RECIST (Critério de avaliação de resposta em tumores sólidos)^{4,10-11}.

O primeiro trabalho na literatura de uso da quimioembolização transarterial (TACE) com o objetivo de DS para fazer ressecção hepática ou transplante foi realizado por Majno *et al.*,⁷ trabalho retrospectivo em que analisou 111 pacientes, dos quais 54 transplantados foram usados na TACE, doxorubicina 50 mg ou Cisplatina de 50 a 70mg, e no pós-operatório foi realizado quimioterapia sistêmica. Foram incluídos os pacientes que tiveram dois tumores, sendo que pelo menos um deles com diâmetro maior que 3cm. Foi usado o RECIST como parâmetro de resposta e a redução de 50% aceito com DS. Os autores observaram que a sobrevida nos grupos de pacientes transplantados com e sem TACE foram de 57% e 59% respectivamente.

Observação importante foi apontada neste trabalho quando os autores analisaram a sobrevida dos pacientes em três níveis, os que tiveram resposta completa, incompleta e o grupo que não foi submetido à TACE, a sobrevida em 5 anos foi de 71%, 29% e 49% respectivamente. Estes dados sinalizaram que a sobrevida dos pacientes que tiveram resposta incompleta foi desfavorável em relação ao grupo que não foram submetidos à TACE.

Roayaie, *et al.*,⁸ em estudo prospectivo, analisaram a terapia multimodal antes do transplante para pacientes com tumores maiores que 5 cm de diâmetro. Os fatores de exclusão deste trabalho foram: tumores maiores que 75% do parênquima hepático, infiltrativos, difuso e a doença bilobar, mas incluiu pacientes com tumores que tinham invasão do ramo portal e multicêntrico em um mesmo lobo.

Na TACE uso a associação de doxorubicina, mitomicina C e cisplatina, no intra-operatório, imediatamente a perfusão, foi infundido no paciente doxorubicina na dose de 10mg/m² e na primeira semana pós-transplante foi continuada na dose de 50 mg/m² por seis ciclos. Estes autores definem

1. Livre Docente em Moléstias do Aparelho Digestivo, Doutor e Mestre em Cirurgia, Professor e Orientador da Pós-graduação da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP)-SP, unidade de Transplante de Fígado HB - Funfarme/Famerp.

como resposta à TACE a redução de 50% do nível de alfa feto proteína ao contrário de Majno *et al.*⁷ que observam a redução do tumor. Dos 80 pacientes analisados, 37 tiveram progressão do tumor e foram excluídos da lista de espera e 43 foram transplantados; a sobrevida do grupo transplantado foi de 44% em cinco anos, mas quando estratificado pelo diâmetro do tumor, observou-se que os de diâmetro entre 5 e 7 cm tiveram 55% em cinco anos contra 34% nos pacientes que tiveram diâmetro maior que 7 cm.

Graziadei *et al.*,¹² em trabalho prospectivo, analisaram o resultado de TACE em tumores fora dos CM, 63 pacientes, sendo 48 dentro dos CM e 15 com tumor avançado; os tumores avançados foram elegíveis para o transplante quando houve regressão de pelo menos 50% do tumor inicial.

Quando foram analisar os resultados observando-se a intenção de tratamento, vê-se que os pacientes dentro dos CM tiveram sobrevida em 1, 2 e 5 anos de 97,8%, 97,8% e 94%, enquanto que o grupo do DS teve 93%, 78% e 31% com recorrência de 30%, enquanto os do CM tiveram 2,4%. Os autores concluem que, embora haja redução da massa tumoral, ela não se traduz em benefício para o paciente.

Yao *et al.*⁹ realizam o primeiro estudo prospectivo para analisar o uso de terapias loco regional com a intenção de DS para pacientes que estão fora dos CM. Este trabalho tem protocolo rígido inclusão de paciente e impõe limite de diâmetro, não podendo a soma dos diâmetros de todos os tumores terem mais de 8 cm, e também é exigido um tempo mínimo de espera fora da lista entre o DS e a realização do transplante para que se observe o comportamento biológico dos tumores. Trinta pacientes foram analisados neste estudo e o DS foi alcançado em 70%, e destes, 53% foram transplantados.

