

Recorrência local do carcinoma hepatocelular após transplante hepático em pacientes com hepatite B ou C

Local recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation in patients with hepatitis B or C

Recurrencia Local del Carcinoma Hepatocelular Tras Trasplante Hepático en Pacientes con Hepatitis B o C

Luís Humberto Romeiro Tenório¹, Lunara Gabriele Fernandes Barbosa², Nailton Jatobá Tenório³

Como citar: Tenório LHR, Barbosa LGF, Tenório NJ. Recorrência local do carcinoma hepatocelular após transplante hepático em pacientes com hepatite B ou C. REVISA. 2026; 15(Esp.4): 7-13. Doi: <https://doi.org/10.36239/revisa.v15.nEsp4.p7a13>

REVISA

1. Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre. Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.
<https://ocid.org/0009-0009-6501-5485>

2. Universidade Federal do Tocantins. Palmas, Tocantins, Brasil.
<https://orcid.org/0009-0002-2985-3341>

3. Universidade Federal de São Paulo. São Paulo, São Paulo, Brasil.
<https://orci.org/0009-0002-0802-3496>

Recebido 27/01/2026
Aprovado: 22/03/2026

RESUMO

Objetivo: O presente estudo é uma revisão narrativa da literatura sobre a recorrência local do carcinoma hepatocelular (CHC) em pacientes com hepatites B (HBV) e C (HCV) após transplante hepático. Foram analisados 11 estudos, incluindo coortes observacionais e revisões sistemáticas. Os resultados mostraram que a reativação viral em pacientes com HBV está associada a um prognóstico mais grave, maior mortalidade e maior risco de recorrência locorregional. No caso do HCV, o uso de antivirais de ação direta não elevou a recorrência, sendo eficaz na terapia pré-transplante. A invasão microvascular foi identificada como o preditor mais forte de recorrência em pacientes com HCV, enquanto o estadiamento avançado da doença e a doença extra-hepática foram fatores de risco universais. Em conclusão, o manejo pós-transplante deve incluir supressão viral para pacientes com HBV e estratificação histopatológica para aqueles com HCV, destacando a necessidade de mais estudos multicêntricos.

Palavras-chave: Carcinoma Hepatocelular; Transplante de Fígado; Recorrência Local.

ABSTRACT

Objective: This study is a narrative review of the literature on local recurrence of hepatocellular carcinoma (HCC) in patients with hepatitis B (HBV) and C (HCV) after liver transplantation. Eleven studies were analyzed, including observational cohorts and systematic reviews. The results showed that viral reactivation in HBV patients is associated with a more severe prognosis, higher mortality, and a greater risk of locoregional recurrence. In HCV, the use of direct-acting antivirals did not increase recurrence and was effective as pre-transplant therapy. Microvascular invasion was identified as the strongest predictor of recurrence in HCV patients, while advanced disease staging and extrahepatic disease were universal risk factors. In conclusion, post-transplant management should include viral suppression for HBV patients and histopathological stratification for those with HCV, highlighting the need for further multicenter studies.

Keywords: Hepatocellular Carcinoma; Liver Transplantation; Local Recurrence.

RESUMEN

Objetivo: Este estudio es una revisión narrativa de la literatura sobre la recurrencia local del carcinoma hepatocelular (CHC) en pacientes con hepatitis B (VHB) y C (VHC) tras el trasplante hepático. Se analizaron once estudios, incluidos cohortes observacionales y revisiones sistemáticas. Los resultados mostraron que la reactivación viral en pacientes con VHB se asocia con un pronóstico más grave, mayor mortalidad y mayor riesgo de recurrencia locorregional. En el VHC, el uso de antivirales de acción directa no incrementó la recurrencia y fue eficaz como terapia pretrasplante. La invasión microvascular se identificó como el predictor más fuerte de recurrencia en pacientes con VHC, mientras que el estadio avanzado de la enfermedad y la enfermedad extrahepática fueron factores de riesgo universales. En conclusión, el manejo posrasplante debe incluir supresión viral para los pacientes con VHB y estratificación histopatológica para aquellos con VHC, destacando la necesidad de más estudios multicéntricos.

