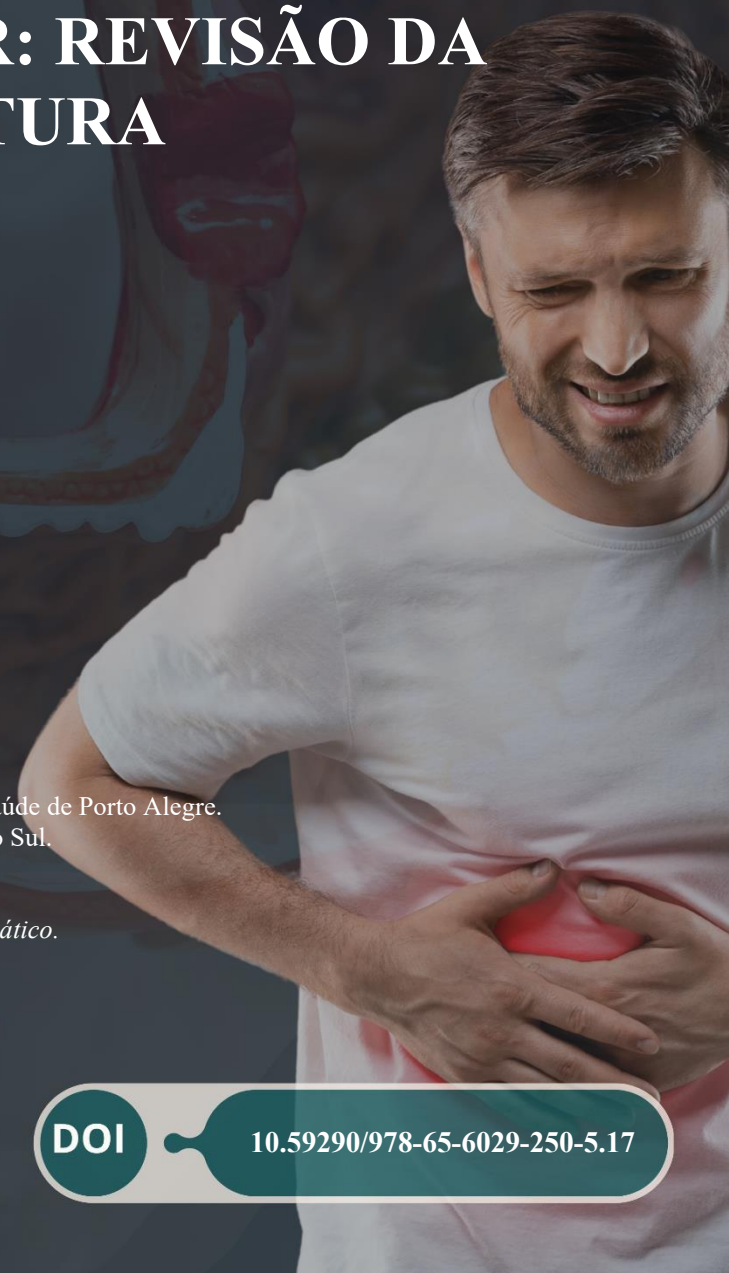
GASTROENTEROLOGIA E HEPATOLOGIA

Edição X

Capítulo 17

RESSECÇÃO HEPÁTICA OU TRANSPLANTE NO CARCINOMA HEPATOCELULAR: REVISÃO DA LITERATURA



JOÃO VICTOR BECKER HELDT[1]
YAN DE SOUZA CARVALHO[1]
BERNARDO DELLA LATTA DA ROSA[1]
GABRIELA WANDER FOSSATI[2]
LAURA ROPPA MABONI[1]
IAGO TOMASI[1] LUÍSA GODOY[1]
CLARA RUCKERT JUNGKENN[1]
FERNANDO SILVESTRE AZAMBUJA[1]
ARTHUR MINAS ALBERTI[1]
PEDRO BORTOLUZZI ESCOBAR DA SILVA[1]
MARIA EDUARDA ISALINO E SILVA[2]
PEDRO ARTHUR ZIMMER SILVEIRA[1]
PEDRO HENRIQUE FILIPIN VON MULHEN[1]
FRANCO PICCOLOTTO CONCOLATTO1

1. Discente – Medicina na Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre.
2. Discente – Medicina na Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Palavras-chave
Carcinoma Hepatocelular; Ressecção Hepática; Transplante Hepático.

EDITORA PASTEUR

DOI 10.59290/978-65-6029-250-5.17

INTRODUÇÃO

O carcinoma hepatocelular (CHC) é a mais comum das neoplasias primárias do fígado, já que representa cerca de 80-90% dos casos de câncer hepático primário, enquanto posiciona-se como a terceira causa mais comum de mortes por câncer mundialmente, com uma taxa de mortalidade associada que cresceu 40% ao longo das duas últimas décadas. Isto representa, atualmente, uma média global anual de cerca de 800 mil mortes, sendo uma condição de maior prevalência na população masculina, que se mostra de 4 a 8 vezes mais propensa ao desenvolvimento da doença (ZHUO *et al.*, 2019).

As principais etiologias identificadas para o CHC incluem a infecção crônica pelos vírus das hepatites B (HBV) e C (HCV), a doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) e as hepatopatias alcoólicas relacionadas ao consumo excessivo e prolongado de álcool. Nesse contexto, a infecção pelo vírus HBV se mostra como a principal causa do carcinoma hepatocelular, relacionada a 33% das mortes anuais por CHC mundialmente, seguida pelo consumo de álcool, responsável por 30% dos óbitos relacionados à condição. Em contrapartida, as infecções pelo vírus HCV e a esteatose hepática não alcoólica estão relacionadas, respectivamente, a 21% e 16% dos óbitos por CHC (ZHUO *et al.*, 2019). É nesse contexto que a maior incidência do CHC em homens explica-se, pela maior prevalência de comportamentos ligados aos fatores de risco associados à doença (DIMITROULIS *et al.*, 2017).

