




# Prevalência e Diagnóstico de Carcinoma Hepatocelular Incidental em Pacientes Cirróticos Submetidos a Transplante Hepático no Hospital Santa Isabel de Blumenau (SC)

Marcelo Augusto Scheidemantel Nogara<sup>1</sup> , Gabriel Padilha Stadnick<sup>2</sup> , Nathan Kulkys Marques<sup>2</sup>,  
Júlio César Wiederkher<sup>1</sup>, Mauro Igreja<sup>1</sup>, Maira Godoy<sup>1</sup>

1. Hospital Santa Isabel – Serviço de Gastroenterologia, Hepatologia e Cirurgia Geral – Blumenau (SC), Brasil.

2. Universidade Regional de Blumenau –  – Curso de Medicina – Blumenau (SC), Brasil.

 [https://doi.org/10.53855/bjt.v25i1.435\\_pt](https://doi.org/10.53855/bjt.v25i1.435_pt)

Autor correspondente:

marcelonogara@gmail.com

Editor de Seção

Ilka Boin

Recebido

Nov. 13, 2021

Aceito

Jan. 03, 2022

Conflito de interesse

Nada a declarar.

Como Citar

Nogara MAS, Stadnick GP, Marques NK, Wiederkher JC, Igreja M, Godoy M. Prevalência e diagnóstico de carcinoma hepatocelular incidental em pacientes cirróticos submetidos a transplante hepático no Hospital Santa Isabel de Blumenau (SC). BJT. 25(01): e0422. [https://doi.org/10.53855/bjt.v25i1.435\\_pt](https://doi.org/10.53855/bjt.v25i1.435_pt)

eISSN

2764-1589



**Resumo:** Objetivos: Quantificar a frequência do carcinoma hepatocelular incidental (CHCi) e avaliar os motivos para transplante de fígado na população estudada e a acurácia dos exames de imagem no diagnóstico de carcinoma hepatocelular (CHC) em centro de referência de transplantes hepáticos. Métodos: Estudo seccional retrospectivo realizado com base em 426 prontuários de pacientes que foram submetidos a transplante de fígado no Hospital Santa Isabel de Blumenau (SC), entre janeiro de 2016 e dezembro de 2019. Foram avaliados os laudos dos exames anatomopatológicos dos fígados explantados, a evolução dos pacientes e os laudos dos exames de imagem feitos até seis meses antes do transplante. Excluíram-se os pacientes com menos de 18 anos, história de retransplante, insuficiência hepática fulminante, doença hepática metabólica, hepatite autoimune e outras etiologias de insuficiência hepática com menor risco de desenvolvimento de CHC. Resultados: Dos 426 pacientes transplantados, 89 foram excluídos. Entre os incluídos, 190 (56,38%) foram transplantados por cirrose sem CHC previamente diagnosticado e 147 (43,62%) por CHC previamente diagnosticado. A frequência de CHCi foi de 7,89% (15/190). O vírus da hepatite C foi mais frequente entre os pacientes com CHC previamente diagnosticado do que entre aqueles com CHCi ( $p=0,033$ ). A ressonância magnética foi o exame mais sensível e menos específico ( $S=100\%$ ;  $E=75,76\%$ ). A tomografia computadorizada apresentou alta sensibilidade e especificidade ( $S=93,75\%$ ;  $E=90\%$ ), enquanto a ultrassonografia, baixa sensibilidade e alta especificidade ( $S=56,76\%$ ;  $E=97,86\%$ ). Conclusão: Este estudo encontrou dados semelhantes aos da literatura internacional quanto à frequência de CHCi. Ultrassonografia foi o exame menos sensível, enquanto a tomografia computadorizada e a ressonância magnética apresentaram sensibilidade mais elevada do que a vista na literatura. A ressonância magnética demonstrou especificidade menor que a da maioria das referências analisadas.

**Descritores:** Carcinoma Hepatocelular; Transplante de Fígado; Doença Hepática Terminal; Neoplasias Hepáticas.

## INTRODUÇÃO

O câncer de fígado é a quarta maior causa de morte por câncer no mundo. Entre seus vários subtipos, o carcinoma hepatocelular (CHC) representa de 75 a 85% do total de neoplasias malignas do órgão.<sup>1</sup> Condições que levam à cirrose, como etilismo, hepatites virais e doença hepática gordurosa não alcoólica, são os principais fatores de risco para o desenvolvimento de CHC.<sup>2</sup>

O diagnóstico de CHC é difícil em alguns pacientes, especialmente quando o tumor é menor que 20 milímetros. O achado histopatológico de CHC no explante hepático, não previamente diagnosticado por método de imagem ou laboratorial no fígado do receptor, caracteriza o carcinoma hepatocelular incidental (CHCi).<sup>3</sup> A frequência do CHCi é variável, flutuando de 1 a 10% nos centros de estudo.<sup>3-13</sup>

Ultrassonografia (USG) é o exame de escolha para rastreamento de CHC em pacientes com cirrose de qualquer etiologia, enquanto a tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RNM) são os melhores exames para o diagnóstico mais acurado da neoplasia.<sup>14</sup> Quando um nódulo maior que 10 milímetros é encontrado na USG, realizam-se exames multifásicos (TC ou RNM), preferencialmente com contraste hepatoespecífico (ácido gadoxético), para melhor definição da lesão.<sup>15</sup>

