

HEPATOCARCINOMA PRIMÁRIO DE LOBO CAUDADO: RELATO DE UMA CIRURGIA ELETIVA EM UM HOSPITAL DO NORTE DO PARANÁ

PRIMARY HEPATOCARCINOMA OF CAUDATE LOBE: REPORT OF AN ELEGANT SURGERY IN A NORTH HOSPITAL OF PARANÁ

LIDIO RAPHAEL DUARTE **ESPÍNDOLA**. Médico Residente de Cirurgia Geral do HONOPAR.

ANGELO YASSUSHI **HAYASHI**. Médico Orientador da Residência de Cirurgia Geral do HONPAR.

Endereço: HONPAR, Hospital Norte Paranaense, Rod PR 218, Km 01, Jardim Universitário, Arapongas-PR. E-mail: biblioteca@honpar.com.br

RESUMO

O hepatocarcinoma ou carcinoma hepatocelular (CHC) é o câncer primário do fígado, ou seja, o câncer derivado das principais células do fígado - os hepatócitos. Como os demais cânceres, surge quando há mutação nos genes de uma célula que a faz se multiplicar desordenadamente. Essa mutação pode ser causada por agentes externos, como o vírus da hepatite, ou pelo excesso de multiplicações das células, como a regeneração crônica nas hepatites crônicas, o que aumenta o risco de surgimento de erros na duplicação dos genes. O trabalho descreve um caso de hepatocarcinoma primário de lobo caudado pouco comum e com tratamento de escolha ainda controverso. Através de relato de caso foi acompanhado um paciente internado aos cuidados do Serviço da Cirurgia Geral do Hospital Norte do Paraná - HONPAR, no mês de julho/2017. O paciente portador de Hepatite B, com queixa de fadiga, cansaço aos pequenos esforços, e vertigem intermitente de 1 ano de evolução, paciente assintomático em bom estado geral, apresentando aumento de Alfa feto-proteína. Impressão Diagnóstica da Tomografia Computadorizada realizada no dia 17/05/2017: Nódulo hepático sugestivo de lesão primária medindo cerca de 4,1x3,5x3,4cm no lobo caudado, sendo realizada uma Segmentectomia Hepática. Concluiu-se que um componente crítico no desenvolvimento de um plano terapêutico para os doentes é o reconhecimento de que os pacientes cuidadosamente selecionados podem ser submetidos a tratamento agressivo com prognósticos excelentes, mesmo se tiverem fatores de mau prognóstico.

PALAVRAS-CHAVE: Hepatocarcinoma de lobo caudado. Alfa feto-proteína. Segmentectomia Hepática.

ABSTRACT

Hepatocarcinoma or hepatocellular carcinoma (HCC) is the primary cancer of the liver, that is, cancer derived from the major liver cells - the hepatocytes. Like other cancers, it arises when there is mutation in the genes of a cell that causes it to multiply in a disorderly way. This mutation can be caused by external agents, such as the hepatitis virus, or by excess cell multiplication, such as chronic regeneration in chronic hepatitis, which increases the risk of errors in gene duplication. This paper describes a case of primary hepatocarcinoma of

the caudate lobe uncommon and with treatment of controversial choice. A case report was followed by an inpatient under the care of the General Surgery Service of Hospital Norte do Paraná - HONPAR, in July / 2017. The patient with Hepatitis B, with fatigue complaint, fatigue at the small effort, and intermittent vertigo of 1 year of evolution, asymptomatic patient in good general condition, presenting increase of Alpha feto-protein. Diagnostic Impression of Computed Tomography performed on 05/17/2017: Liver nodule suggestive of a primary lesion measuring about 4.1x3.5x3.4cm in the caudate lobe, with a Hepatic Segmentectomy. It was concluded that a critical component in developing a therapeutic plan for patients is the recognition that carefully selected patients can undergo aggressive treatment with excellent prognoses, even if they have poor prognostic factors.