A sobrevida pela intenção de tratamento em 1 e 2 foi de 89,3 e 81,8% respectivamente. Embora este trabalho tenha protocolo claro, não se pode tirar conclusões mais fidedignas, pois faltou randomização e grupo controle, e também para a realização do DS foram usadas vários métodos (alcoólização, radiofrequência e TACE) isolados ou em combinação, além do curto tempo de segmento.

Mas recentemente o mesmo grupo demonstrou resultados com um número maior de pacientes (61) e sobrevida em quatro anos analisadas pela intenção de tratamento de 69,3%⁴.

Millonig *et al.*⁵, analisando resposta à TACE em pacientes dentro dos critérios de Milão, São Francisco e além dos critérios de São Francisco (DS), observaram que os índices dos pacientes que saíram da lista em cada grupo foi de 2,9%,

12,1% e 26,7% respectivamente, e a sobrevida grupo de DS em 1, 2 e 5 anos foi de 80-66,7 e 25% respectivamente. Concluem os autores que o grupo DS teve pior evolução.

Chapman *et al.*¹⁰ analisaram 17 pacientes transplantados com tumores bastantes avançados inclusive quatro deles com invasão vascular e sem limite de diâmetro; foram transplantados os pacientes que após a TACE estivessem dentro dos CM, excluindo apenas pacientes com doença extra-hepática e obtiveram sobrevida igual ao pacientes originalmente dentro dos CM. Cillo *et al.*,¹³ em trabalho prospectivo observacional, analisaram os resultados de 60 pacientes transplantados dentro dos CM e 40 que excediam estes critérios. Foram excluídos os pacientes que tiveram: invasão vascular, doença metastática e os que à biopsia eram indiferenciados, a realização da biopsia foi a regra, o diâmetro do tumor não foi fator de exclusão. Usaram agressiva terapia multimodal com alcoólização, radiofrequência e TACE.

Quando analisado a intenção de tratamento em um e três anos, observou-se que os pacientes dentro dos CM e de São Francisco tiveram sobrevida de 84% e 69%, 95% e 85% respectivamente. Eles concluíram que tratamento agressivo deve ser feito em tumores fora dos critérios de Milão. Heckman *et al.*¹⁴ observaram bons resultados em 12 pacientes com tumor avançado que foram submetidos à DS com o uso de TACE e radiofrequência. Recentemente em revisão sistemática, o uso do Yttrium-90 foi indicado para o DS, com sobrevida relatada em 1 e 3 anos de 82% - 82% e 80% - 80%, respectivamente em grupos de pacientes sem e com DS.¹⁵ Ravaioli *et al.*,¹⁶ em trabalho prospectivo analisando a intenção de tratamento em 88 pacientes dentro dos CM e 32 com tumor avançado com média de segmento de 2,5 anos, observaram sobrevida 62,8% no grupo dentro dos CM e 56,3% no grupo do DS, sem significância estatística.

De Luna *et al.*¹⁷, analisando os seus resultados com dois grupos de pacientes, um com os pacientes dentro dos CM (n = 83) e o grupo de DS (n = 17), observaram mesma sobrevida em 50 meses, concluindo que DS foi efetivo na metade dos seus pacientes.

Revisão da literatura baseada em evidências concluiu que não existem dados suficientes para indicar o DS como indicação de transplantes em tumores avançados¹⁸. Na mesma linha, Llovet *et al.*³, analisando também as publicações existentes, concluíram que o DS ainda não pode ser aplicado a prática clínica. Ao mesmo tempo Yao¹⁹ defende o uso do DS com a intenção de dar oportunidade de transplante aos pacientes. Analisando o estudo de Cillo *et al.*¹³ pode-se observar que os trabalhos publicados são incomparáveis, visto que os critérios de inclusão e exclusão, tipo de tratamento, números

e diâmetro dos tumores, são desiguais entre os artigos analisados. Volk *et al.*²⁰, usando o modelo de Markov, demonstram que quando se opera um paciente com CHC com critérios expandidos, possivelmente se está criando a possibilidade de morte do próximo paciente em fila com DHC sem CHC em 44%, principalmente se este paciente tiver MELD acima de 20. Neuberger²¹, analisando o assunto, relembra que nos últimos anos várias opções de tratamento do CHC surgiram e comenta que o fígado doado é recurso da sociedade e, portanto, deve ser distribuído igualmente para todos. Nos EUA, em 2010, no relatório da conferência para alocação de fígados para o CHC ficou decidido que:

- a - Que não deverá haver mudança nos critérios de alocação para o CHC, inclusive nos critérios de exceção;
- b - Deve-se criar registro de recorrência tumoral; e
- c - Deve-se estimular acordos regionais visando ampliar os CM.

Ficou decidido também que não se deveria estabelecer o DS como política nacional, mas ficou liberado para que a região possa discutir e implementar um programa de DS, porém este programa deverá fazer obedecendo rígido protocolo, o qual transcrevemos abaixo:

A - Critérios de inclusão para DS

1. Tumor único > 5 cm, e com o maior diâmetro ≤ 8cm;
2. Dois a três tumores, sendo que cada um só pode ter no máximo o diâmetro ≤ 5 cm e ainda que a soma total de todos os tumores deve ter o diâmetro ≤ 8 cm; e
3. Sem evidência de invasão vascular comprovado por tomografia de múltiplas cortes ou por ressonância magnética.

B – Critérios que indicam sucesso de DS

1. Os tumores residuais devem estar dentro dos critérios de Milão, demonstrado por tomografia ou ressonância; e
2. Em pacientes com alfa feto > 1.000ng/ml, para o sucesso do DS deve-se descer para < 500ng/ml e deve ser mantido assim até o transplante.

C – Critérios para priorizar em lista após o sucesso DS

1. Os pacientes que alcançarem os CM, antes de serem listados, devem ser observados fora de lista pelo período mínimo de três meses;
2. No final dos três meses de observação fora da fila, o paciente deve fazer cintilografia óssea, provando não haver meta; e
3. Para manter a prioridade, deve o paciente em lista fazer tomografia ou ressonância a cada três meses, e as imagens devem permanecer iguais as que incluíram os pacientes em lista. Deve-se fazer a cada três meses também tomografia de tórax²².

Portanto, baseado nas evidências disponíveis, não encontramos dados que justifiquem o uso do DS para viabilizar o transplante de fígado em pacientes que estão fora dos critérios de Milão pois, nos últimos 10 anos, várias opções de tratamento do CHC se firmaram como, por exemplo, a alcoolização, radiofrequência, TACE e, finalmente, existem dados demonstrando que existem mais pacientes com CHC que doadores de órgãos²³, ou seja, os pacientes com doença hepática crônica estariam condenados à morte e não se beneficiariam do grande avanço da medicina que é o transplante de fígado, pois os órgãos doados seriam reservados aos privilegiados pacientes com câncer.