Enquanto as etiologias do CHC variam grandemente entre diferentes regiões e países, de forma geral, a incidência do CHC é consideravelmente maior em países com alta prevalência de infecções crônicas pelos vírus da hepatite B (HBV) e hepatite C (HCV), atingindo até cinco vezes mais casos observados em países afetados por essas condições, em comparação com regiões globais, geralmente no Ocidente, de menor incidência relativa dessas condições subjacentes ao CHC (AKINYEMIJU *et al.*, 2017).

Comparativamente, observa-se uma incidência de até 15 casos de CHC por 100 mil habitantes em regiões mais afetadas pelos vírus causadores de hepatite, enquanto a incidência do CHC em países ocidentais, menos afetados pelas hepatites virais, é de cerca de 3 casos por 100 mil habitantes (DIMITROULIS *et al.*, 2017). Sendo assim, os padrões observados por estudos de tendência, levando em consideração o impacto das hepatites virais como etiologia mais comum para o CHC, sugerem que a incidência desta condição pode ser reduzida substancialmente a partir de políticas mais agressivas no controle das hepatites virais (ZHUO *et al.*, 2019).

Dentre as tendências a respeito das etiologias do CHC, destaca-se o aumento acentuado da incidência do carcinoma hepatocelular relacionada à esteatose hepática não alcoólica, especialmente nas Américas. Na Ásia, as políticas estabelecidas para controle das hepatites virais criaram uma tendência de diminuição na prevalência das infecções dessa sorte para as novas gerações, enquanto a mudança de estilo de vida e padrões dietéticos nestes países favorece também o aumento da relevância da DHGNA como causadora do CHC. Nesse contexto, modelos matemáticos e epidemiológicos sugerem que a contribuição da doença hepática gordurosa não alcoólica na incidência e mortalidade do CHC deve aumentar nos próximos anos, como reflexo da obesidade e da síndrome metabólica, a ponto de se tornar uma das principais causas do CHC (ZHUO *et al.*, 2019).

A detecção precoce do CHC é fundamental na melhoria do prognóstico e na ampliação das opções terapêuticas com intenção curativa da

doença. Nesse contexto, a principal ferramenta utilizada para melhorar as chances de detecção precoce são os programas de vigilância, geralmente aplicados a populações de alto risco, especialmente relacionados às condições tidas como etiologia comum do CHC, para a detecção de tumores em estágios iniciais. Os programas de vigilância, bem como o diagnóstico do CHC, consistem principalmente em exames de imagem, com destaque para a ultrassonografia (USG), tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM). Nesse contexto, as diretrizes estabelecidas tanto pela *American Association for the Study of Liver Disease* (AASLD) como pela *European Association for the Study of the Liver* (EASL) sugerem a ultrassonografia como estudo preferido para vigilância da doença, em caráter bianual para pacientes em alto risco de desenvolvimento do CHC. Apesar disso, também faz parte dos protocolos diagnósticos do CHC a dosagem de alfa-fetoproteína (AFP), tida como principal marcador sorológico do CHC, apesar de esta possuir sensibilidade variável em função do tamanho do tumor, sendo comumente de 25% para tumores menores do que 3 cm em diâmetro e de até 50% para massas tumorais de diâmetro superior a este (DIMITROULIS *et al*., 2017).

Um dos principais critérios utilizados na definição do tratamento a ser seguido, bem como na previsão do prognóstico dos pacientes é o estadiamento do CHC. Dentre as técnicas aplicadas para isso, o sistema definido pela *Barcelona Clinic Liver Cancer* é tido como o mais amplamente aceito e validado no estadiamento do CHC. O *score* BCLC classifica os pacientes principalmente a partir da carga tumoral, da gravidade da doença hepática e do estado funcional (*performance status)* do indivíduo (BRUIX *et al*., 2016).

Além do estadiamento pelo *score* BCLC, a avaliação da função hepática pelo sistema de classificação Child-Pugh também é amplamente utilizada na estratificação da gravidade da disfunção hepática em pacientes, especialmente aqueles com cirrose, a partir de cinco parâmetros clínico-laboratoriais, sendo eles: bilirrubina sérica, albumina sérica, tempo de protrombina (ou INR), ascite, e encefalopatia hepática. A soma das pontuações em cada parâmetro permite a classificação da função hepática dos pacientes em grupos A (doença bem compensada), B (função significativamente comprometida) e C (doença descompensada) (TSORIS & MARLAR, 2023).

Geralmente, a classificação Child-Pugh é incorporada ao estadiamento BCLC, como parte da avaliação da função hepática, sendo estes métodos utilizados em conjunto na definição dos tratamentos potencialmente curativos, que podem ser ressecção hepática (RH), transplante hepático (TH) ou ablação, principalmente (BRUIX *et al*., 2016).

Os pacientes em estágios iniciais (BCLC 0 ou BCLC A) são aqueles com lesão solitária ou de até três nódulos, desde que o maior deles não exceda 3 cm, e desde que não haja invasão vascular ou espalhamento para regiões extra-hepáticas, com função hepática preservada. Também são classificados como BCLC A os pacientes que apresentam CHC grande, de diâmetro maior de 5 cm, desde que não haja invasão vascular. O estágio intermediário (BCLC B) inclui os pacientes que possuem tumores grandes e multifocais, mas com função hepática preservada e sem indícios de invasão vascular ou espalhamento para além do fígado. Pacientes em estágio avançado do CHC (BCLC C) possuem, isoladamente, ou de forma concomitante, tumores que se espalharam para além do fígado, apresentando invasão vascular ou prevalência de sintomas relacionados ao câncer (ECOG 1-2). Já os pacientes com doença em estágio terminal (BCLC D) possuem função hepática

muito comprometida, e geralmente apresentam sintomas relacionados ao câncer (BRUIX *et al*., 2016).