KEYWORDS: Hepatocarcinoma of caudate lobe. Alpha fetus-protein and Hepatic. Segmentectomy

INTRODUÇÃO

O hepatocarcinoma ou carcinoma hepatocelular (CHC) é o câncer primário do fígado, ou seja, o câncer derivado das principais células do fígado - os hepatócitos. Como os demais cânceres, surge quando há mutação nos genes de uma célula que a faz se multiplicar desordenadamente. Essa mutação pode ser causada por agentes externos, como o vírus da hepatite, ou pelo excesso de multiplicações das células, como a regeneração crônica nas hepatites crônicas, o que aumenta o risco de surgimento de erros na duplicação dos genes (JEMAL et al., 2011).

O CHC tem por característica ser muito agressivo, com altíssimo índice de óbito após o início dos sintomas, mais comumente icterícia e/ou ascite. Se for detectado apenas na fase sintomática, o paciente sem tratamento tem expectativa de vida média inferior a um mês, sendo que mesmo nessa fase os tratamentos disponíveis são limitados e pouco eficazes (FERLAY(a) et al., 2010).

Apesar de o fígado ser o principal órgão acometido por metástases dos tumores carcinoides, os carcinoides primários desse órgão são extremamente raros, com descrição de apenas 60 casos até o ano de 2008 e de 94 casos em publicação mais recente (FERLAY(b) et al., 2010; INE, 2012; JEMAL et al., 2011).

Em Portugal, a taxa de incidência desta patologia é baixa, comparativamente com outros tipos de câncer, de acordo com dados do GLOBOCAN 2008, representando 1,1% de todos os tipos de cânceres. Quanto à mortalidade associada a este tipo de patologia, é responsável por 2% de todas as mortes relacionadas com câncer. Só no ano de 2011, segundo o Instituto Nacional de Estatística de Portugal, foram registados 979 óbitos por tumores malignos do fígado e das vias biliares intra-hepáticas, 84 casos a mais que no ano anterior (INE, 2012).

O CHC constitui 70-85% das neoplasias hepáticas primárias, é o tumor primário do fígado mais frequentemente observado e se constitui em um dos tumores malignos mais comuns no mundo. Por outro lado, o colangiocarcinoma, que tem origem nos colangiócitos, células epiteliais que revestem os canais biliares, constituem 10-15% das neoplasias hepáticas

primárias. Os restantes 5% são tumores incomuns, como o angiossarcoma primário hepático, o hemangioendotelioma epitelióide hepático, o hemangiopericitoma, ou o linfoma hepático primário. A Organização Mundial da Saúde (OMS) aponta o CHC como a segunda causa de óbito por câncer na espécie humana, devido à sua alta incidência no oriente, em áreas do continente africano e do pacífico oeste. No Brasil, a incidência de CHC é baixa, sendo mais alta em estados como o Espírito Santo e a Bahia. Em São Paulo, o CHC é o quinto em frequência entre os tumores do aparelho digestivo, segundo a Associação Brasileira dos Transplantados de Fígado e Portadores de Doenças Hepáticas (BAFFY et al., 2012).

Chama muita atenção no diagnóstico do câncer do fígado o pequeno tempo de evolução, ou seja, o paciente apresenta uma doença geralmente muito avançada ao diagnóstico com um tempo de evolução da sintomatologia muito curto. O tempo que o tumor leva para duplicar o volume de massa tumoral é muito curto em comparação com outros tumores, sendo em média de 4 meses no hepatocarcinoma (EL-SERAG, 2012).

A maioria dos pacientes apresenta alguma anormalidade dos níveis das bilirrubinas, fosfatase alcalina e transaminases. Em pacientes sabidamente cirróticos, o aumento brusco da fosfatase alcalina, seguida de pequena elevação das bilirrubinas e transaminases, é sugestivo de malignidade. A alfa-feto proteína sérica se apresenta elevada em 75% a 90% dos pacientes com carcinoma hepatocelular. O tipo fibrolamelar não está associado a altos níveis deste marcador. Nos pacientes de alto risco, a identificação precoce do carcinoma hepatocelular poderá ser realizada facilmente através da dosagem de alfa-fetoproteína sérica e ultrassonografia hepática. A exatidão da ultrassonografia na identificação de pequenos tumores aumentou de 25% para 90% nos últimos 10 anos. A positividade para HbsAg foi de 41,6%; para o anti-HVC, de 26,9%; presença de alcoolismo crônico, de 37%; e de cirrose, de 71,2% (BAFFY et al., 2012).