Cirrose consiste no estágio final de todas as doenças hepáticas crônicas.<sup>16</sup> O método diagnóstico padrão ouro para cirrose hepática é a biópsia, entretanto esta é um exame invasivo e possui limitações. No centro onde foi feito este estudo, o diagnóstico de cirrose é realizado mediante a combinação de exames laboratoriais e clínicos, como o índice da relação aspartato aminotransferase sobre contagem de plaquetas (Apri), a avaliação da rigidez tecidual por meio da elastografia hepática e exames de imagem, bem como a técnica padrão ouro.<sup>16,17</sup>

O transplante hepático é o principal tratamento para insuficiência hepática aguda e crônica e indicações especiais, como o CHC.<sup>18</sup> A escala Model for End-Stage Liver Disease (Meld) estima o risco de morte na lista de espera para transplante, analisando bilirrubina sérica, tempo de protrombina e creatinina sérica. Essa escala é utilizada para organizar a fila do transplante hepático.<sup>19</sup> Em razão da rápida evolução do CHC, que não é prevista pelo Meld, esses pacientes recebem pontuação adicional, de acordo com a Portaria nº 2.600, de 21 de outubro de 2009, do Ministério da Saúde.<sup>20,21</sup> Pacientes não diagnosticados com CHCi deixam de receber esses pontos, o que tem o potencial de aumentar seu tempo de espera na fila do transplante e pode piorar seu prognóstico.<sup>4</sup>

Em Santa Catarina, foram realizados 135 transplantes hepáticos com doador falecido, em 2018.<sup>22</sup> A cidade de Blumenau é referência em transplantes no estado e nela está localizado o Hospital Santa Isabel, cujo serviço conta com 1.456 transplantes hepáticos feitos até o fim de 2020.<sup>23,24</sup> Diante desse cenário, o presente trabalho avaliou a frequência de CHCi e sua relação com os exames de imagem em um centro de referência.

## MÉTODOS

Trata-se de estudo seccional retrospectivo desenvolvido com base em 426 prontuários de pacientes que foram submetidos a transplante de fígado no Hospital Santa Isabel de Blumenau, entre janeiro de 2016 e dezembro de 2019. A análise foi feita por estudantes de Medicina. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Regional de Blumenau (Furb), e todos os pacientes assinaram um termo de consentimento informado para realização de transplante hepático de doador falecido, do qual consta autorização para o uso dos dados contidos em seus prontuários para pesquisas científicas.

Os critérios de exclusão foram: idade menor que 18 anos, retransplante, hepatite fulminante, hepatite autoimune, hepatite medicamentosa, transplante em outra instituição, colangite, síndrome de Budd-Chiari, doença policística, amiloidose, doença de Caroli, esquistossomose, fibrose cística, síndrome de Rendu-Osler-Weber, hemocromatose, hemossiderose, glicogenose tipo 1, metástases hepáticas, outros tumores que não CHC e CHC fibrolamelar.

O rastreamento de CHC entre os pacientes foi realizado com USG a cada seis meses. TC ou RNM eram feitas se o paciente apresentasse um nódulo hepático suspeito na USG. O diagnóstico de CHC baseou-se em exames radiológicos multifásicos contrastados (TC ou RNM) e/ou biópsia, de acordo com as diretrizes da Associação Europeia para o Estudo do Fígado. O achado típico de CHC nesses exames de imagem é a combinação de hipervascularização na fase arterial com *washout* na fase portal ou tardia.<sup>15,25</sup> Foram considerados positivos todos os exames com suspeita de CHC. Avaliaram-se os laudos dos exames anatomopatológicos dos fígados explantados, as evoluções dos pacientes e os laudos dos exames de imagem de até seis meses antes do transplante.

Os pacientes foram divididos inicialmente em dois grupos:

- Transplantados por cirrose (TxCi), formado por aqueles que possuíam cirrose, mas não CHC previamente diagnosticado ao transplante (CHCpd);
- Transplantados por CHC (TxCHC), composto daqueles que já tinham diagnóstico de CHC antes do transplante.

O grupo TxCi foi subdividido nos grupos CHCi e apenas cirrose (ApCi), de acordo com a presença ou ausência de CHC, respectivamente. O CHCi foi definido como presença de CHC no exame anatomopatológico do fígado explantado, não previamente diagnosticado.