A partir das classificações, o BCLC direciona os pacientes aos tratamentos ideais. Nesse sentido, pacientes com CHC em estágio inicial (BCLC 0 ou BCLC A) são candidatos ideais aos tratamentos com intenção curativa, com destaque para a ressecção hepática, quando tecnicamente viável, e o transplante hepático, para o qual os pacientes são selecionados a partir dos critérios de Milão (CHC único ≤ 5 cm ou até 3 nódulos, cada um ≤ 3 cm, sem evidências de invasão macrovascular e/ou metástases). Pacientes classificados com BCLC B podem ser tratados, preferencialmente, com quimioembolização transarterial, desde que a função hepática esteja preservada. O critério Child-Pugh A e B pode, no entanto, incluir pacientes com ascite, para os quais o transplante é mais indicado, desde que a carga tumoral permita a inclusão nos critérios para isso, pois, caso contrário, estes pacientes são alternativamente classificados com condição terminal. Para os pacientes com BCLC C, o único tratamento indicado para prolongamento da expectativa de vida é o inibidor de quinases Sorafenibe. Pacientes com BCLC D não são candidatos para transplante, necessitando de cuidados paliativos (BRUIX *et al.*, 2016).

De forma geral, para aqueles pacientes aptos aos tratamentos com intenção curativa, a escolha entre ressecção hepática e transplante hepático, especificamente, envolve uma avaliação complexa, baseada em critérios anatômicos, funcionais e oncológicos. Generaliza-se que pacientes com tumores localizados e função hepática preservada são grandemente beneficiados pela ressecção hepática, enquanto o transplante hepático se trata de uma opção preferencial aos pacientes com comprometimento hepático significativo, como a cirrose avançada ou insuficiência hepática associada (BRUIX *et al.*, 2016; WONG *et al*., 2015).

Apesar da utilidade do sistema BCLC na orientação terapêutica, a definição do tratamento ideal para cada paciente com CHC nem sempre segue uma trajetória linear, mesmo dentro dos grupos classificados como candidatos ideais às intervenções de intenção curativa (BCLC 0 e BCLC A). Isto porque existem diversas variáveis clínicas, anatômicas e funcionais que podem fugir dos padrões e, por isso, desafiam os protocolos de escolha objetiva entre a ressecção hepática e o transplante hepático. Estes desafios tornam-se ainda mais evidentes quando há sobreposição das características clínicas entre pacientes elegíveis para ambas as abordagens, além da ocorrência de limitações movidas por fatores externos, como a disponibilidade de órgãos para transplante (BRUIX *et al.*, 2016).

Dessa forma, apesar dos avanços nos critérios de seleção e dos aprimoramentos nas técnicas cirúrgicas, a escolha entre a ressecção hepática e o transplante hepático ainda enfrenta desafios substanciais. A sobreposição de condições se apresenta como um dos principais destes desafios, em que, por exemplo, pacientes com tumores maiores ou múltiplos podem ser considerados para transplante, mas não atendem, para isso, os critérios de Milão, o que gera questionamentos acerca da necessidade de ampliação desses critérios para a otimização e ampliação das opções terapêuticas (ZHUO *et al.*, 2019). Por outro lado, embora a ressecção hepática ofereça bons resultados em pacientes com função hepática preservada, pode estar contraindicada quando na presença de hipertensão portal significativa ou disfunção hepática, o que restringe sua aplicabilidade mesmo em pacientes com tumores tecnicamente ressecáveis.

Além disso, fatores como escassez de doadores de fígado e variabilidade na resposta ao tratamento complicam ainda mais a definição de qual abordagem oferece o melhor prognóstico, o que fomenta um debate contínuo na prática clínica acerca do tratamento ideal para cada caso, permeado pelas limitações na tomada de decisões puramente objetivas a partir dos critérios já estabelecidos (ZHUO *et al.*, 2019).

Diante desse cenário complexo, marcado pela multiplicidade de variáveis clínicas, limitações estruturais e desafios na aplicação objetiva dos critérios terapêuticos, torna-se essencial uma análise aprofundada das evidências disponíveis sobre a eficácia comparativa entre a ressecção hepática e o transplante hepático no tratamento do carcinoma hepatocelular em estágios iniciais. Assim, este artigo tem como objetivo revisar criticamente a literatura atual, destacando os principais desfechos clínicos associados a cada abordagem, incluindo sobrevida global, recorrência tumoral e qualidade de vida pós-operatória. Busca-se, ainda, discutir os critérios que orientam a escolha entre essas intervenções, refletindo sobre suas limitações e potencialidades, a fim de contribuir para a otimização das decisões terapêuticas individualizadas na prática clínica.

MÉTODO

O presente capítulo consiste em uma revisão narrativa da literatura, realizada durante abril de 2025. A pesquisa necessária foi conduzida nas bases de dados PubMed e Medline, com ênfase em artigos a respeito dos tratamentos cirúrgicos para o carcinoma hepatocelular. Para isso, a estratégia de busca aplicada no PubMed foi: *"("hepatocellular carcinoma"* OR *"HCC")* AND *("hepatectomy"* OR *"liver resection")* AND *("liver transplantation"* OR *"liver transplant")* AND *("comparative study"* OR *"outcome"* OR *"prognosis")"*.

Foram incluídos os estudos a respeito do tema, com ênfase em estudos observacionais e ensaios clínicos comparativos das duas intervenções cirúrgicas em estudo (ressecção hepática e transplante hepático) desde que publicados nos últimos 15 anos e realizados exclusivamente em indivíduos adultos, maiores de 19 anos. Além disso, também foram consultadas as *guidelines* atuais de autoridades internacionais nos assuntos, como a *European Association for the Study of the Liver* (EASL) e a *American Association for the Study of Liver Diseases* (AASLD).