A maioria de casos desta doença, cerca de 85%, ocorre nos países em desenvolvimento, sendo as maiores taxas de incidência descritas em regiões onde a infecção pelo vírus da hepatite B (HVB) é endêmica: Sudeste Asiático e África Subsaariana. O CHC raramente ocorre antes dos 40 anos e atinge pico aproximadamente aos 70 anos. A taxa de prevalência do câncer do fígado entre os homens é 2-4 vezes maior que a taxa entre as mulheres (EL-SERAG, 2012).

O CHC relacionado com a infecção pelo vírus da hepatite C (HVC) tornou-se causa em maior ascensão nos Estados Unidos, contribuindo para a crescente incidência do CHC no país, que triplicou, enquanto a taxa de sobrevivência em cinco anos continuou abaixo dos 12% (YANG et al., 2008; CHEN et al., 2009).

Os sintomas do hepatocarcinoma não são específicos, e estão relacionados mais diretamente ao comprometimento da função do fígado e geralmente já indicam a presença de câncer avançado: dor abdominal (entre 40 e 60%, que pode corresponder a peritonite bacteriana espontânea), tumoração palpável no abdome à direita, distensão, falta de apetite, icterícia, ascite, emagrecimento, mal-estar, sonolência (por encefalopatia hepática) e hemorragia digestiva (COSTA et al., 2005).

A história natural do hepatocarcinoma é relativamente bem conhecida. No fígado cirrótico, a lesão surge a partir de um nódulo de regeneração, que

evolui com o aparecimento de displasia (alteração na maturação e formato das células) e depois de células cancerosas propriamente ditas. Como grande parte dos tumores sólidos, a velocidade do seu crescimento é mais ou menos constante, dobrando o seu volume entre 4 e 6 meses (COSTA & MAYER, 2005).

Esse trabalho se objetiva descrever um caso de hepatocarcinoma primário de lobo caudado pouco comum e com tratamento de escolha ainda controverso.

PRESSUPOSTOS METODOLÓGICOS

O presente relato de caso refere-se a um paciente internado aos cuidados do Serviço da Cirurgia Geral do Hospital Norte do Paraná - HONPAR, no mês de julho/2017.

O estudo foi submetido às orientações dos parâmetros delineados na resolução 466/12 sobre pesquisas envolvendo seres humanos do Conselho Nacional de Saúde. O projeto foi encaminhado ao Comitê de Ética do HONPAR.

RELATO DO CASO

No dia 01/6/2017 paciente T.D, 75 anos, proveniente de Londrina, aposentado, vem a consulta com queixa principal de fadiga, cansaço aos pequenos esforços, e vertigem intermitente de 1 ano de evolução, paciente assintomático em bom estado geral

Exame Físico:

Aparelho respiratório: a inspeção sem deformidades, ausculta pulmonar sem alteração.

Aparelho Abdominal: flácido, indolor a palpação superficial e profunda com ausência de massas ou tumorações, ruídos hidroaéreos positivos.

Aparelho Cardíaco: 2 borbulhas rítmicas normofonéticas sem sopros

Portador de Hepatite B em tratamento com Entecavir 0.5 mg 1 vez dia, em tratamento desde novembro de 2016, relata desconhecer como adquiriu a patologia, Hiperplasia prostática há 3 anos em acompanhamento com urologista, em uso de Doxazosina 2 mg dia e Hipertensão Arterial Sistêmica há 20 anos em uso de Losartana 50mg 1xdia.

Relata intolerância ao Glúten, com diarreia crônica com ausência de sangue ou pus nas fezes.

Nega outras comorbidades e alergias.

Refere em consulta que procurou o serviço, após realizar exames de controle de hepatite no qual se constatou aumento da alfafetoproteína.

Segue exames:

Hemograma: Hemácias: 5,75/mm³; Hemoglobina: 14,95 g/dL; Hematócrito: 43,84%; Leucócitos Totais: 6.770/mm³; Plaquetas: 186mil/mm³.

