

PREVALÊNCIA DE DIAGNÓSTICO PRÉ-OPERATÓRIO DE CARCINOMA HEPATOCELULAR EM RECEPTORES DE TRANSPLANTE HEPÁTICO, REALIZADOS NO HOSPITAL SANTA ISABEL DE BLUMENAU-SC EM 2008, E ASSOCIAÇÃO COM A CONFIRMAÇÃO DIAGNÓSTICA POR EXAME ANATOMOPATOLÓGICO.

Prevalence of preoperative diagnostic of hepatocellular carcinoma in liver transplant recipients, at Hospital Santa Isabel in Blumenau-SC in the year 2008, and association with the diagnostic confirmation by anatomopathological examination.

Rodrigo Bertoldo¹, Gabriel Höher Peres¹, Marcelo Augusto Scheidemantel Nogara².

RESUMO

Introdução: Carcinoma hepatocelular (CHC) é a neoplasia hepática de maior prevalência em humanos. Nas últimas décadas houve um aumento na incidência desse tumor, em consequência do número crescente de indivíduos infectados pelo vírus da hepatite C (VHC) e pelo aumento na sobrevivência de pacientes cirróticos. Algumas das ferramentas utilizadas na detecção de CHC são: ultrassonografia (US), tomografia computadorizada (TC) e dosagem sérica da alfa-fetoproteína (AFP). O transplante hepático (TH) pode ser empregado como medida terapêutica de CHC em pacientes cirróticos, com tumor restrito ao fígado e em estágio precoce. **Objetivos:** Quantificar a prevalência pré-operatória de carcinoma hepatocelular, segundo os critérios da EASL (Associação Européia para Estudos das Doenças do Fígado) em receptores de transplante hepático e associar à confirmação diagnóstica por exame anatomopatológico, no Serviço de Transplante Hepático do Hospital Santa Isabel, de Blumenau-SC no ano de 2008. **Métodos:** Foram analisados retrospectivamente os dados clínicos de 71 receptores de transplante hepático, enfatizando a etiologia da indicação de TH, a dosagem sérica da AFP pré-operatória, e o diagnóstico anatomopatológico dos órgãos explantados. **Resultados:** A prevalência pré-operatória de CHC foi de 26,76%. Ao considerarmos valores de alfa-fetoproteína ≤ 20 ng/mL como valores normais, encontramos sensibilidade de 63,16% desse método diagnóstico. Em 73,68% dos casos, o diagnóstico pré-operatório de CHC foi confirmado pela análise anatomopatológica dos órgãos explantados. **Conclusão:** Tanto a prevalência pré-operatória de CHC, segundo os critérios da EASL, como a prevalência anatomopatológica de CHC dos órgãos explantados foram superiores às relatadas por outros estudos, possivelmente devido ao aumento nos casos de infecção pelo vírus da hepatite C ocorrido nos últimos anos, pelo aumento na sobrevivência de pacientes com cirrose e pela implantação, desde o ano de 2006, do critério de pontuação do MELD segundo a PORTARIA N° 1.160, DE 29 DE MAIO DE 2006. A prevalência de tumores incidentais e a sensibilidade diagnóstica do nível sérico da AFP foram similares aos encontrados por outros autores. A confirmação diagnóstica de CHC ocorreu em 73,68% dos casos, devido às limitações dos testes diagnósticos.

Descritores: Carcinoma hepatocelular; Cirrose Hepática; Transplante de Fígado.