Adicionalmente, outras pesquisas complementares sem filtração específica foram realizadas a fim de obter informações adicionais, além da análise de artigos de grande relevância ao estudo citados nas referências dos estudos selecionados. Os artigos não condizentes com a proposta temática ou com a delimitação do escopo do estudo foram excluídos da análise.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Sobrevida global e livre de doença

Na comparação entre ressecção hepática (RH) e transplante hepático (TH), no tratamento cirúrgico do carcinoma hepatocelular (CHC) em estágios iniciais, o TH geralmente oferece melhores resultados em sobrevida global e livre de doença (SINGAL *et al.*, 2023). Uma meta-análise recente, incluindo 35 estudos e mais de 18 mil pacientes com CHC, dentro dos critérios de Milão, demonstrou que a RH está associada a uma menor sobrevida global em comparação ao TH (HR = 1,44; IC 95%: 1,14–1,81) (KOH *et al*., 2022). Outro estudo revelou que o TH apresenta melhores taxas de sobrevida global e livre de doença em 5 anos, com

odds ratios (OR) de 0,79 para sobrevida global e 0,44 para sobrevida livre de doença, indicando uma vantagem clara do transplante (MARTININO *et al*., 2024). Esses achados reforçam o papel do transplante como modalidade preferencial em pacientes adequadamente selecionados.

Contudo, a análise de subgrupos revela nuances importantes. Em pacientes com lesão única e dentro dos critérios de Milão, não foi observada diferença estatisticamente significativa na sobrevida global entre RH e TH (HR = 1,40; IC 95%: 0,91–2,17). Isso sugere que, para indivíduos com função hepática preservada e tumor uninodular, a ressecção pode ser considerada uma alternativa terapêutica razoável, especialmente em contextos de escassez de órgãos (KOH *et al*., 2022).

Fatores regionais, etiológicos e estruturais podem influenciar os desfechos de sobrevida global em pacientes com CHC. Em estudos conduzidos na América do Norte e Europa, a RH foi associada a uma pior sobrevida global, efeito não observado em populações asiáticas. Essa disparidade pode ser explicada por características epidemiológicas e estruturais distintas: na Ásia, a etiologia predominante é o vírus da hepatite B, frequentemente com menor grau de cirrose, além do uso predominante de transplantes com doadores vivos, que tendem a ocorrer com menor tempo de espera. Por outro lado, nos países ocidentais, o tempo de espera nos transplantes com doadores falecidos permite uma seleção natural de pacientes com biologia tumoral mais favorável. O uso de enxertos menores e vigilância rigorosa com biomarcadores (PIVKA-II, AFP-L3) na Ásia pode justificar a ausência de diferença significativa em sobrevida global entre as técnicas. Também se observou que a eficácia da terapia antiviral para o vírus da hepatite B pode reduzir a mortalidade após RH na Ásia (KOH *et al*., 2022).

Temporalmente, antes de 2010 a inferioridade da RH em relação ao TH foi mais evidente; após esse período, com avanços no monitoramento e cuidados médicos, a diferença em sobrevida global entre as abordagens se tornou menos pronunciada. Quando há vigilância pós-operatória intensiva, a ressecção pode alcançar resultados comparáveis ao TH. Apesar disso, a análise de dados por renda nacional mostrou que o transplante ainda esteve associado a melhores desfechos em países de alta renda, possivelmente devido à maior eficácia dos cuidados pós-transplante nesses locais (KOH *et al.*, 2022).

Em síntese, a escolha entre RH e TH deve considerar critérios anatômicos, funcionais, regionais, etiológicos e estruturais, que influenciam os desfechos oncológicos. A ausência de diferença significativa em sobrevida global entre RH e TH em alguns contextos reforça o papel da vigilância pós-operatória intensiva, da terapêutica antiviral eficaz e da seleção adequada de pacientes na obtenção de resultados comparáveis. É interessante considerar que a ressecção tem mostrado melhorias significativas nos resultados ao longo dos anos, o que é relevante, especialmente devido às limitações conhecidas do transplante. No entanto, o TH permanece a abordagem com menor taxa de recorrência e potencialmente melhor sobrevida livre de doença, sobretudo em contextos com infraestrutura robusta e acesso a doadores (KOH *et al*., 2022).

Taxas de recorrência tumoral

A recorrência tumoral após tratamento cirúrgico do CHC é significativamente mais comum após a RH quando comparada ao TH. Em uma meta-análise recente, observou-se que pacientes submetidos à ressecção apresentaram risco quase três vezes maior de recorrência (HR = 2,71; IC 95%: 2,23–3,28) em relação aos

transplantados. Isso se deve, em parte, ao transplante remover tanto o tumor quanto o fígado doente, minimizando o efeito de carcinogênese multicêntrica (KOH *et al*., 2022).

Em um outro estudo, realizado com 976 pacientes com CHC e dentro dos critérios de Milão em que foram tratados com intenção curativa por meio de TH, RH ou ablação, observou-se que o transplante apresentou as menores taxas de recorrência, com maior sobrevida livre de recorrência em comparação aos outros tratamentos. A superioridade do TH neste aspecto é atribuída à sua capacidade de remover não apenas o tumor, mas também o fígado cirrótico subjacente, que favorece a recorrência ou surgimento de novos tumores. Tal estudo foi realizado após o ajuste para fatores clínicos como tamanho/número de tumores, AFP, escore ALBI e hipertensão portal (ZHANG *et al.*, 2022).