Descriptores: Carcinoma Hepatocelular; Trasplante de Hígado; Recurrencia Local.

Introdução

O carcinoma hepatocelular (CHC) é o principal câncer primário do fígado, resultante da transformação neoplásica de hepatócitos em contexto de inflamação crônica. Do ponto de vista epidemiológico, o CHC responde por 70–85% das neoplasias hepáticas primárias; no Brasil, o DataSUS registrou ~14,7 mil casos de neoplasia maligna do fígado e vias biliares intra-hepáticas entre 2021-2025, concentrados sobretudo na Região Sudeste, reforçando sua relevância como problema de saúde pública.¹

O transplante hepático (TH) é central para o tratamento curativo do CHC, removendo o tumor e substituindo o fígado cirrótico. Contudo, a recidiva pós-TH (10–15%) persiste, especialmente nos primeiros 2 a 3 anos, exigindo vigilância intensiva.²

A etiologia viral modula distintamente a carcinogênese e o risco de recidiva. O HBV, ao integrar-se ao genoma, promove oncogênese mesmo sem cirrose avançada. O HCV induz carcinogênese por estresse oxidativo e fibrose progressiva, tipicamente em cirrose.³ Tais distinções são cruciais no pós-transplante e exigem compreensão adequada.

Objetivos

O presente estudo tem como objetivo analisar as evidências científicas sobre a recorrência de CHC em pacientes com HBV ou HCV após o transplante de fígado. A pesquisa busca identificar a frequência e os fatores de risco, além de avaliar os desfechos clínicos e terapêuticos para aprimorar o conhecimento sobre o manejo.

Método

Os dados desta revisão foram obtidos no PubMed/MEDLINE e o processo seguiu as diretrizes PRISMA 2020. Por se tratar da análise de dados secundários, públicos e anônimos, a submissão a Comitê de Ética foi dispensada. Foram incluídos estudos sobre carcinoma hepatocelular (CHC) em pacientes com hepatite B (HBV) e/ou hepatite C (HCV) submetidos a transplante hepático (TH) que reportassem recorrência local/intra-hepática. A busca utilizou descritores MeSH combinados por operadores booleanos: (“Liver Transplantation”[Mesh]) AND (“Carcinoma, Hepatocellular”[Mesh]) AND (“Hepatitis B”[Mesh] OR “Hepatitis C”[Mesh]) AND (“Neoplasm Recurrence, Local”[Mesh]), limitada aos últimos cinco anos, aos idiomas inglês ou português e a textos com acesso integral; a última busca foi realizada em 15/08/2025, resultando em 23 registros.

Foram elegíveis coortes prospectivas/retrospectivas, estudos observacionais e revisões sistemáticas/metanálises metodologicamente robustas. Excluíram-se relatos de caso, editoriais, cartas, revisões narrativas sem método estruturado, artigos sem acesso integral, fora do período/idiomas definidos ou que não distinguissem adequadamente a recorrência local. A seleção foi realizada por dois revisores independentes, com resolução de discordâncias por consenso,

resultando em 11 estudos incluídos, conforme ilustrado no fluxograma PRISMA (Figura 1).