INTRODUÇÃO

O carcinoma hepatocelular (CHC) é o tumor maligno primário do fígado de maior frequência. Caracteriza-se por ser, na maior parte dos casos, complicação da doença hepática crônica. É a quinta neoplasia mais prevalente no mundo e a terceira causa de óbito associado à neoplasia.¹ Sua incidência global aumentou nas últimas décadas devido, principalmente, ao aumento da incidência de hepatite C.¹⁻⁴ Representa 5,6% das neoplasias na espécie humana. Determina sobrevivência em cinco anos, menor que 5% entre os pacientes cirróticos, se não for realizada conduta terapêutica efetiva.⁵

Técnicas de imagem como ultrassonografia (US), tomografia computadorizada (TC) e exames laboratoriais como a dosagem sérica da alfa-fetoproteína (AFP), estão entre as ferramentas diagnósticas mais úteis. No entanto, a exatidão desses métodos pode variar devido a fatores técnicos e características tumorais.⁶

Instituições:

¹ Acadêmico do curso de Medicina da Universidade Regional de Blumenau-SC, Brasil.

² Departamento de Gastroenterologia e Hepatologia do Hospital Santa Isabel de Blumenau-SC, Brasil e Departamento de Medicina da FURB Blumenau-SC, Brasil.

Correspondência:

Rodrigo Bertoldo

Rua Antônio da Veiga nº 364 / 109 - CEP 89012-500 - Blumenau/ SC.

Fone/fax: (47) 3340-1212.

E-mail: rodrigo_bertoldo@yahoo.com.br

A ressecção cirúrgica e o transplante hepático (TH) são algumas das opções de tratamento curativo para pacientes cirróticos com tumor restrito ao fígado em estágio precoce.⁵ Terapia local, como alcoolização e quimioembolização, pode proporcionar um controle parcial na evolução da doença enquanto o paciente aguarda o TH.⁷ Segundo trabalho realizado no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná no ano de 2006, com 71 pacientes submetidos a transplante hepático, a prevalência de diagnóstico pré-operatório de carcinoma hepatocelular em receptores de TH foi de 16,9%.⁴ Já no estudo de prevalência retrospectiva da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre-RS, no ano de 2006, encontrou-se uma prevalência diagnóstica de 10,61% de hepatocarcinoma, diagnosticado por exame anatomopatológico dos órgãos explantados.⁶

MATERIAL E MÉTODOS

Foram analisados retrospectivamente os prontuários de 71 pacientes submetidos a transplante hepático no Hospital Santa Isabel de Blumenau-SC, no período entre 1º de janeiro de 2008 e 31 de dezembro de 2008, tendo sido excluídos do estudo os pacientes que não possuíam todos os dados necessários à realização do trabalho em seus prontuários e os re-transplantes efetuados nesse período. As seguintes informações do receptor foram coletadas: sexo, idade em anos na ocasião do transplante, etiologia da indicação de transplante hepático, dosagem sérica de alfa-fetoproteína pré-operatória, escore do MELD no momento do transplante, tempo decorrido entre o diagnóstico do tumor e a realização do transplante e diagnóstico anatomopatológico dos órgãos explantados.

O diagnóstico pré-operatório de CHC foi determinado segundo os critérios estabelecido pela Conferência da Associação Européia para Estudos das Doenças do Fígado (EASL) e se baseou na presença de: a) critério radiológico: lesão focal > 2 cm com hipervascularização arterial visualizada em pelo menos duas técnicas de imagem (US, TC, RNM ou angiografia); ou b) critérios combinados: uma técnica de imagem mostrando lesão focal > 2 cm com hipervascularização arterial associada a valores de AFP > 400 ng/ml.⁸ Tumor incidental foi definido como CHC identificado apenas na avaliação anatomopatológica do fígado explantado, com exames pré-operatórios mostrando nível sérico normal de alfa-fetoproteína (≤ 20 ng/mL) e ausência de lesão tumoral nos estudos radiológicos.⁹

Alfafetoproteína é uma alfa 1 globulina considerada marcador mais útil de CHC.¹⁰ São considerados níveis séricos normais aqueles menores ou iguais a 20 ng/mL.¹¹⁻¹³