De acordo com um documento de orientação para prevenção, diagnóstico e tratamento do CHC da American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), a RH pode ter recorrência intra-hepática de 50-70% em cinco anos, especialmente no primeiro ano pós-ressecção. Alguns fatores relacionados à recorrência incluem idade avançada, sexo masculino, grau de disfunção hepática, tamanho, número e grau/diferenciação do tumor, invasão microvascular e macrovascular, presença de lesões satélites, nível de alfa-fetoproteína (AFP), entre outros fatores de risco. Sendo assim, os pacientes devem ser submetidos a vigilância após a ressecção cirúrgica, utilizando imagem seccional do abdome e tórax e AFP sérica a cada 3-6 meses, não havendo um momento ou duração ideais da vigilância pela AASLD (SINGAL *et al.*, 2023).

Em contraste, o TH, especialmente quando realizado dentro dos critérios de Milão, apresenta uma taxa de recorrência significativamente menor, em torno de 10% em cinco anos. No entanto, a recorrência do CHC após o TH geralmente tem um prognóstico ruim, com menos de 20% dos pacientes elegíveis para ressecção, inelegibilidade para imunoterapia com inibidores de checkpoint imune (ICIs) e sobrevida mediana de ~ 1 ano após a recorrência. Dessa forma, um aumento do número de exames de vigilância após o transplante é necessário para garantir maior chance de receber um tratamento potencialmente curativo e melhora da sobrevida após a recorrência. Embora o tempo ideal de vigilância pós-transplante ainda seja incerto, escores de estratificação de risco podem ajudar a definir os intervalos de vigilância, apesar dessa abordagem ainda necessitar de validação (SINGAL *et al*., 2023).

Complicações e mortalidade perioperatória

Apesar dos avanços técnicos e do suporte perioperatório, a taxa de complicações em cirurgias hepáticas segue elevada. Em ressecções, as complicações variam de 30 a 45%, com eventos graves (grau III ou superior – Clavien–Dindo) em cerca de 11%. Meta-análise recente com idosos demonstrou redução significativa dessas taxas com o uso da laparoscopia em lugar da técnica aberta (YOO *et al.*, 2024).

Nos transplantes hepáticos, complicações biliares são a principal fonte de morbidade. Exames seriados com colangiopancreatografia indicam prevalência de 10 a 32% de fístulas e estenoses anastomóticas (VERNUCCIO *et al*., 2023). Procedimentos minimamente invasivos, como quimioembolização transarterial e ablação por radiofrequência, mostram maior segurança, com complicações graves em menos de 5% e mortalidade inferior a 1%.

A mortalidade perioperatória, geralmente avaliada em 30 e 90 dias, varia conforme a técnica e o perfil populacional. Dados do National Surgical Quality Improvement Program (NSQIP), com mais de 15 mil hepatectomias, apontam mortalidade de 1,6% em 30 dias (MAHMUD *et al*., 2023). Em cirurgias curativas para carcinoma hepatocelular, a mortalidade em 90 dias foi de 7,3% em ressecções menores e de 25,6% quando três ou mais segmentos foram removidos (VAGHIRI *et al*., 2024). Em transplantes, estudos multicêntricos mostram mortalidade entre 18% e 38% após 90 dias, mais elevada em pacientes com MELD ≥ 35 ou insuficiência renal prévia (KRUK *et al.*, 2025). A reserva funcional hepática é fator decisivo na evolução pós-operatória. Pacientes Child–Pugh B ou C apresentam risco duas a quatro vezes maior de óbito precoce após ressecção.

Fatores independentes que elevam o risco de complicações e óbito incluem: idade ≥ 70 anos, fragilidade, doença renal crônica, ressecções amplas, invasão vascular tumoral, ASA III ou superior e perdas sanguíneas relevantes (VAGHIRI *et al.,* 2024). No transplante, a fragilidade pelo Liver Frailty Index relaciona-se a pior qualidade de vida e limitação funcional após um ano, destacando a importância da pré-reabilitação (LAI *et al*., 2023).

Estratégias combinadas e técnicas adjuvantes

Terapias combinadas visam controlar o tumor, reduzir a mortalidade na espera por órgão e ampliar a elegibilidade ao transplante. A quimioembolização transarterial é o tratamento de ponte padrão: uma revisão recente mostrou que, isolada, mantém mais de 80% dos candidatos dentro dos critérios de Milão. Associada à radioterapia, alcança necrose completa em até 89% dos explantes e reduz exclusões da lista de espera (SALEH *et al.*, 2024). Para tumores ≤ 3 cm, a ablação por radiofrequência segue indicada, com recorrência < 10% se realizada até três meses antes do transplante.

O *downstaging* consolidou-se para pacientes fora dos critérios clássicos. O protocolo "*all-comers*" do consórcio MERITS-LT teve sucesso em 67% dos casos, com sobrevida de 58% em três anos e 91% após o transplante, com seleção baseada em resposta biológica (NATARAJAN *et al*., 2023). Na recidiva pós-ressecção, o transplante de resgate é alternativa curativa. Meta-análise com 508 pacientes mostrou redução da mortalidade e recorrência frente à rerressecção ou nova ablação, apesar de maior morbidade e tempo de internação (CHENG *et al*., 2024).

Combinações terapêuticas ampliam as possibilidades. A associação entre quimioembolização e crioablação demonstrou benefício em tumores ≥ 5 cm, com menor progressão e maior sobrevida em um ano, sem aumento significativo de complicações (CHENG *et al.*, 2024). O ensaio LAUNCH mostrou que a combinação entre quimioembolização e lenvatinibe aumentou a sobrevida global em 6,3 meses em comparação com lenvatinibe isolado, com razão de custo-efetividade incremental de US$ 30.482 por QALY no sistema de saúde chinês (HE *et al.*, 2023). Há sinais de benefício adicional com imunoterapia anti-PD-1 subsequente, embora os dados de longo prazo ainda sejam insuficientes.