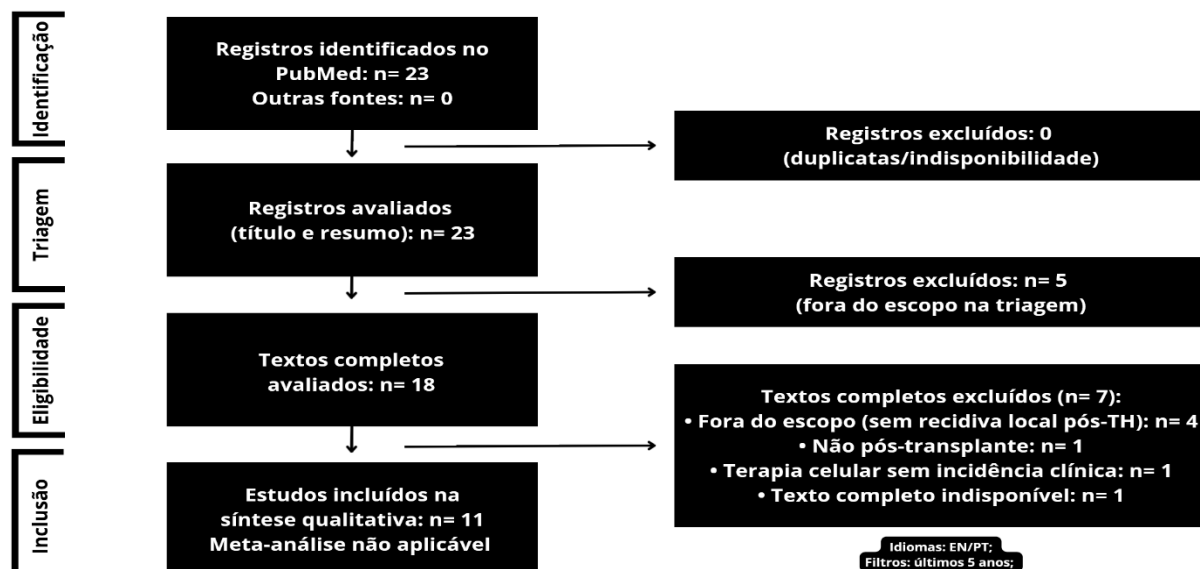


Figura 1 – Fluxograma PRISMA da seleção dos estudos incluídos na revisão. Fonte – Elaborado pelos autores, adaptado de PRISMA 2020.

A extração de dados contemplou características do estudo, perfil dos pacientes e transplantes, fatores tumorais, uso de antivirais e principais desfechos (recorrência, sobrevida e preditores). Devido à heterogeneidade entre os estudos, optou-se por síntese qualitativa narrativa, sem metanálise.

Resultados

Características dos estudos incluídos

Foram incluídos 11 estudos (2020–2024), contemplando coortes multicêntricas e unicêntricas, uma meta-análise e estudos observacionais, com amostras de 76 a 13.276 receptores de transplante hepático (TH) por carcinoma hepatocelular (CHC). As populações abrangeram hepatite B (HBV), hepatite C (HCV), etiologia alcoólica e coinfeção HBV+HCV. O desfecho primário foi recorrência local/intra-hepática, conforme cada estudo (p. ex., recidiva intra-enxerto, no leito hepático ou locorregional).

Incidência e padrões de recorrência local/intra-hepática

As taxas variaram conforme desenho e etiologia. Em CHC-HBV, uma coorte encontrou 18,8% de metástase hepática.¹⁰ Em série multicêntrica, a recorrência locorregional global foi 1,5%, mais frequente em HBV (5,9%; aOR 6,68; IC95% 1,62–27,48; p=0,009) do que na etiologia alcoólica, sem diferença para HCV (1,1%; aOR 0,84; IC95% 0,28–2,54; p=0,754) e 0% na coinfeção.⁵ Em pacientes com HCV, a recorrência de CHC foi relatada em 17,0% quando havia maior carga histopatológica como invasão microvascular.⁶ Já em outras séries, a recorrência foi de 6,6% no grupo

de DAA pré-transplante e 28,2% no grupo naíve (sem tratamento prévio).¹¹ Para HBV, a recorrência de CHC foi de 4,8% em pacientes sob profilaxia combinada.⁸ Em HBV sob imunoglobulina anti-HBs (HBIG) subcutânea + análogo de nucleos(t)ídeo (NUCs) de alta barreira, a recorrência de CHC foi 4,8%.⁸ Em suma, a incidência local oscilou de ~1–6% em séries mistas, podendo chegar a ~19% em coortes de HBV sob maior risco.