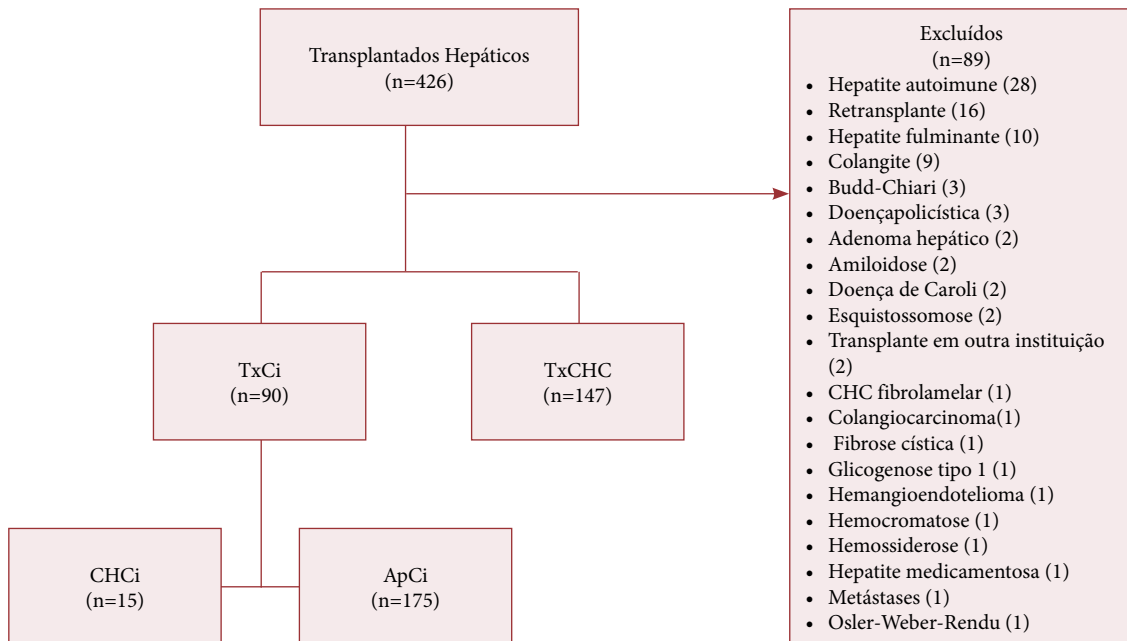
Com base nos dados obtidos, a frequência do achado incidental de CHC foi dada pelo quociente do número de pacientes com CHCi pelo número de pacientes no grupo TxCi. Além disso, foi quantificada a frequência de diagnósticos falso-positivos de CHC no grupo TxCHC. Foram analisadas a especificidade e a sensibilidade dos exames de imagem e a biópsia na detecção de CHC utilizando o exame anatomopatológico como padrão ouro. Quantificaram-se as etiologias das doenças hepáticas que levaram aos transplantes.

Os dados foram organizados em tabelas descritivas contendo principalmente frequências absolutas e relativas (proporções em forma de porcentagem). Variáveis categóricas foram analisadas com o teste de proporções independentes.  $P < 0,05$  foi considerado significativo. A análise dos dados ocorreu com auxílio dos aplicativos Microsoft Excel 2016 e Epi Info versão 7.2.1.0.

## RESULTADOS

Dos 426 pacientes, 89 foram excluídos. No grupo dos excluídos, os motivos foram: hepatite autoimune ( $n=28$ ; 31,46%), retransplante ( $n=16$ ; 17,98%), hepatite fulminante ( $n=10$ ; 11,23%) e outros ( $n=35$ ; 39,33%). Entre os incluídos, 190 (56,38%) foram transplantados por cirrose sem CHCpd (TxCi) e 147 (43,62%) por CHCpd (TxCHC) (Fig. 1). A frequência de CHCi no grupo TxCi foi de 7,89% (15/190), e a frequência de falso-positivos no grupo TxCHC, de 7,48% (11/147) (Tabela 1).

Nos pacientes analisados, o motivo de transplante mais frequente, após o CHC, foi a cirrose alcoólica, seguida pela hepatite C e pela hepatite B. Nos grupos TxCi e ApCi, a etiologia mais comum também foi a alcoólica (48,42 e 50,29%, respectivamente). Já no grupo TxCHC, as hepatites virais foram as mais frequentes (71,43%). No grupo CHCi, não houve etiologia mais prevalente.



TxCi: grupo transplantados por cirrose; TxCHC: grupo transplantados por carcinoma hepatocelular; CHCi: grupo carcinoma hepatocelular incidental; ApCi: grupo apenas cirrose; CHC: carcinoma hepatocelular.

**Figura 1.** Divisão de grupos dos incluídos no estudo e frequências dos motivos de exclusão.

**Tabela 1.** Distribuição de frequência dos pacientes transplantados por carcinoma hepatocelular e por cirrose.

Grupos	n (%)
Considerando todos os pacientes analisados (n=337)	
TxCi	190 (56,38)
TxCHC	147 (43,62)
Dos transplantados por cirrose (n=190)	
CHCi	15 (7,89)
ApCi	175 (92,11)
Dos transplantados por CHC (n=147)	
Verdadeiro-positivos	136 (92,52)
Falso-positivos	11 (7,48)

TxCi: grupo transplantados por cirrose; TxCHC: grupo transplantados por carcinoma hepatocelular; CHCi: grupo carcinoma hepatocelular incidental; ApCi: grupo apenas cirrose.

O etilismo, o vírus da hepatite C (VHC) e a doença hepática gordurosa associada à disfunção metabólica (MAFLD) apresentaram a mesma frequência, 26,67%, enquanto o vírus da hepatite B (VHB) e a etiologia criptogênica corresponderam a 20% das etiologias cada um (Tabela 2). O VHC foi mais frequente entre os pacientes com CHCpd do que entre aqueles com CHCi ( $p=0,033$ ).

Fizeram-se 177 USG, 139 RNM, 133 TC e 19 biópsias. A frequência de realização de cada exame diferiu entre os grupos, mas sem significância estatística. No grupo CHCi, nenhum dos pacientes passou por RNM, em oposição a 14,29% dos pacientes do grupo ApCi ( $p=0,140$ ). A porcentagem de pacientes que fez ao menos um exame de imagem multifásico contrastado, excluindo aqueles que realizaram biópsia, foi de 45,71% no grupo ApCi e de 26,67% no grupo com CHCi ( $p=0,237$ ) (Tabela 3).