Do ponto de vista econômico e funcional, a radioembolização (TARE – *transarterial radioembolization*) mantém-se custo-efetiva para sistemas com teto de US$ 50 mil por QALY. A maioria dos transplantados alcança qualidade de vida semelhante à da população geral, mas os classificados como frágeis pelo *Liver Frailty Index* seguem com desempenho funcional infe-

rior (LAI *et al*., 2023), o que reforça a necessidade de avaliação multidimensional para definição e sequenciamento das abordagens.

Em síntese, a morbimortalidade nas cirurgias hepáticas relaciona-se à seleção adequada dos pacientes, considerando reserva hepática, complexidade do procedimento e fatores clínicos modificáveis. Estratégias combinadas, como ponte, *downstaging*, transplante de resgate e terapias multimodais, ampliam o potencial curativo, elevam a sobrevida e, em muitos casos, apresentam boa relação custo-benefício.

Critérios de seleção e fatores determinantes

Oferta e demanda

A lacuna entre a necessidade de transplante hepático e a disponibilidade de enxertos persiste como obstáculo ao tratamento curativo do carcinoma hepatocelular. Dessa forma, a distribuição global é desigual. Na Espanha, foram registrados 48,9 doadores falecidos e 122 transplantes por milhão de habitantes em 2023, resultado de política eficaz de consentimento presumido. Na Ásia-Pacífico, metade dos transplantes é de doador vivo, estratégia que supera a escassez cadavérica. Por exemplo, na Coreia do Sul, houve 49,7 transplantes intervivos por milhão em 2020, contra 9,2 de doador falecido. Em contraste, a África Subsaariana realizou menos de 0,2 transplantes pmp em 2023 (menos de 200 cirurgias para 1,1 bilhão de habitantes) obrigando a ressecção ou os cuidados paliativos na maioria dos casos (IRODaT, 2024). No Brasil, foram 1.819 transplantes entre janeiro e setembro de 2024 (11,9 pmp), dos quais apenas 6,7% vivos, e mais de 2.500 pacientes aguardando enxerto (ABTO, 2024).

Essas disparidades moldam a estratégia terapêutica: onde há oferta robusta (Espanha), o transplante precoce dentro dos critérios de Milão reduz recorrências; em cenários de longa espera (Brasil) ou captação mínima (África), ressecção inicial ou terapias-ponte são vitais para evitar "*drop-out*". Onde doadores vivos são amplamente disponíveis (Ásia-Pacífico) pode-se estender indicação de transplante além dos limites clássicos, embora imponha dilemas éticos e riscos ao doador. Compreender o descompasso oferta *vs* demanda é, portanto, essencial à escolha entre transplante e ressecção hepática.

Tempo de espera e progressão tumoral

O intervalo entre o listamento e o transplante para carcinoma hepatocelular tem grande variabilidade geográfica. Há diferentes variáveis que impactam diretamente o risco de *drop-out*, ou exclusão da lista por progressão tumoral: em centros "*long-wait*", quase um quinto dos pacientes é excluído antes de um ano, enquanto em "*short-wait*" essa proporção cai para menos de 10% (MEHTA *et al.*, 2021). Entretanto, a espera não é o único determinante. Características tumorais, como lesões maiores, múltiplas ou níveis elevados de marcadores (AFP, DCP), elevam a probabilidade de progressão independente do prazo de espera. Para incorporar essa heterogeneidade biológica, desenvolveu-se o *drop-out risk score*, que combina tamanho tumoral, AFP e parâmetros hepáticos, permitindo prever a exclusão com base no risco intrínseco do tumor.

Do ponto de vista terapêutico, essas evidências sustentam o uso sistemático de terapias-ponte, como TACE ou ablação, e reavaliações imagiológicas periódicas para conter o crescimento tumoral durante a espera. Em pacientes de baixo risco biológico e com função hepática preservada, a ressecção primária pode ser considerada em centros com longos tempos de espera, deixando o transplante como opção de resgate em caso de recidiva. Dessa forma, a integração entre duração da lista e perfil tumoral

orienta a escolha entre ressecção e transplante, e futuros critérios de alocação deverão incorporar modelos que reflitam essa dinâmica de progressão.

Recomendações de sociedades internacionais

As sociedades EASL, AASLD e APASL fundamentam-se no algoritmo BCLC 2022, que combina função hepática, desempenho e carga tumoral para orientar ressecção, transplante e terapias adjuvantes. Cada grupo, porém, ajusta recomendações conforme sua realidade. A EASL prioriza transplante dentro dos critérios de Milão em casos de disfunção hepática ou hipertensão portal; em fígados compensados (Child-Pugh A) sem hipertensão, recomenda ressecção, preferencialmente laparoscópica. Advocacia de terapias-ponte para espera > 6 meses e imunoterapia + bevacizumabe em estágios avançados; TKIs ou dupla imunoterapia na segunda linha (EASL, 2024). Já a AASDL mantém "transplante, se Milão, ressecção, se fígado compensado", mas incorpora SBRT como ponte ou terapia definitiva para lesões até 6 cm e antecipa atezolizumabe + bevacizumabe antes de TKIs em BCLC B refratário a TACE. Introduz indicadores de qualidade (tempo de espera ajustado por MELD-exceção e taxa de *drop-out*) para monitorar desempenho institucional (AASLD, 2025). Agora, a APASL aceita ressecção mesmo com hipertensão portal leve e prioriza transplante intervivos para tumores além de Milão, usando critérios expandidos se houver doador compatível. Recomenda vigilância trimestral em alto risco e sequências escalonadas de TKIs e imunoterapias, refletindo limitações de recursos e alta prevalência de HBV (APASL, 2024).