Model for End-stage Liver Disease (MELD) é um escore matemático baseado em três parâmetros bioquímicos: bilirrubina sérica, nível de creatinina e tempo de protrombina, que classifica os candidatos a receptores de TH em critérios de gravidade, priorizando-se os pacientes com maior pontuação.¹⁴ O escore foi estabelecido como critério para a distribuição dos fígados de doadores falecidos para transplante, de acordo com a PORTARIA Nº 1.160, DE 29 DE MAIO DE 2006.¹⁵ Os diferentes exames necessários para cada cálculo do MELD foram realizados em amostra de uma única coleta de sangue do potencial receptor.¹⁴

Quanto à indicação, o transplante destinou-se aos pacientes portadores de doença hepática aguda ou crônica em fase terminal.¹³ Como critério de elegibilidade para o TH, em pacientes com diagnóstico pré-operatório de CHC, considerou-se a presença de tumor único de diâmetro ≤ 5 cm ou até três lesões com diâmetro ≤ 3 cm cada e, ausência de invasão tumoral da veia porta ou de metástase extra-hepática.¹⁶

Os órgãos explantados foram analisados por patologista experiente para a avaliação das características histopatológicas das lesões identificadas. Todos os casos foram avaliados por patologista que não conhecia as características radiológicas e laboratoriais prévias dos pacientes.

Os resultados foram expressos como mediana e variação ou percentagens.

RESULTADOS

As principais características da população selecionada para o estudo (n=71) estão dispostas na Tabela 1. A média de idade da população em estudo foi de 53 anos. A maior parte dos 71 pacientes eram do sexo masculino, totalizando 51 indivíduos (71,83%). Vírus da hepatite C (VHC) e carcinoma hepatocelular associados a outras patologias foram as etiologias responsáveis pelo maior número de transplantes hepáticos, correspondendo respectivamente a 23,94% (n=17) e 26,76% (n=19). O escore médio do MELD, entre os pacientes incluídos no estudo, foi de 21,83. A mediana do tempo decorrido entre o diagnóstico do tumor e a realização do transplante foi de quatro meses, variando entre 45 dias a 19 meses. Dos 71 pacientes analisados, 54 apresentavam níveis séricos de alfa-fetoproteína menores ou iguais a 20 ng/mL e 17 apresentavam concentração sérica superior a 20 ng/mL, valor considerado elevado.¹¹⁻¹³

Tabela 1: Características da população em estudo.

Variáveis	n (%)
Sexo	
Feminino	20 (28,17)
Masculino	51 (71,83)
Idade média (anos)	53
Etiologia da indicação de TH	
VHC	17 (23,94%)
Outros	16 (22,54%)
CHC + VHC	11 (15,50%)
Etilismo	9 (12,68%)
VHB	6 (8,45%)
CHC + VHB	5 (7,04%)
VHC + Etilismo	4 (5,63%)
CHC + Etilismo	3 (4,22%)
AFP pré-operatória (ng/mL)	
≤ 20	54 (76,06%)
> 20	17 (23,94%)
Escore médio do MELD	21,83
Tempo em lista de espera para TH (dias)	122

VHC: Vírus da hepatite C.

CHC: Carcinoma Hepatocelular.

VHB: Vírus da hepatite B.

AFP: Alfa-fetoproteína.

MELD: Model for End-stage Liver Disease.

TH: Transplante hepático.

Dos 71 prontuários analisados, 19 eram de pacientes que possuíam diagnóstico pré-operatório de CHC determinado pelos critérios da Conferência da Associação Européia para Estudos das Doenças do Fígado (EASL), correspondendo a uma prevalência pré-operatória de CHC de 26,76% (IC 95%: 17,45-37,93). Desses 19 pacientes, 11 (57,89% IC 95%: 35,37-78,17) possuíam o diagnóstico pré-operatório de CHC associado ao vírus da hepatite C (VHC), cinco (26,32% IC 95%: 10,34-49,06) tiveram diagnóstico pré-operatório de carcinoma hepatocelular (CHC) associado ao vírus da hepatite B (VHB) e três (15,79% IC 95%: 4,18-37,21) possuíam diagnóstico de CHC associado ao etilismo.