A RNM foi o exame mais sensível e menos específico ( $S=100\%$ ;  $E=75,76\%$ ). A TC apresentou altas sensibilidade e especificidade ( $S=93,75\%$ ;  $E=90\%$ ), enquanto a USG, baixa sensibilidade e alta especificidade ( $S=56,76\%$  e  $E=97,86\%$ ) (Tabela 4).

**Tabela 2.** Distribuição de frequência dos pacientes transplantados por carcinoma hepatocelular ou por cirrose, segundo etiologias.

Etiologias	TxCi (n=190)		TxCHC (n=147)		Total (n=337)	
	n (%)		n (%)		n (%)	
Alcoólica	92 (48,42)		25 (17,01)		117 (34,72)	
VHC	35 (18,42)		75 (51,02)		110 (32,64)	
VHB	13 (6,84)		30 (20,41)		43 (12,76)	
Criptogênica	32 (16,84)		8 (5,44)		40 (11,87)	
MAFLD	34 (17,89)		16 (10,88)		50 (14,84)	
No TxCi (n=190)						
Etiologias	ApCi (n=175)		CHCi (n=15)		Total (n=190)	
	n (%)		n (%)		n (%)	
Alcoólica	88 (50,29)		4 (26,67)		92 (48,42)	
VHC	31 (17,71)		4 (26,67)		35 (18,42)	
VHB	10 (5,71)		3 (20)		13 (6,84)	
Criptogênica	29 (16,57)		3 (20)		32 (16,84)	
MAFLD	30 (17,14)		4 (26,67)		34 (17,89)	
No TxCHC (n=147)						
Etiologias	Falso-positivos (n=11)		Verdadeiro-positivos (n=136)		Total (n=147)	
	n (%)		n (%)		n (%)	
Alcoólica	2 (18,18)		23 (16,91)		25 (17,01)	
VHC	7 (63,64)		68 (50)		75 (51,02)	
VHB	1 (9,09)		29 (21,32)		30 (20,41)	
Criptogênica	1 (9,09)		7 (5,15)		8 (5,44)	
MAFLD	2 (18,18)		14 (10,29)		16 (10,88)	

TxCi: grupo transplantados por cirrose; TxCHC: grupo transplantados por carcinoma hepatocelular; VHB: vírus da hepatite B; VHC: vírus da hepatite C; MAFLD: doença hepática gordurosa associada à disfunção metabólica; CHCi: grupo carcinoma hepatocelular incidental; ApCi: grupo apenas cirrose.

## DISCUSSÃO

O diagnóstico de CHC, diferentemente do que ocorre com outros tumores, pode ser realizado por meio de exames de imagem multifásicos contrastados não invasivos. Isso se dá por causa da alta probabilidade pré-teste para CHC no contexto de cirrose. Pacientes não cirróticos, no entanto, necessitam de confirmação com biópsia da lesão.<sup>15</sup> Assim, visando manter a homogeneidade da população quanto à probabilidade pré-teste, incluíram-se na pesquisa apenas pacientes transplantados com cirrose e/ou CHC.<sup>26,27</sup>

O grupo de referência para o cálculo da frequência de CHCi varia na literatura, o que dificulta a comparação com outros centros. Um estudo clássico de Klintmalm ficou conhecido por apresentar elevada prevalência de CHCi (40%), porém ele avaliou a frequência do CHCi no grupo de pacientes com anatomopatológico do explante positivo para CHC.<sup>28</sup> Choi *et al.* analisaram a frequência de CHCi apenas entre os pacientes com cirrose por VHB.<sup>29</sup> A maioria das pesquisas consultadas, no entanto, faz a análise com base no número total de transplantados ou no de pacientes sem CHCpd. A frequência de CHCi nesses estudos varia entre 1 e 10%.<sup>3-13</sup> No presente estudo, utilizando os pacientes sem CHCpd (grupo TxCi) como referencial, foi constatada frequência de CHCi de 7,89% (15/190). O valor está em conformidade com o intervalo encontrado na literatura. Ao calcular a frequência de CHCi entre todos os pacientes da população estudada, obteve-se frequência de 4,45% (15/337).

**Tabela 3.** Distribuição de frequência dos pacientes transplantados por carcinoma hepatocelular ou por cirrose, segundo tipos de exame realizados e grupos.