Fatores associados à recorrência local/intra-hepática e global

A reativação de HBV foi determinante central. Após pareamento por score de propensão, receptores com reativação apresentaram sobrevida livre de recorrência (SLR) em 5 anos de 16,4% vs 63,1% ($p<0,01$) e uma incidência significativamente maior de recorrência pós-transplante (78,9% vs 25,4%); a reativação foi preditor independente de pior sobrevida global (SG) (aHR 3,467; IC95% 2,380–5,052; $p<0,001$).¹⁰ Em HCV, a invasão microvascular no explante foi o preditor mais robusto (HR 14,86; IC95% 4,47–49,39; $p<0,001$).⁶ Em coorte com/sem HIV, apenas doença extra-hepática foi independente (aHR 56,379; IC95% 15,453–205,697; $p<0,001$).⁷ Etiologicamente, HBV manteve maior risco locorregional que álcool (aOR 6,68), sem diferença para HCV.⁵ Os principais preditores e medidas de efeito estão na Tabela I.

Tabela I – Preditores e medidas de efeito (selecionados)

Estudo	Preditor	Medida	IC95%	p	Desfecho
Li (2024)	Reativação de HBV	aHR 3,467	2,380–5,052	<0,001	Mortalidade pós-TH
Li (2024)	Tumor fora dos critérios de Milão / invasão microvascular / enxerto HBsAg+†	–	–	<0,05	Reativação de HBV (modelo preditivo)
Zhang (2023)	HBV vs. álcool	aOR 6,68	1,62–27,48	0,009	Recorrência locorregional
Vidal (2020)	Invasão microvascular	HR 14,86	4,47–49,39	<0,001	Recorrência de CHC
Gorgen (2020)	DAAAs pré-TH (vs. naíve)	HR 0,44	0,19–1,00	n.s.	Recorrência (SLR)
Rossotti (2023)	Doença extra-hepática	aHR 56,379	15,453–205,697	<0,001	Recorrência de CHC

Fonte – Elaborado pelos autores a partir dos estudos incluídos.

n.s., não significativo.

Notas – aHR: hazard ratio ajustado; HR: hazard ratio; aOR: odds ratio ajustado; OR: odds ratio; IC95%: intervalo de confiança de 95%; SLR: sobrevida livre de recorrência; SG: sobrevida global; DAAAs: antivirais de ação direta.

† linha referente a variáveis incluídas em modelo preditivo para reativação de HBV (sem medida única).

Em pacientes com HCV-CHC, os antivirais de ação direta (DAAAs) não alteraram o padrão de recidiva local/intra-hepática entre os grupos (naíve, DAA ou interferon [IFN]; antes/depois do TH). Além disso, observou-se tendência a SLR

mais favorável com DAA pré-TH, mas sem significância estatística.¹¹ Em HBV, a coincidência de recorrência virológica relacionou-se a maior recorrência tumoral.¹³

Recorrência do HBV pós-transplante (desfecho virológico)

Com profilaxia moderna, a recorrência virológica foi baixa: meta-análise agrupou 1,01%; série com HBIG subcutânea + NUCs reportou 3,6% (2,01%/ano; DNA isolado 0,29%/ano).^{8,9} No estudo de Chou, a taxa de recorrência de HBV, definida como o reaparecimento de HBsAg, foi de 15,3%. Embora o DNA viral do HBV fosse medido após o reaparecimento de HBsAg, a porcentagem de casos com DNA detectável não foi explicitamente detalhada na fonte.¹³

Sobrevida e mortalidade

A idade do doador associou-se a pior SG de modo gradativo, efeito mais visível em receptores HCV, sem diferenças em HBV/álcool/esteato-hepatite não alcoólica (NASH).⁴ Em HCV-CHC, DAAs não aumentou mortalidade, enquanto IFN associou-se a risco maior.¹¹ Em HBV-CHC, reativação foi ligada a pior SG.¹⁰ Em análise hospitalar o estadiamento 4 do CHC foi significativamente associado à mortalidade intra-hospitalar em análise univariada (OR=15.85, P<0.001)⁵