TAP: 12,00 segundos – 94%

Bilirubina Direta: 0,32 mg/dL

Bilirubina Indireta: 0,73 mg/dL

Bilirubina Total: 1,05 mg/dL

Creatinina: 1,03 mg/dL

Albumina: 4,4 g/dL

AST/TGO: 24U/L

ALT/TGP: 18 U/L

GAMA: 37,0 U/L

Ferretina com Diluição: 434,9 mg/ml

Alfa-feto proteína: 947,0 UI/MI no dia 02/03/2017

Alfa-feto proteína: 1.618,0 UI/mL no dia 22/04/2017

PSA: 2,120 ng/mL

Impressão Diagnóstica da Tomografia Computadorizada realizada no dia 17/05/2017: Nódulo hepático sugestivo de lesão primária medindo cerca de 4,1x3,5x3,4cm no lobo caudado.

Devido ao aumento da Alfa-Fetoproteína associado com exames de imagem a cirurgia foi marcada para dia 03/07/2017, seguindo com liberação do cardiologista e anestesista.

03/07/2017: Paciente deu entrada no serviço em questão, mantendo jejum, fez uso de Manitol e tricotomia abdominal pela enfermagem, portando os exames em mãos para realização de uma Segmentectomia Hepática.

04/07/2017 Realizado Cirurgia de Segmentectomia Hepática

Descrição Cirúrgica: Paciente em decúbito dorsal horizontal, sob anestesia geral, assepsia local e colocação de campo estéril, realizado laparotomia exploratória com incisão de Chevron não foi identificado aderências e perfurações na cavidade abdominal. Tumor único, localizado no segmento 1 no lobo caudal, procedido hepatectomia local do segmento 1, drenado cavidade com dreno tubo laminar, fechado cavidade e realizado curativo. Material encaminhado para análise patológica.

Após a cirurgia, encaminhado para UTI 3, seguindo os cuidados intensivos, sob ventilação espontânea, permanecendo hemodinamicamente estável, e dreno com presença de secreção serosa. Fazendo uso de: Enoxaparina Sódica SC, Cetoprofeno, Tramadol e Cefazolina EV, SG 5% 1000ml em 24hrs e dieta zero.

04/07/2017: No P.O.I, Glasgow 15, apresentando aparelho respiratório e cardíaco sem alteração, abdome flácido, doloroso na região da ferida operatória com RHA diminuído sem sinal de irritação peritoneal, abdome normotenso, dreno com presença de secreção serosa em pouca quantidade. Mantendo medicações, dieta líquida e alta para o quarto, com fisioterapia respiratória e motora. Dieta zero.

05/07/2017: Primeiro P.O., Glasgow 15, permanecendo estável hemodinamicamente, presença de ruídos hidroaéreos e eliminação de flatos sem queixas. Mantendo medicações e fisioterapia respiratória e motora. Retirado SNG e SVD. Mantendo dieta líquida (água, chá e gelatina)

06/07/2017: Segundo P.O., Glasgow 15, permanecendo estável hemodinamicamente, sem queixas. Mantendo medicações e fisioterapia respiratória e motora. Dieta leve acompanhada de água de côco e Gatorade.

07/07/2017: Terceiro P.O., Glasgow 15, permanecendo estável hemodinamicamente, sem queixas. Mantendo medicações e fisioterapia respiratória e motora. Dieta leve acompanhada de água de côco e Gatorade.

08/07/2017: Quarto P.O.: Paciente evoluindo hemodinamicamente estável, recebe alta hospitalar sob orientações, portando receita médica e retorno daqui 10 dias para retirada de pontos.

Resultado do Anato – Patológico:

Produto de Segmentectomia, lobo caudado

Hepatocarcinoma
Bem diferenciado
Esteatose Intensa
Áreas Macrofotículas Extensas
Infiltrado Linfoide, multifocal
Necrose (-)
Favorecido pelo dado alfa-feto
Diferencial com adenoma

DISCUSSÃO

O hepatocarcinoma ou carcinoma hepatocelular (CHC) é o câncer primário do fígado, ou seja, o câncer derivado das principais células do fígado - os hepatócitos. Como os demais cânceres, surge quando há mutação nos genes de uma célula que a faz se multiplicar desordenadamente. Essa mutação pode ser causada por agentes externos, como o vírus da hepatite, ou pelo excesso de multiplicações das células, como a regeneração crônica nas hepatites crônicas, o que aumenta o risco de surgimento de erros na duplicação dos genes. O CHC tem por característica ser muito agressivo, com altíssimo índice de óbito após o início dos sintomas, mais comumente icterícia e/ou ascite. Se for detectado apenas na fase sintomática, o paciente sem tratamento tem expectativa de vida média inferior a um mês, sendo que mesmo nessa fase os tratamentos disponíveis são limitados e pouco eficazes (GOMES et al., 2013).