Tipos de exame	TxCi (n=190)	TxCHC (n=147)	Total (n=337)
	n (%)	n (%)	n (%)
No grupo geral (n=337)			
RNM	25 (13,16)	114 (77,55)	139 (41,25)
TC	67 (35,26)	66 (44,90)	133 (39,47)
USG	152 (80)	25 (17,01)	177 (52,52)
Biópsia	4 (2,11)	15 (10,20)	19 (5,64)
Apenas RNM	15 (7,89)	57 (38,78)	72 (21,36)
Apenas TC	19 (10)	27 (18,37)	46 (13,65)
Apenas USG	102 (53,68)	0 (0)	102 (30,27)
TC ou RNM (menos biópsia)	84 (44,21)	132 (89,80)	216 (64,09)
No TxCi (n=190)			
Tipos de exame	ApCi (n=175)	CHCi (n=15)	Total (n=190)
	n (%)	n (%)	n (%)
RNM	25 (14,29)	0 (0)	25 (13,16)
TC	63 (36)	4 (26,67)	67 (35,26)
USG	138 (78,86)	14 (93,33)	152 (80)
Biópsia	4 (2,29)	0 (0)	4 (2,11)
Apenas RNM	15 (8,57)	0 (0)	15 (7,89)
Apenas TC	18 (10,29)	1 (6,67)	19 (10)
Apenas USG	91 (52)	11 (73,33)	102 (53,68)
TC ou RNM (menos biópsia)	80 (45,71)	4 (26,67)	84 (44,21)
No TxCHC (n=147)			
Tipos de exame	Falso-positivos (n=11)	Verdadeiro-positivos (n=136)	Total (n=147)
	n (%)	n (%)	n (%)
RNM	8 (72,73)	106 (77,94)	114 (77,55)
TC	7 (63,64)	59 (43,38)	66 (44,90)
USG	2 (18,18)	23 (16,91)	25 (17,01)
Biópsia	1 (9,09)	14 (10,29)	15 (10,20)
Apenas RNM	3 (27,27)	54 (39,71)	57 (38,78)
Apenas TC	3 (27,27)	24 (17,65)	27 (18,37)
Apenas USG	0 (0)	0 (0)	0 (0)
TC ou RNM (menos biópsia)	10 (90,91)	122 (89,71)	132 (89,80)

TxCi: grupo transplantados por cirrose; TxCHC: grupo transplantados por carcinoma hepatocelular;  
 RNM: ressonância magnética; TC: tomografia computadorizada; USG: ultrassonografia;  
 ApCi: grupo apenas cirrose; CHCi: grupo carcinoma hepatocelular incidental.

**Tabela 4.** Acurácia diagnóstica da ressonância magnética, tomografia computadorizada, ultrassonografia e biópsia para diagnóstico de carcinoma hepatocelular entre todos os pacientes analisados e distribuição de frequência dos resultados desses exames de acordo com o padrão ouro.

Resultado do exame	AP positivo	AP negativo	Total	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)
RNM	Positivo	106	114	100	75,76
	Negativo	0	25		
	Total	106	139		
TC	Positivo	59	66	93,75	90
	Negativo	4	63		
	Total	63	133		
USG	Positivo	21	24	56,76	97,86
	Negativo	16	153		
	Total	37	177		
Biópsia	Positivo	11	11	78,57	100
	Negativo	3	8		
	Total	14	19		

AP: anatomopatológico; RNM: ressonância magnética; TC: tomografia computadorizada; USG: ultrassonografia.

Em países em desenvolvimento, o VHB e o VHC correspondem a 32% das infecções associadas à gênese oncológica, em comparação com 19% em países desenvolvidos. Na Ásia e na África Subsaariana, por exemplo, há elevada prevalência de hepatite B crônica, com cerca de 5% da população da região infectada por esse vírus.<sup>29</sup> O continente asiático comporta 60% da população mundial e lá estão concentrados 80% de todos os casos de CHC.<sup>30</sup> Já na África, estima-se incidência de 19,2 a 28,4 casos de CHC a cada 100 mil pessoas/ano, sendo este o responsável por 20% de todas as doenças malignas.<sup>31</sup> Em nosso estudo, 43,62% dos pacientes apresentaram CHCpd. As hepatites virais equivaleram a 71,43% das etiologias de pacientes transplantados com CHCpd (TxCHC), com predomínio do VHC (51,02%).

As evidências atuais não indicam que o álcool tenha papel carcinogênico no CHC, entretanto cirrose induzida pelo álcool é um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento do carcinoma, com risco cumulativo em cinco anos de 8%.<sup>32</sup> Hepatite C é o fator predominante para CHC na América do Norte, enquanto na África e na Ásia a hepatite B apresenta maior relação com a gênese oncológica, já que pacientes com hepatite B não cirróticos, em áreas endêmicas para esse vírus, têm aumento de 20% na incidência de CHC. A MAFLD tem aumentado sua incidência nos últimos anos, porém sua relação com o surgimento da neoplasia hepática ainda não está bem estabelecida.<sup>14</sup> Em nosso estudo, entre as doenças associadas ao CHCpd, a hepatite C (51,02%) foi a principal, seguida pela hepatite B (20,41%) e pela cirrose alcoólica (17,01%). Houve similaridades com o perfil relatado em países da América do Norte.

A relação da etiologia da cirrose com o CHCi é controversa. Perez *et al.* encontraram maior frequência de cirrose causada por VHC no grupo com CHCi,<sup>3</sup> e Mourad *et al.* chegaram à relação inversa.<sup>4</sup> Outros dois estudos não encontraram diferenças na etiologia da cirrose de pacientes com CHCi e CHCpd.<sup>11,12</sup> Em nosso estudo, o VHC foi mais frequente entre os pacientes com CHCpd do que entre aqueles com CHCi ( $p=0,033$ ). No grupo de pacientes com CHCi, VHC, MAFLD e etilismo apresentaram 26,67% de frequência cada um, enquanto VHB e a etiologia criptogênica, 20% de frequência cada um.