O diagnóstico anatomopatológico de CHC, entre os pacientes receptores de TH, foi mais prevalente em indivíduos do sexo masculino do que do sexo feminino, 84,21% (IC 95%: 62,79-95,82) e 15,79% (IC 95%: 4,18-37,21) respectivamente.

A análise anatomopatológica dos órgãos explantados diagnosticou CHC em 19 dos 71 pacientes, correspondendo a uma prevalência anatomopatológica de CHC de 26,76% (IC 95%: 17,45-37,93).

DISCUSSÃO

No estudo realizado por Freitas et al. em 2007, a prevalência de diagnóstico pré-operatório de carcinoma hepatocelular em receptores de TH foi de 16,9%.⁴ Parolin *et al.* 2006, em seu estudo retrospectivo com 282 pacientes, que foram submetidos à TH entre os anos de 1991 e 2003, realizados na mesma instituição, encontrou uma prevalência pré-operatória de CHC de 5,23%.¹⁷ No Hospital Santa Isabel de Blumenau-SC (HSI), a prevalência encontrada no ano de 2008 foi superior à verificada nos supracitados estudos. Tal discrepância pode ser explicada pelo fato conhecido de que a incidência de CHC está aumentando em vários países do mundo nos últimos anos, devido ao aumento da incidência de VHC; pelo aumento na sobrevivência de pacientes com cirrose e pela aplicação do escore MELD a partir do ano de 2006.²⁻⁴

Entre os pacientes que realizaram TH no Hospital Santa Isabel no ano de 2008, a prevalência de diagnóstico anatomopatológico de CHC, foi de 26,76% (IC 95%: 17,45-37,93). Esse valor foi superior ao encontrado no estudo de prevalência retrospectiva da Santa Casa de

Misericórdia de Porto Alegre-RS, no ano de 2006, que identificou uma prevalência diagnóstica de 10,61% de hepatocarcinoma através de análise anatomopatológica dos órgãos explantados.⁶ Freitas et al encontrou uma prevalência de CHC de 37,5% após a introdução do escore MELD, ratificando o padrão de aumento de TH em pacientes com CHC após a adoção do escore MELD, no ano de 2006.⁷

Maior prevalência de CHC em indivíduos do sexo masculino já havia sido relatada por Ryder em 2003, por El-Serag e Rudolph em 2007 e por Davila *et al.* em 2005.^{13,11,18} As razões que podem explicar a maior prevalência de CHC encontrada em homens é, segundo El-Serag e Rudolph, pela maior exposição masculina a fatores de risco, como: vírus da hepatite C, vírus da hepatite B, álcool e tabagismo. Além da hipótese de que os andrógenos influenciam a progressão do tumor.

O escore médio do MELD entre os pacientes com diagnóstico pré-operatório de CHC foi de 26,63 com desvio padrão de $\pm 5,23$. O escore médio dos pacientes com diagnóstico pré-operatório diferente de CHC, foi de 20,09 com desvio padrão de $\pm 3,42$. A análise estatística dos dois grupos ($p=0,001$) mostrou uma diferença significativa entre os dois grupos. Fato esse já esperado, graças às determinações da PORTARIA Nº 1.160, DE 29 DE MAIO DE 2006, que estabelece em 20 o valor mínimo do MELD em casos de CHC. Caso o paciente não seja submetido ao TH em três meses, sua pontuação passa automaticamente para MELD 24; e em seis meses, para MELD 29.^{15,19}

De um total de 19 pacientes com diagnóstico pré-operatório de CHC segundo os critérios da Conferência da Associação Européia para Estudos das Doenças do Fígado (EASL), dois pacientes (10,52% - IC 95%: 1,80-30,63) se encaixavam nos critérios combinados e 17 (89,48% - IC 95%: 69,37-98,20) foram enquadrados nos critérios radiológicos.