Discussão

Esta revisão demonstra que a recorrência do CHC pós-TH varia conforme a etiologia viral. No HBV, a reativação viral, principal fator de risco, associou-se à queda acentuada na SLR (63% para 16% em cinco anos) e pior SG.¹⁰ A etiologia de HBV ligou-se a um risco maior de recorrência locorregional e metástase à distância versus etiologia alcoólica, além disso sua recorrência virológica associou-se fortemente à tumoral.^{5,13} A eficácia dos esquemas modernos com análogos de NUCs potentes e imunoglobulina anti-HBs, que reduziram a recorrência para menos de 4%, confirma a profilaxia antiviral como componente essencial do manejo oncológico.^{8,9}

No HCV, os DAAs não aumentaram a recidiva e se associaram a sobrevida livre de recorrência superior a 90% em cinco anos.¹¹ Nessa etiologia, a biologia tumoral predomina, e a invasão microvascular foi o preditor mais consistente de recidiva, aumentando o risco em quase quinze vezes.⁶ Isso ressalta a importância da estratificação histopatológica para a avaliação de risco nesse grupo, considerando também que o CHC pode ser um preditor negativo para o sucesso da terapia DAA em receptores de transplante.¹²

Entre os fatores universais, a doença extra-hepática elevou substancialmente o risco de recorrência, estadiamento 4 do CHC levou à uma maior mortalidade intra-hospitalar e a idade do doador teve apenas impacto discreto, sem correlação clara com recidiva.^{4,5,7}

As limitações incluem heterogeneidade nas definições de recidiva, ausência de metanálise quantitativa e amostras reduzidas em alguns subgrupos.^{5,6,8,10,11} Apesar disso, os achados sustentam a necessidade de estratégias

personalizadas: supressão viral rigorosa em HBV e estratificação histopatológica em HCV, além de estudos multicêntricos prospectivos com protocolos padronizados.

Conclusões

A recorrência de CHC após o transplante hepático é influenciada por múltiplos fatores, variando de acordo com a causa viral. Em pacientes com Hepatite B, a reativação do vírus é o principal fator de risco, sendo essencial um controle virológico rigoroso. Já em casos de Hepatite C, a biologia do tumor, especialmente a invasão microvascular, é o que determina o risco de recorrência. Fatores universais, como o estadiamento avançado da doença e a presença de lesões extra-hepáticas, também impactam o prognóstico. Portanto, o manejo pós-transplante deve ser personalizado e com uma vigilância contínua para os casos de alto risco.

Referências

1. Brasil. Ministério da Saúde. DATASUS – Departamento de Informática do SUS. Painel de Oncologia [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2025 [citado 2025 set 1]. Disponível em: <https://datasus.saude.gov.br/painel-oncologia/>
2. Brasil. Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH). Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais. Protocolos Assistenciais HC-UFG/EBserh: Protocolo Assistencial de Transplante Hepático [Internet]. Brasília: EBSERH; 2021 [citado 2025 ago 18]. Disponível em: <https://www.gov.br/ebserh/pt-br/hospitais-universitarios/regiao-sudeste/hc-ufmg/saude/protocolos-assistenciais-hc-ufmg-ebserh>
3. Bouchard MJ, Navas-Martin S. Hepatitis B and C virus hepatocarcinogenesis: lessons learned and future challenges. *Cancer Lett.* 2011 Jun 28;305(2):123-143. doi:10.1016/j.canlet.2010.11.014.
4. Zhou J, Huang Z, Chen Z, Xu F, Tong R, Zheng S. Impact of donor age on liver transplant outcomes in patients with hepatocellular carcinoma: analysis of the SRTR database. *BMC Gastroenterol.* 2021 Apr 30;21(1):195. doi: 10.1186/s12876-021-01786-6.
5. Zhang SS, Zhang JF, Wang JQ, Tang J, Wu ZL, Huang J, et al. Liver Transplantation Outcomes of HBV-, HCV-, and Alcohol-induced Hepatocellular Carcinoma in the United States: Analysis of National Inpatient Samples. *Curr Med Sci.* 2023 Jun;43(3):520-525. doi: 10.1007/s11596-023-2718-5. Epub 2023 Apr 28. .
6. Vidal RIO, Vidal EIO, Pereira BB, Assane CC, Ribeiro A, do Nascimento EM, et al. Risk Factors for Hepatocellular Carcinoma Recurrence and Survival after Liver Transplantation in Patients with HCV-Related Cirrhosis. *Biomed Res Int.* 2020 Oct 17;2020:1487593. doi: 10.1155/2020/1487593.