O impacto do CHCi na sobrevida global e na sobrevida livre de doença também é controverso. De forma geral, os resultados dos estudos analisados demonstram prognóstico pior que dos pacientes sem CHC e semelhante àquele dos com CHCpd.<sup>3-6,9,12,13</sup> Há pesquisas, no entanto, que relatam sobrevida maior dos pacientes com CHCi do que daqueles com CHCpd.<sup>10,33,34</sup>

Perez *et al.* encontraram índice de Child-Pugh maior nos pacientes com CHCi que naqueles com CHCpd,<sup>3</sup> outros dois estudos demonstraram Meld maior no grupo dos incidentais.<sup>11,12</sup> Perez *et al.* também acharam risco similar de recorrência de tumor entre pacientes com CHCi e CHCpd.<sup>3</sup> Apesar do prognóstico semelhante, a análise histopatológica do CHCi costuma indicar doença mais branda que no CHCpd. O volume tumoral é menor no CHCi em todas as séries analisadas, e as taxas de doença multinodular e invasão microvascular são semelhantes ou menores que no CHCpd.<sup>3,4,12</sup> Uma possível explicação é que o estágio inicial da doença em alguns casos de CHCi seja contrabalanceado pela priorização e pela seleção inadequada de candidatos ao transplante, bem como pela não realização de terapias neoadjuvantes.<sup>3</sup>

Em nosso estudo, a RNM e a TC apresentaram sensibilidade maior do que a verificada na literatura. A RNM demonstrou sensibilidade de 100%, acima do intervalo de confiança de várias metanálises recentes.<sup>35-39</sup> A sensibilidade da TC foi de 93,75%, contra 76-88% (intervalo de confiança de 95% - IC95%) em grande metanálise de Chou *et al.*<sup>36</sup> Hanna *et al.* encontraram sensibilidade de 57,2-72,8% (IC95%) para a TC ao utilizar os fígados explantados como padrão ouro. Esse estudo, no entanto, avaliou o diagnóstico por lesão,<sup>37</sup> e não por paciente, como o presente trabalho. A sensibilidade elevada aqui provavelmente se explique por ter sido levados em conta todos os exames com suspeita de CHC positivos. Nosso objetivo foi evitar que lesões com suspeita considerável de CHC fossem classificadas como CHCi, para não se superestimar a frequência do achado incidental.

A USG foi o exame com menor sensibilidade (57,76%), condizente com outros trabalhos que demonstraram sensibilidade entre 46-90 e 38,4-58,4% (IC95%).<sup>36,37</sup> A USG foi o exame mais específico (97,86%), e a RNM, o menos (75,76%). Tal relação está de acordo com metanálise já citada<sup>36</sup> e estudo de Floriani *et al.*, nos quais a USG apresentou especificidade maior que a RNM.<sup>40</sup> O valor de especificidade da RNM, no entanto, está abaixo do intervalo de confiança da maioria dos trabalhos analisados.<sup>35,36,38,39</sup> Estudo de Hanna *et al.* é a exceção, apresentando especificidade para a RNM entre 70-79% (IC95%), semelhante à encontrada em nosso centro.<sup>37</sup> Apesar de o critério abrangente para definir o exame como positivo ter sido aplicado a todas as modalidades diagnósticas, a RNM foi a única modalidade que se desviou consideravelmente do padrão estabelecido pelo resto da literatura levantada.

A ocorrência do achado incidental de CHC apresenta explicações diversas na literatura. O diagnóstico pré-transplante de CHC menor que 20 milímetros é um desafio, podendo ser confundido com nódulo regenerativo ou displásico. Certos estudos mostraram que a frequência de CHCi é maior em pacientes mais velhos; cogita-se que o caráter incidental esteja relacionado com a maior duração de sua cirrose.<sup>4</sup> O tempo na lista de espera relativamente longo, por causa do número insuficiente de doadores para a demanda, pode contribuir com a gênese do CHCi.<sup>41</sup> Uma possível estratégia para diminuir a frequência de CHCi, que resultaria em melhor seleção e priorização de candidatos a transplante hepático, é o uso de protocolos com exames multifásicos contrastados para rastreamento de CHC em pacientes que estão na fila de espera do transplante de fígado. Essa estratégia é especialmente útil na vigência de tempo de espera prolongado.<sup>3</sup> A USG não parece ser um bom método de rastreamento em pacientes que estão na lista de espera para realização do transplante hepático.<sup>42</sup>

## CONCLUSÃO

Este estudo encontrou dados semelhantes aos da literatura internacional quanto à prevalência de CHC e perfil etiológico similar ao apontado por estudos norte-americanos. USG foi o exame menos sensível. A TC e a RNM apresentaram sensibilidade mais elevada do que a verificada na literatura. Surpreendentemente, a RNM demonstrou especificidade menor que os outros exames e que a maioria das referências analisadas. Os demais índices de acurácia estiveram de acordo com a bibliografia citada. A etiologia mais comum do CHC foi a cirrose pelo VHC. O CHC não apresentou etiologia mais prevalente, sendo etilismo, MAFLD e VHC as mais frequentes, em igual proporção.

Apesar do baixo custo e do fácil acesso à USG, esse método é operador-dependente e apresenta baixa sensibilidade. Exames de imagem multifásicos contrastados, em função das suas maiores sensibilidade e especificidade, são mais eficazes no rastreamento de CHC. Os custos e a disponibilidade, entretanto, ainda tornam proibitiva a implementação de rastreamento de CHC com TC ou RNM na fila de transplante hepático. A paulatina redução do preço e a maior oferta desses métodos de imagem, por outro lado, tendem a otimizar o rastreamento de CHC nesse contexto. Sugerem-se esforços para reduzir esses custos e aumentar a disponibilidade de tais equipamentos.

## CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

**Contribuições científicas e intelectuais substantivas para o estudo:** Nogara MAS, Stadnick GP e Marques NK; **Concepção e projeto:** Nogara MAS, Stadnick GP e Marques NK; **Procedimentos técnicos:** Wiederkher JC e Igreja M; **Análise e interpretação de dados:** Nogara MAS, Stadnick GP e Marques NK; **Análise estatística:** Stein CE; **Escrita do manuscrito:** Nogara MAS, Stadnick GP e Marques NK; **Revisão crítica:** Nogara MAS, Stadnick GP e Marques NK; **Aprovação final:** Nogara MAS.

## DISPONIBILIDADE DE DADOS DA PESQUISA

Todos os dados foram gerados ou analisados no presente estudo.

## FINANCIAMENTO

Não se aplica.

## AGRADECIMENTOS

Graziela Pickard, Jane Schmidt e enfermeira Solange Ramos.

## REFERÊNCIAS

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
2. El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2011;365(12):1118-27. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1001683>
3. Perez P, Rodriguez-Peralvarez M, Guerrero L, Gonzalez V, Sanchez R, Centeno M, et al. Incidental hepatocellular carcinoma after liver transplantation: Prevalence, histopathological features and prognostic impact. *PLoS One*. 2017;12(4):e0175010. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175010>
4. Mourad MM, Algarni A, Aly MA, Gunson BK, Mergental H, Isaac J, et al. Tumor characteristics and long-term outcome of incidental hepatocellular carcinoma after orthotopic liver transplant. *Exp Clin Transplant*. 2015;13(4):333-8.
5. Piñero F, Mendizabal M, Casciato P, Galdame O, Quiros R, Bandi J, et al. Is recurrence rate of incidental hepatocellular carcinoma after liver transplantation similar to previously known HCC? Towards a predictive recurrence score. *Ann Hepatol*. 2014;13(2):211-8.

6. Sotiropoulos GC, Malagó M, Molmenti EP, Nadalin S, Radtke A, Brokalaki EI, et al. Liver transplantation and incidentally found hepatocellular carcinoma in liver explants: Need for a new definition? *Transplantation*. 2006;81(4):531-5. <https://doi.org/10.1097/01.tp.0000198739.42548.3e>
7. Abdelfattah MR, Abaalkhail F, Al-Manea H. Misdiagnosed or incidentally detected hepatocellular carcinoma in explanted livers: Lessons learned. *Ann Transplant*. 2015;20:366-72. <https://doi.org/10.12659/aot.893782>
8. Caroli-Bottino A, Nascimento CM, Basto S, Ribeiro J, Silveira V, Carvalho AMS, et al. Hepatocellular carcinoma: Incidental finding in cirrhotic explanted livers. *Transplant Proc*. 2005;37(6):2791-2. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2005.07.014>
9. Senkerikova R, Frankova S, Sperl J, Oliverius M, Kieslichova E, Filipova H, et al. Incidental hepatocellular carcinoma: risk factors and long-term outcome after liver transplantation. *Transplant Proc*. 2014;46(5):1426-9. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2014.03.010>
10. Raphe R, Felício HCC, Rocha MF, Duca WJ, Arroyo PC, D'Santi Neto D, et al. Histopathologic characteristics of incidental hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Transplant Proc*. 2010;42(2):505-6. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2010.01.034>
11. Madaleno J, Alves R, Silva N, Calretas S, Tomé L, Ferrão J, et al. Incidentally discovered hepatocellular carcinoma in explanted liver: Clinical, histopathologic features and outcome. *Transplant Proc*. 2015;47(4):1051-4. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2015.04.002>
12. Castillo E, Pelletier S, Kumer S, Abouljoud M, Divine G, Moonka D. Incidental hepatocellular carcinoma after liver transplantation: population characteristics and outcomes. *Transplant Proc*. 2009;41(1):219-21. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2008.10.053>
13. Bartakova R, Frankova S, Oliverius M, Kautznerova D, Sperl J, Honsova E, et al. Incidental hepatocellular carcinoma: analysis of tumor characteristics and liver transplantation outcomes. *Gastroenterology*. 2013;144(5):S1032-3. [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(13\)63839-1](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(13)63839-1)
14. Clark T, Maximin S, Meier J, Pokharel S, Bhargava P. Hepatocellular carcinoma: review of epidemiology, screening, imaging diagnosis, response assessment, and treatment. *Curr Probl Diagn Radiol*. 2015;44(6):479-86. <https://doi.org/10.1067/j.cpradiol.2015.04.004>
15. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2018;69(1):182-236. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.019>
16. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol*. 2006;44(1):217-31. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2005.10.013>
17. Fukui H, Saito H, Ueno Y, Uto H, Obara K, Sakaida I, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for liver cirrhosis 2015. *J Gastroenterol*. 2016;51(7):629-50. <https://doi.org/10.1007/s00535-016-1216-y>
18. Meirelles Júnior RF, Salvalaggio P, Rezende MB, Evangelista AS, Guardia BD, Matielo CEL, et al. Liver transplantation: history, outcomes and perspectives. *Einstein (Sao Paulo)*. 2015;13(1):149-52. <https://doi.org/10.1590/s1679-45082015rw3164>
19. Busuttil RW, Klintmalm GBG. *Transplantation of the liver*. 3ª ed. Filadélfia: Elsevier; 2015.
20. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 2.600, de 21 de outubro de 2009. Aprova o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes. *Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil*. 2009.
21. Cillo U, Burra P, Mazzaferro V, Belli L, Pinna AD, Spada M, et al. A multistep, consensus-based approach to organ allocation in liver transplantation: toward a "blended principle model." *Am J Transplant*. 2015;15(10):2552-61. <https://doi.org/10.1111/ajt.13408>
22. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO). Dimensionamento dos transplantes no Brasil. *Regist Bras Transplantes*. 2018;24(4).
23. Hospital Santa Isabel. Transplantes (Alta Complexidade) [Internet]. 2021 [acessado em 4 maio 2021]. Disponível em: <http://www.santaisabel.com.br/sobre/1005/transplantes--alta-complexidade->
24. Nogara MAS, Wiederkher JC, Igreja MR, Okada JÁ, Mazzei AB, Raiter J. Avaliação dos transplantados hepáticos em Santa Catarina, de agosto de 2002 a julho de 2004: relato dos primeiros 25 casos de um procedimento inédito no estado. *J Bras Transplantes*. 2006;9(1):474-7.
25. European Association for the Study of the Liver, European Organization for Research and Treatment of Cancer. EASL-EORTC Clinical Practice Guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2012;56(4):908-43. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.12.001>
26. Llovet JM, Zucman-Rossi J, Pikarsky E, Sangro B, Schwartz M, Sherman M, et al. Hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Dis Prim*. 2016;2:16018. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.18>
27. Tansel A, Katz LH, El-Serag HB, Thrift AP, Parepally M, Shakhatreh MH, et al. Incidence and determinants of hepatocellular carcinoma in autoimmune hepatitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(8):1207-17. e4. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.02.006>
28. Klintmalm GB. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: A registry report of the impact of tumor characteristics on outcome. *Ann Surg*. 1998;228(4):479-90. <https://doi.org/10.1097/0000658-199810000-00005>



29. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2015;65(2):87-108. <https://doi.org/10.3322/caac.21262>
30. Choi SH, Lee HH, Lee DS, Choi JH, Heo JS, Lee KW, et al. Clinicopathological features of incidental hepatocellular carcinoma in liver transplantation. *Transplant Proc.* 2004;36(8):2293-4. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2004.08.076>
31. Boyle D. Hepatocellular carcinoma: Implications for Asia-Pacific Oncology Nurses. *Asia-Pacific J Oncol Nurs.* 2017;4(2):98.
32. Kew MC. Epidemiology of hepatocellular carcinoma in sub-Saharan Africa. *Ann Hepatol.* 2013;12(2):173-82.
33. Saran U, Humar B, Kolly P, Dufour JF. Hepatocellular carcinoma and lifestyles. *J Hepatol.* 2016;64(1):203-14. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.08.028>
34. Molmenti EP, Klintmalm GB. Liver transplantation in association with hepatocellular carcinoma: An update of the international tumor registry. *Liver Transplant.* 2002;8(9):736-48. <https://doi.org/10.1053/jlts.2002.34879>
35. Lee YJ, Lee JM, Lee JS, Lee HY, Park BH, Kim YH, et al. Hepatocellular carcinoma: Diagnostic performance of multidetector CT and MR imaging-a systematic review and meta-analysis. *Radiology.* 2015;275(1):97-109. <https://doi.org/10.1148/radiol.14140690>
36. Chou R, Cuevas C, Fu R, Devine B, Wasson N, Ginsburg A, et al. Imaging techniques for the diagnosis of hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2015;162(10):697-711. <https://doi.org/10.7326/m14-2509>
37. Hanna RF, Miloushev VZ, Tang A, Finklestone LA, Brejt SZ, Sandhu RS, et al. Comparative 13-year meta-analysis of the sensitivity and positive predictive value of ultrasound, CT, and MRI for detecting hepatocellular carcinoma. *Abdom Radiol.* 2016;41(1):71-90. <https://doi.org/10.1007/s00261-015-0592-8>
38. Chen L, Zhang L, Liang M, Bao J, Zhang J, Xia Y, et al. Magnetic resonance imaging with gadoxetic acid disodium for the detection of hepatocellular carcinoma: A meta-analysis of 18 studies. *Acad Radiol.* 2014;21(12):1603-13. <https://doi.org/10.1016/j.acra.2014.08.003>
39. Ye F, Liu J, Ouyang H. Gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriamine pentaacetic acid (Gd-EOB-DTPA)-enhanced magnetic resonance imaging and multidetector-row computed tomography for the diagnosis of hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Med (United States).* 2015;94(32):e1157. <https://doi.org/10.1097/md.0000000000001157>
40. Floriani I, D'Onofrio M, Rulli E, Chen MH, Li R, Musicco L. Performance of imaging modalities in the diagnosis of hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Ultraschall der Medizin.* 2013;34(5):454-62. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1330358>
41. 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(1):350-1. [https://doi.org/10.1016/s0041-1345\(02\)04010-1](https://doi.org/10.1016/s0041-1345(02)04010-1)
42. Moonka D, Castillo E, Pelletier S, Kumer S, Abouljoud M, Divine G. Incidental hepatocellular carcinoma after liver transplantation: population characteristics and outcomes. *Transplantation.* 2008;86(25):217. <https://doi.org/10.1097/01.tp.0000332142.26106.2b>