Alfa-feto proteína caracteriza-se por ser uma glicoproteína fetal associada a crescimento tumoral. Fisiologicamente é uma proteína sintetizada e secretada por hepatócitos fetais, células do trato gastrointestinal e células germinativas, seu nível sérico diminui gradativamente após o nascimento até o primeiro ano de vida quando se mantêm estável normalmente abaixo de 10mg/ml (FORNER et al., 2009).

AFP vem sendo utilizada amplamente na literatura como marcador tumoral há aproximadamente 40 anos, sedimentando a participação desse marcador na regulação e crescimento de oncogenes, havendo evidência de seu papel promovendo crescimento de hepatócitos. O carcinoma hepatocelular com nível elevado de AFP tem se caracterizado por maior atividade proliferativa celular medida por Ki-67 (MARGARIT et al, 2002; PENG et al., 2004).

No entanto, recentemente estudos vêm definindo a AFP paulatinamente como um marcador com especificidade e sensibilidade deficientes com taxas aproximadas a 60% de sensibilidade e 70% de especificidade suscitando vários esforços em diversos centros em busca de melhores marcadores. A razão para a baixa sensibilidade e especificidade encontradas vem sendo atribuída ao avanço dos métodos de imagem que hoje conseguem diagnosticar tumores menores dos quais encontrados no passado, normalmente associados a níveis de AFP dentro da normalidade (CESCON et al., 2010; MAZZAFERRO et al., 2009).

Em estudo com 170 pacientes com diagnóstico de CHC, Trevisani et al (2001) demonstraram, mesmo estabelecendo valor de corte de AFP de 200 ng/ml caracterizado por ser o melhor valor no estudo citado, a sensibilidade não ultrapassou de 60%, o que significa 40% de falsos negativos.

Na ausência de malignidade, o nível de AFP pode aparecer elevado em casos de replicação pelo vírus da hepatite B e C, agentes estes comumente correlacionados à hepatopatia crônica predisponente ao aparecimento de CHC o que pode muitas vezes dificultar a especificidade do método (BRUIX; LLOVET, 2009).

Além disso, o nível de AFP pode também aparecer elevado em tumores gastrointestinais que não o CHC, como por exemplo o colangiocarcinoma. Esse fato tem grande relevância visto que o colangiocarcinoma apresenta tratamento e prognóstico diferente ao CHC principalmente no que diz respeito à indicação de transplante hepático (DI BISCEGLI et al., 2005).

A indicação de transplante hepático para pacientes cirróticos com diagnóstico de CHC vem se apresentando como uma boa alternativa terapêutica, com sobrevida semelhante ao transplante realizado por outras causas. No entanto, o índice de recidiva tumoral pós-transplante varia de 3,5% a 26% em alguns estudos e vem suscitando a necessidade de métodos preditivos de pior recorrência (PARKIN et al., 2005; RAVAIOLI et al, 2008).

Entre as variáveis atreladas à piora do índice de recorrência, foi dada principal ênfase à alfa-feto proteína. Para isso, foram estudados índices mediante um corte de alfa-fetoproteína de 200 mg/ml que de acordo com a literatura demonstra ser um fator de pior prognóstico. A associação com maior diâmetro pode estar associada à característica de promoção de maior atividade celular da AFP, no entanto, não houve correlação com piora do grau de diferenciação celular (FORNER et al., 2008).

CONCLUSÃO

O Hepatocarcinoma de lobo caudado é um câncer primário do fígado, que geralmente se desenvolve num contexto de doença hepática crônica, e possui uma elevada mortalidade. O câncer hepático corresponde à quarta causa de morte relacionada a esta patologia, mundialmente, e à terceira causa mais comum entre os homens.

Vários estudos prospectivos realizados na Ásia e Oeste da Europa verificaram que a idade média de apresentação do CHC situa-se entre os 50 e 60 anos enquanto na África Subsaariana, a idade média de apresentação é aos 33 anos.