7. Rossotti R, Merli M, Mazzarelli C, De Carlis RM, Travi G, Vecchi M, et al. Similar survival but higher and delayed hepatocellular carcinoma recurrence in HIV-positive compared to negative cirrhotics undergoing liver transplantation. *Dig Liver Dis.* 2023 Feb;55(2):268-275. doi: 10.1016/j.dld.2022.05.001. Epub 2022 May 27.
8. Roche B, Bauhofer A, Gomez Bravo MÃ, Pageaux GP, Zoulim F, Otero A, et al. Long-Term Effectiveness, Safety, and Patient-Reported Outcomes of Self-Administered Subcutaneous Hepatitis B Immunoglobulin in Liver Post-Transplant Hepatitis B Prophylaxis: A Prospective Non-Interventional Study. *Ann Transplant.* 2022 May 10;27:e936162. doi: 10.12659/AOT.936162.
9. Li MS, Hou ZH, Yao GZ, Tan M. The strategy and efficacy of prophylaxis against hepatitis B virus recurrence after liver transplantation for HBV-related diseases in the era of potent nucleos(t)ide analogues: A meta-analysis. *J Dig Dis.* 2021 Feb;22(2):91-101. doi: 10.1111/1751-2980.12959. PMID: 33128339.
10. Li H, Lu D, Chen J, Zhang J, Zhuo J, Lin Z, et al. Post-transplant hepatitis B virus reactivation impacts the prognosis of patients with hepatitis B-related hepatocellular carcinoma: a dual-centre retrospective cohort study in China. *Int J Surg.* 2024 Apr 1;110(4):2263-2274. doi: 10.1097/JS9.0000000000001141.
11. Gorgen A, Galvin Z, Huang AC, Vinaixa C, O'Rourke JM, Francoz C, et al. The Impact of Direct-acting Antivirals on Overall Mortality and Tumoral Recurrence in Patients With Hepatocellular Carcinoma Listed for Liver Transplantation: An International Multicenter Study. *Transplantation.* 2020 Oct;104(10):2087-2096. doi: 10.1097/TP.0000000000003115.
12. Cieciora T, Urbanowicz A, Foronczewicz B, Hryniewiecka E, Pączek L, Ciszek M. Hepatocellular Carcinoma Is a Negative Predictor of Sustained Viral Response in Liver Transplant Recipients With Hepatitis C Treated With Direct-Acting Antivirals. *Transplant Proc.* 2020 Oct;52(8):2450-2453. doi: 10.1016/j.transproceed.2020.01.098. Epub 2020 Mar 31.
13. Chou HS, Cheng CH, Hung HC, Lee JC, Wang YC, Wu TH, et al. Significance of Hepatitis B Recurrence in Liver Transplantation Recipients. *Biomed Res Int.* 2020 Aug 24;2020:2489526. doi: 10.1155/2020/2489526.
14. Burgos MM, Grande RG, Ortega SL, Leiva IS, Lombardo JC, Santoyo JS, et al. Impact of HCV Treatment on Recurrence of Hepatocarcinoma After Liver Transplantation. *Transplant Proc.* 2023 Jan-Feb;55(1):197-198. doi: 10.1016/j.transproceed.2022.12.011. Epub 2023 Jan 25.

Autor correspondente

Luís Humberto Romeiro Tenorio
Rua Garibaldi, 989, apto 102, Bom Fim, CEP: 90035-052.
Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.
luhrttenorio@hotmail.com