Em comum, as diretrizes endossam o BCLC 2022, o transplante em Milão e o uso de terapias-ponte. Divergem quanto à liberalização de indicações de transplante, ao papel do doador vivo e ao posicionamento da imunoterapia, exigindo adaptação da prática ao contexto local sem perder o embasamento do algoritmo central.

Critérios de seleção para transplantes

Os critérios de Milão continuam sendo referência clássica. Para doentes com função hepática preservada (Child-Pugh A sem hipertensão portal), séries recentes demonstram sobrevida em torno de 74% após ressecção anatômica, embora com taxas de recidiva até três vezes maiores que no transplante, justificando o transplante de resgate em caso de recidiva pós-hepatectomia (CICALESE, 2024).

Critérios expandidos surgiram para incluir mais pacientes sem perder eficácia oncológica. O UCSF permite tumor único até 6,5 cm ou soma dos diâmetros até 8 cm, e o Up-to-Seven combina número de nódulos e diâmetro para um escore ≤ 7, ambos oferecendo sobrevida de 70-75% (INCE *et al*., 2022). Tais limites ajustam-se bem em programas com oferta de órgãos relativamente ampla ou com doadores vivos. Por outro lado, em locais de oferta mais restrita, adotam-se critérios biológicos. O protocolo de Toronto elimina limites de tamanho/número se o tumor for confinado ao fígado, bem diferenciado e sem invasão vascular, alcançando sobrevida de até 78% em cinco anos (SAPISOCHIN *et al*., 2016). Já os critérios de Hangzhou combinam volume tumoral ≤ 8 cm ou AFP ≤ 400 ng/mL, demonstrando eficácia semelhante aos de Milão (LEI *et al*., 2014). Esses modelos prosperam em programas de doador vivo, onde o tempo de espera é reduzido. Assim, a escolha entre ressecção inicial, reservando o transplante como contingência em recidivas, ou transplante *upfront* deve considerar não apenas os critérios morfológicos, mas também o perfil biológico do tumor, a função hepática e a logística de oferta de enxertos em cada região.

CONCLUSÃO

Com base na análise crítica dos estudos reunidos, é possível estabelecer considerações finais relevantes sobre a escolha terapêutica entre a ressecção hepática e o transplante hepático no tratamento do carcinoma hepatocelular em estágios iniciais. Ambas as modalidades cirúrgicas apresentam benefícios concretos, sendo a decisão pela técnica mais apropriada determinada por uma conjunção de fatores clínicos, oncológicos, funcionais e logísticos.

De forma geral, o transplante hepático demonstra superioridade em termos de sobrevida global e sobrevida livre de doença, especialmente quando aplicado a pacientes dentro dos critérios de Milão. Essa modalidade permite tratar simultaneamente o tumor e a doença hepática de base, reduzindo o risco de recorrência e conferindo melhor prognóstico a longo prazo. No entanto, a escassez de órgãos, o longo tempo de espera e os custos envolvidos representam limitações substanciais para sua aplicação ampla e equitativa.

Por outro lado, a ressecção hepática continua sendo uma alternativa válida e eficaz, sobretudo em pacientes com função hepática preservada, tumores uninodulares e ausência de hipertensão portal significativa. Os avanços técnicos recentes e a vigilância pós-operatória intensiva contribuem para o aperfeiçoamento dos desfechos dessa abordagem, tornando-a uma opção razoável nos contextos em que o acesso ao transplante é limitado. Ademais, a estratégia de transplante de resgate após recidiva em pacientes previamente ressecados mostra-se uma via promissora de ampliação das oportunidades terapêuticas.

A literatura também evidencia a influência de fatores regionais, etiológicos e estruturais sobre os resultados oncológicos das duas intervenções. A maior prevalência de doadores vivos em países asiáticos e as desigualdades no acesso ao transplante em países como o Brasil reforçam a importância de se considerar o contexto institucional no planejamento terapêutico. Nesses cenários, estratégias como *down-staging*, terapias locorregionais de ponte e priorização MELD excepcional revelam-se fundamentais para garantir elegibilidade e desfechos favoráveis.

Diante da multiplicidade de variáveis envolvidas, a escolha entre RH e TH deve ser individualizada e embasada em critérios atualizados, recursos disponíveis e discussão multidisciplinar. A produção de novas evidências que incorporem não apenas desfechos de sobrevida, mas também qualidade de vida e impacto funcional, mostra-se essencial para a formulação de algoritmos terapêuticos mais precisos e inclusivos. Somente com essa abordagem integrativa consolida-se um cuidado oncológico cirúrgico eficaz, seguro e equitativo para os pacientes com CHC.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AKINYEMIJU, T. *et al*. The burden of primary liver cancer and underlying etiologies from 1990 to 2015 at the global, regional, and national level: results from the global burden of disease study 2015. JAMA Oncology, v. 3, p. 1683, 2017. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.3055.

AMERICAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF LIVER DISEASES – AASLD. AASLD Practice Guidance: diagnosis, staging, and management of hepatocellular carcinoma – 2025 update. Hepatology, Hoboken, v. 77, p. 1150, 2025. doi: 10.1002/hep.33000.

ASIAN PACIFIC ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER – APASL. APASL Clinical Practice Guideline on hepatocellular carcinoma: 2024. Hepatology International, Singapore, v. 18, 2024. doi: 10.1007/s12072-024-10590-y.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS - ABTO. Registro brasileiro de transplantes: dados de janeiro a setembro 2024. São Paulo: ABTO, 2024.

BRUIX, J. *et al*. Evidence-based diagnosis, staging, and treatment of patients with hepatocellular carcinoma. Gastroenterology, v. 150, p. 835, 2016. doi: 10.1053/j.gastro.2015.12.041.