Análise anatomopatológica confirmou o diagnóstico pré-operatório de CHC em 14 (73,68% - IC 95%: 50,94-89,66) dos 19 pacientes com critérios diagnósticos da EASL. Em cinco indivíduos (9,61% - IC 95%: 3,61-20,03), dos 52 pacientes restantes (sem critérios diagnósticos da EASL), foi diagnosticada anatomopatologicamente a presença de carcinoma hepatocelular; esses indivíduos foram então classificados como portadores de tumores incidentais, segundo os critérios sugeridos por Raphe et al. em 2010.⁹ (Tabela 2)

Tabela 2: Presença de critérios diagnósticos de carcinoma hepatocelular e diagnóstico anatomopatológico de carcinoma hepatocelular entre os pacientes submetidos a transplante hepático no Hospital Santa Isabel em 2008.

Presença de critérios da EASL	Diagnóstico anatomopatológico de CHC	Diagnóstico anatomopatológico diferente de CHC	Total
Sim	14	5	19
Não	5	47	52
Total	19	52	71

EASL: Associação Européia para Estudos das Doenças do Fígado.

CHC: Carcinoma hepatocelular.

A prevalência de tumores incidentais, encontrada nos pacientes receptores de TH no Hospital Santa Isabel, em 2008, foi de 9,61% (IC 95%: 3,61-20,03). Raphe et al. (2010) encontrou prevalência de 9,75% de tumores incidentais, valor muito semelhante ao encontrado em nosso estudo.⁹ Chui et al. (2003), deparou-se com uma prevalência de 26,31% de tumores incidentais, considerado pelo próprio autor como um índice elevado quando comparado à literatura.²⁰

Ao aplicar o teste qui-quadrado (χ^2) com correção de Yates, nos dados referentes à tabela 2, verifica-se a existência de significância estatística ($p<0,001$) entre a presença de critérios da EASL e a confirmação anatomopatológica de CHC.

A sensibilidade dos critérios da EASL encontrada no Hospital Santa Isabel, no ano de 2008 foi de 73,68% (IC 95%: 51,21-88,19), a especificidade do método diagnóstico foi de 90,38% (IC 95%:

79,39-95,82) e a acurácia diagnóstica de 85,92% (IC 95%: 75,98-92,17). A correta detecção de CHC em pacientes cirróticos, através dos critérios da EASL, durante suas fases iniciais, é de extrema importância, pois resulta em excelentes índices de sobrevida livre de recorrência tumoral.¹⁷

Cinco pacientes (26,31% - IC 95%: 10,34-49,06) preenchem os critérios pré-operatórios para CHC segundo a EASL, porém a análise anatomopatológica dos órgãos explantados não confirmou esse diagnóstico. Ou seja, mesmo havendo relação estatisticamente significativa entre a presença dos critérios da EASL e CHC, em alguns casos a presença de CHC não se confirmou devido às limitações intrínsecas dos métodos diagnósticos. Os cinco diagnósticos diferentes de CHC encontrados foram: nódulo

necrótico, nódulo displásico, macronódulo regenerativo, hemangioendelioma e nódulo cirrótico. A série de casos de Silva et al. 2005, analisou anatomopatologicamente nódulos hepáticos macroscopicamente suspeitos em fígados cirróticos, encontrando: 12,8% de nódulos displásicos, 64,9% de macronódulo regenerativo e 11,7% de nódulos cirróticos.²¹

Para Lida et al. (2005), aproximadamente 70% dos CHCs são positivos para alfa-fetoproteína.¹⁰ Maciel et al. (2006), observaram uma sensibilidade diagnóstica de AFP para níveis séricos acima de 20 ng/ml de 32,1%, em seu estudo de prevalência retrospectiva.⁶ Em nosso estudo encontramos sensibilidade diagnóstica da alfa-fetoproteína de 63,16% (IC 95%: 41,04-80,85), logo semelhante ao descrito por Lida et al. e maior que o relatado por Maciel et al. (Tabela 3).

Tabela 3: Nível sérico de alfa-fetoproteína e diagnóstico anatomopatológico de carcinoma hepatocelular entre os pacientes submetidos a transplante hepático no Hospital Santa Isabel em 2008.