REFERÊNCIAS

1. Pichlmayr R, Weimann A, Ringe B. Indications for liver transplantation in hepatobiliary malignancy. *Hepatology* 1994;20:33S-40S.
2. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, *et al.* Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med.* 1996;334:693-699.
3. Llovet JM, Schwartz M, Fuster J, Bruix J. Expanded criteria for hepatocellular carcinoma through down-staging prior to liver transplantation: Not yet there. *Semin Liver Dis.* 2006;26:248-253.
4. Yao FY, Kerlan RK Jr, Hirose R, Davern TJ III, Bass NM, Feng S, *et al.* Excellent outcome following down-staging of hepatocellular carcinoma prior to liver transplantation: an intention-to-treat analysis. *Hepatology* 2008;48:819-827.
5. Millionig G, Graziadei IW, Freund MC, Jaschke W, Stadlmann S, Ladurner R, *et al.* Response to preoperative chemoembolization correlates with outcome after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl.* 2007;13:272-279.
6. Otto G, Herber S, Heise M, Lohse AW, Mönch C, Bittinger F, *et al.* Response to transarterial chemoembolization as a biological selection criterion for liver transplantation in hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl.* 2006;12:1260-1267.
7. Majno PE, Adam R, Bismuth H, Castaing D, Ariche A, Krissat J, *et al.* Influence of preoperative transarterial lipiodol chemoembolization on resection and transplantation for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Ann Surg.* 1997;226:688-701.
8. Roayale S, Frischer JS, Emre SH, Fishbein TM, Sheiner PA, Sung M, *et al.* Long-term results with multimodal adjuvant therapy and liver transplantation for the treatment of hepatocellular carcinomas larger than 5 centimeters. *Ann Surg.* 2002;235:533-539.
9. Yao FY, Hirose R, LaBerge JM, Davern TJ III, Bass NM, Kerlan RK Jr, *et al.* A prospective study on downstaging of hepatocellular carcinoma prior to liver transplantation. *Liver Transpl.* 2005;11:1505-1514.
10. Chapman WC, Majella Doyle MB, Stuart JE, Vachharajani N, Crippin JS, Anderson CD, *et al.* Outcomes of neo-adjuvant transarterial chemoembolization to downstage

hepatocellular carcinoma before liver transplantation. *Ann Surg.* 2008;248:617-625.

11. Fisher RA, Maluf D, Cotterell AH, Stravitz T, Wolfe L, Luketic V, *et al.* Non-resective ablation therapy for hepatocellular carcinoma: effectiveness measured by intention-to-treat and dropout from liver transplant waiting list. *Clin Transplant.* 2004;18:502-512.
12. Graziadei IW, Sandmueller H, Waldenberger P, Koengsrainer A, Nachbaur K, Jaschke W, *et al.* Chemoembolization followed by liver transplantation for hepatocellular carcinoma impedes tumor progression while on the waiting list and leads to excellent outcome. *Liver Transpl.* 2003;9:557-563.
13. Cillo U, Vitale A, Grigoletto F, Gringeri E, D'Amico F, Valmasoni M, *et al.* Intention-to-treat analysis of liver transplantation in selected, aggressively treated HCC patients exceeding the Milan criteria. *Am J Transplant.* 2007;7:972-981.
14. Heckman JT, deVera MB, Marsh JW, Fontes P, Amesur NB, Holloway SE, *et al.* Bridging Locoregional Therapy for Hepatocellular Carcinoma Prior to Liver Transplantation. *Ann. Surg. Oncol.* 2008;15:3169-3177.
15. Lau WY, Lai ECH, Leung TW. Current role selective internal irradiation with Yttrium-90 microspheres in the management of hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, In press, corrected proof, Available online 1 october 2010.
16. Ravaioli M, Grazi GL, Piscaglia F, Trevisani F, Cescon M, Ercolani G, *et al.* Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: results of down-staging in patients initially outside the Milan select criteria. *Am J Transplant.* 2008;8:2547-2557.
17. De Luna W, Sze DY, Ahmed A, Ha BY, Ayoub W, Keeffe EB, *et al.* Transarterial Chemoinfusion for Hepatocellular Carcinoma as Downstaging Therapy and a Bridge toward Liver Transplantation. *Am J Transplant.* 2009;9:1158-1168.
18. Lesurtel M, Mullhapt B, Pestalozzi BC, Pfammatter T, Clavien P-A. Transarterial chemoembolization as a bridge to liver transplantation for hepatocellular carcinoma: An evidence-based analysis. *Am J Transplant.* 2006;6:2644-2650.
19. Yao FY. Expanded criteria for hepatocellular carcinoma: Down-staging with a view to liver transplantation-yes. *Semin Liver Dis.* 2006;26:239-247.
20. Volk ML, Vijan S, Marrero JA. A novel model measuring the harm of transplanting hepatocellular carcinoma exceeding Milan criteria. *Am J Transplant.* 2008;8:839-846.
21. Neuberger J. Liver allocation for patients with hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl.* 2010;16:249-251.
22. Everson GT. Increasing incidence and pretransplantation screening of hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl.* 2000;6:s2-s10.