CHENG, J.F. *et al*. Meta analysis of transarterial chemoembolization combined with cryoablation versus transarterial chemoembolization alone for ≥ 5 cm hepatocellular carcinoma. World Journal of Gastrointestinal Oncology, v. 16, p. 2793, 2024. doi: 10.4251/wjgo.v16.i6.2793.

CICALESE, L. Hepatocellular carcinoma (HCC) treatment & management: approach considerations, nonoperative therapy, surgical therapy. Medscape, 14 out. 2024.

DIMITROULIS, D. *et al.* From diagnosis to treatment of hepatocellular carcinoma: an epidemic problem for both developed and developing world. World Journal of Gastroenterology, v. 23, p. 5282, 2017. doi: 10.3748/wjg.v23.i29.5282.

EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER – EASL. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma – 2024 update. Journal of Hepatology, Amsterdam, v. 84, 2025. doi: 10.1016/j.jhep.2024.12.015.

HE, Y. *et al.* Cost effectiveness analysis of transarterial chemoembolization combined with lenvatinib as the first line treatment for advanced hepatocellular carcinoma. Frontiers in Pharmacology, v. 14, p. 1219694, 2023. doi: 10.3389/fphar.2023.1219694.

INTERNATIONAL REGISTRY IN ORGAN DONATION AND TRANSPLANTATION – IRODaT. Liver transplants per million population: Africa, 2023. Madrid: IRODaT, 2024.

INCE, V. *et al*. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: historical evolution of transplantation criteria. World Journal of Clinical Cases, v. 10, p. 10413, 2022. doi: 10.12998/wjcc.v10.i29.10413.

KOH, J.H. *et al.* Liver resection versus liver transplantation for hepatocellular carcinoma within Milan criteria: a meta-analysis of 18,421 patients. HepatoBiliary Surgery and Nutrition, v. 11, p. 78, 2021. doi: 10.21037/hbsn-21-350.

KRUK, E. *et al.* Survival analysis of liver transplants in patients with acute liver failure from acetaminophen and mushroom toxicity. Annals of Transplantation, v. 30, e946485, 2025. doi: 10.12659/AOT.946485.

LAI, J.C. *et al.* Association of frailty with health-related quality of life in liver transplant recipients. JAMA Surgery, v. 158, p. 241, 2023. doi: 10.1001/jamasurg.2022.6437.

LEI, J.Y. *et al*. Hangzhou criteria for liver transplantation in hepatocellular carcinoma: a single-center experience. European Journal of Gastroenterology & Hepatology, v. 26, p. 200, 2014. doi: 10.1097/MEG.0b013e3283652b66.

MAHMUD, N. *et al.* Performance of risk prediction models for post operative mortality in patients undergoing liver resection. American Journal of Surgery, v. 225, p. 198, 2023. doi: 10.1016/j.amjsurg.2022.07.028.

MARTININO, A. *et al*. Liver transplantation vs liver resection in HCC: promoting extensive collaborative research through a survival meta-analysis of meta-analyses. Frontiers in Oncology, v. 14, 2024. doi: 10.3389/fonc.2024.1366607.

MEHTA, N. *et al*. A novel waitlist dropout score for hepatocellular carcinoma - identifying a threshold that predicts worse post-transplant survival. Journal of Hepatology, v. 74, p. 829, 2021. doi: 10.1016/j.jhep.2020.10.033.

NATARAJAN, B. *et al.* Downstaging hepatocellular carcinoma before liver transplantation: a multicenter analysis of the "all comers" protocol in the MERITS LT consortium. American Journal of Transplantation, v. 23, p. 1771, 2023. doi: 10.1016/j.ajt.2023.07.021.

SALEH, Y. *et al.* Hepatocellular carcinoma: the evolving role of systemic therapies as a bridging treatment to liver transplantation. Cancers, v. 16, p. 2081, 2024. doi: 10.3390/cancers16112081.

SAPISOCHIN, G. *et al*. The extended Toronto criteria for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: A prospective validation study. Hepatology, v. 64, p. 2077, 2016. doi: 10.1002/hep.28643.

SINGAL, A.G. *et al.* AASLD practice guidance on prevention, diagnosis, and treatment of hepatocellular carcinoma. Hepatology, v. 78, p. 1922, 2023. doi: 10.1097/HEP.0000000000000466.

TSORIS, A. & MARLAR, C.A. Use of the Child Pugh Score in liver disease. StatPearls, 13 mar. 2023.

VAGHIRI, S. *et al.* Predictive factors of 90 day mortality after curative hepatic resection for hepatocellular carcinoma: a western single center observational study. Langenbeck's Archives of Surgery, v. 409, 2024. doi: 10.1007/s00423-024-03337-5.

VERNUCCIO, F. *et al.* Biliary complications after liver transplantation: a computed tomography and magnetic resonance imaging pictorial review. World Journal of Gastroenterology, v. 29, p. 3257, 2023. doi: 10.3748/wjg.v29.i21.3257.

WONG, T.C. *et al*. Resection versus liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. Journal of Gastroenterology and Hepatology, v. 30, p. 98, 201.

YOO, J.J. *et al*. Comparing laparoscopic and open resection in elderly hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta analysis. Journal of Gastrointestinal Oncology, v. 15, p. 1153, 2024. doi: 10.21037/jgo-24-67.

ZHANG, N. *et al.* Comparison of the long-term outcomes of patients with hepatocellular carcinoma within the Milan criteria treated by ablation, resection, or transplantation. Cancer Medicine, v. 12, p. 2312, 2023. doi: 10.1002/cam4.5063.

ZHUO, Y. *et al.* Changing epidemiology of hepatocellular carcinoma and role of surveillance. In: HOSHIDA, Y., editor. Hepatocellular carcinoma: translational precision medicine approaches. Cham: Human, 2019. doi: 10.1007/978-3-030-21540-8_3.