Nível sérico de alfa-fetoproteína	Diagnóstico anatomopatológico		Total
	CHC	Outro diagnóstico	
> 20 ng/mL	12	5	17
≤ 20 ng/mL	7	47	54
Total	19	52	71

CHC: Carcinoma Hepatocelular

CONCLUSÃO

A prevalência pré-operatória de CHC, de acordo com os critérios da EASL, assim como a prevalência de CHC em análise anatomopatológica encontrada no Hospital Santa Isabel de Blumenau-SC no ano de 2008, foram superiores às relatadas em estudos anteriores à adoção do escore MELD, o que pode ser atribuído ao aumento na incidência de VHC nas últimas décadas, à maior sobrevida dos pacientes com cirrose e, principalmente, ao fato de em 2006 ter sido implementado o escore MELD que

prioriza o transplante hepático em situações especiais como o CHC. Já a prevalência de tumores incidentais e a sensibilidade do nível sérico da alfa-fetoproteína foram similares às encontradas por outros autores. A confirmação diagnóstica de CHC, através da análise anatomopatológica dos órgãos explantados ocorreu em 73,68% dos casos, devido às limitações dos testes diagnósticos, tanto radiológicos como laboratoriais.

ABSTRACT

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most prevalent liver cancer in humans. In recent decades, it has been witnessed an increasing incidence of such tumor due to the increasing amount of individuals infected with hepatitis C virus (HCV) and the increase of survival of cirrhotic patients. Some of the tools used to detect HCC are ultrasound (US), computed tomography (CT) and serum alpha-fetoprotein dosage (SAFP). Liver transplantation can be used as therapeutic measure of HCC in cirrhotic patients with tumor restricted to the liver and at an early stage.

Purposes: To assess the preoperative prevalence of hepatocellular carcinoma in liver transplant recipients according to the EASL (European Association for the Study of the Liver) criteria and to associate it with the diagnostic confirmation by anatomopathological examination at the Department of Liver Transplantation at Hospital Santa Isabel in Blumenau-SC along. **Methods:** Clinical data were retrospectively analyzed from 71 liver transplant recipients, emphasizing the etiology of the liver transplantation indication, the serum preoperative AFP and the anatomopathological analysis of the explanted organs. **Results:** Preoperative prevalence of HCC was 26.76%. When considering values of the alpha-fetoprotein levels ≤ 20 ng/mL as normal, it can be found 63.16% sensitivity of such diagnostic method. In 73.68% cases, preoperative diagnosis of HCC was confirmed by anatomopathological analysis of the explanted organs. **Conclusion:** Both the prevalence of preoperative HCC according to the EASL criteria, such as prevalence of anatomopathological of the HCC explanted organs was higher than that reported in other studies, possibly due to the increasing cases of infection by hepatitis C occurred in recent years due to the increase in the survival of patients with cirrhosis and by the implementation since 2006 of the criterion set by the MELD score according to the Administrative Rule No. 1160 of 29 May, 2006. The prevalence of incidentalomas and the diagnosis of the serum level sensitivity for AFP were similar to those found by other authors. The HCC diagnostic confirmation occurred in 73.68% cases due to the limitation of the diagnostic tests.

Keywords: Carcinoma, Hepatocellular; Liver Cirrhosis; Liver Transplantation.

REFERÊNCIAS

1. El-serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology*. 2007;132:2557–76.
2. Kiyosawa K, Umemura T, Ichijo T, Matsumoto A, Yoshizawa K, Gad A, et al. Hepatocellular carcinoma: recent trends in Japan. *Gastroenterology*. 2004;127:s17–s26.
3. Liang JT, Heller T. Pathogenesis of hepatitis C–associated hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004;127:s62–s71.
4. Freitas ACT, Parolin MB, Stadnik L, Coelho JCU. Carcinoma hepatocelular: impacto do tempo em lista e das formas de tratamento pré-operatório na sobrevida do transplante de fígado cadavérico na era pré-MELD em um centro no Brasil. *Arq Gastroenterol*. 2007 jul/set;189-94.
5. Silva M, Mattos AA, Fontes PRO, Waechter, FL, Pereira-Lima L. Avaliação da ressecção hepática em pacientes cirróticos com carcinoma hepatocelular. *Arq Gastroenterol*. 2008 jun/ago;99-105.
6. Maciel AC, Cerski CT, Moreira RK, Resende VL, Zanotelli ML, Matiotti SB. Hepatocellular carcinoma in patients undergoing orthotopic liver transplantation: radiological findings with anatomopathological correlation in Brazil. *Arq Gastroentero*. 2006;43(1):24-9.
7. Freitas ACT, Dias JM, Parolin MB, Matias JEF, Coelho JCU. Tratamento local do carcinoma hepatocelular como ponte para o transplante hepático. *Rev. Col. Bras. Cir*. 2009 Dec;36(6):487-92.
8. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma: conclusions of the Barcelona-2000 EASL Conference. *J Hepatol*. 2001;35:421-30.
9. Raphe R, Felício HCC, Rocha MF, Duca WJ, Arroyo Jr PC, D'Santi Neto D, et al. Histopathologic characteristics of incidental hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Transplant Proc*. 2010 Mar;41(2):505-6.
10. Lida H, Honda M, Kawai HF, Yamashita T, Shiota Y, Miao H, et al. Ephrin-A1 expression contributes to the malignant characteristics of α -fetoprotein producing hepatocellular carcinoma. *Gut*. 2005;54:843–51.
11. Trojan J, Raedle J, Zeuzem S. Serum tests for diagnosis and follow-up of hepatocellular carcinoma after treatment. *Digestion*. 1998;59(Suppl 2):72-4.
12. Daniele B, Bencivenga A, Tinessa V, Megna S. α -fetoprotein and ultrasonography screening for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2004;127:s108–s112 .
13. Ryder SD. Guidelines for the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) in adults. *Gut*. 2003;5: iii1-iii8.
14. Wiesner RH, Freeman RB, Mulligan DC. Liver transplantation for hepatocellular cancer: the impact of the MELD allocation policy. *Gastroenterology*. 2004;127:s261–s267.
15. Brasil. Presidência da república. Ministério da Saúde. Portaria n. 1.160 de 29 de maio de 2006. Critérios para distribuição de fígado doador cadáver para transplante. *Diário Oficial da União*. Brasília (DF), 31 maio 2006 n.103.
16. Mies S. Transplante de fígado. *Rev Ass Med Brasil*. 1998;44(2):127-34.
17. Parolin MB, Coelho JCU, Matias JEF, Baretta GA, Ioshii SO, Nardo H. Resultados do transplante hepático em pacientes com diagnóstico pré-operatório de hepatocarcinoma. *Arq Gastroenterol*. 2006 out/dez;43:259-64.
18. Davila, JA, Morgan RO, Shaib, McGlynn KA, El-Serag HB. Diabetes increases the risk of hepatocellular carcinoma in the United States: a population based case control study. *Gut*. 2005;54:533–9.
19. Freitas ACT, Itikawa WM, Kurogi AS, Stadnik LG, Parolin MB, Coelho JCU. The impact of the model for end-stage liver disease (MELD) on liver transplantation in one center in Brazil. *Arq Gastroenterol*. 2010 Sep;47(3): 233-7.
20. Chui AKK, Wong J, Rao ARN, Ng SSM, Chan FKL, Chan HLY, et al. High incidence of incidental hepatocellular carcinoma exists among hepatic explanted livers. *Transplant Proc*. 2003;35:350–1.
21. Silva DDR, Leite VHR. Cirrhotic liver explants: regenerative nodule, dysplasia and hepatocellular carcinoma occurrence. *J Bras Patol Med Lab*. 2005 dez;41:437-42.