Os fatores de risco conhecidos para o desenvolvimento desse tipo de câncer constituem a infecção crônica pelo VHC, o estado de portador de hepatite B, a Hemocromatose Hereditária, a cirrose de quase qualquer causa. O consumo de álcool foi associado a esta patologia em vários estudos e a Esteatose hepática não-alcoólica representa cada vez mais frequentemente a doença hepática subjacente em pacientes com Hepatocarcinoma.

O diagnóstico do Hepatocarcinoma pode ser difícil, e geralmente requer o uso de marcadores serológicos, modalidades de imagem e confirmação histológica. Idealmente, os tumores deveriam ser detectados com pequenas dimensões, em pacientes que pudessem suportar o tratamento. Contudo, é frequentemente diagnosticado numa fase tardia do seu curso. A American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) propôs recomendações para a abordagem diagnóstica do CHC. Frequentemente, suspeita-se o diagnóstico num doente com doença hepática de base (como

cirrose, hepatite viral crônica) que desenvolve elevação dos níveis serológicos de AFP.

Em tais pacientes, a Tomografia Axial Computorizada (TAC) ou Ressonância Magnética Nuclear (RMN) do fígado constitui, frequentemente diagnóstico inicial. A Biopsia Percutânea só deverá ser realizada quando os diagnósticos por exames de imagens forem incertos, e o resultado desta teria diretamente impacto na abordagem terapêutica. A sequência de testes usados para estabelecer o diagnóstico nestes doentes deverá ser guiada pelo tamanho da lesão.

Uma elevação na AFP, deve alertar o médico para o desenvolvimento desse tipo de câncer. Os testes de imagem mais frequentemente utilizados no diagnóstico de Hepatocarcinoma incluem a US, TAC, RMN e angiografia. A US é tradicionalmente usada como estudo de rastreio (conjuntamente com a AFP). Um aspecto clássico de um Hepatocarcinoma numa destas modalidades de imagem, combinada com uma concentração serológica de AFP elevada, no contexto clínico apropriado, é geralmente suficiente para estabelecer o diagnóstico. A AASLD recomenda a vigilância aos grupos com risco mais elevado de desenvolver.

Um componente crítico no desenvolvimento de um plano terapêutico para os doentes é o reconhecimento de que os pacientes cuidadosamente selecionados podem ser submetidos a tratamento agressivo com prognósticos excelentes, mesmo se tiverem fatores de mau prognóstico.

REFERÊNCIAS

BAFFY, G.; BRUNT, E.M.; CALDWELL, S.H. Hepatocellular carcinoma in non-alcoholic fatty liver disease: an emerging menace. **J Hepatol.** 56:1384-91, 2012.

BRUIX, J.; LLOVET, J.M. Major achievements in hepatocellular carcinoma. **Lancet.** Feb 21;373(9664):614-6, 2009.

CESCON, M. et al. Prognostic factors for tumor recurrence after a 12-year, single-center experience of liver transplantations in patients with hepatocellular carcinoma. **J Transplant.** pii: 904152, 2010.

CHEN C.J.; YANG H.I.; ILOEJE, U.H. Hepatitis B virus DNA levels and outcomes in chronic hepatitis B. **Hepatology.** 49 5 Suppl:S72-84, 2009.

COSTA, F.; MAYER, I.A. Hepatocarcinoma. Manual de Oncologia Clínica Hospital Sírio Libanês, **Reichmann & Autores Editores**, 2005.

DI BISCEGLIE, A. et al. Serum alphafetoprotein levels in patients with advanced hepatitis C: results from the HALT-C Trial. **J Hepatol.** 43(3):434-41, 2005.

EL-SERAG, H.B. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. **Gastroenterology.** 142:1264-73, 2012.

FERLAY, J.(a), PARKIN, D.M.; STELIAROVA-FOUCHER, E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. **Eur J Cancer**. 46:765-81, 2010.

FERLAY, J.(b); et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. **Int J Cancer**. 27:2893-917, 2010.

FORNER, A.; REIG, M.; BRUIX, J. Alpha-fetoprotein for hepatocellular carcinoma diagnosis: the demise of a brilliant star. **Gastroenterology**. Jul;137(1):26-9, 2009.

GOMES, M.A. et al. Carcinoma hepatocelular: epidemiologia, biologia, diagnóstico e terapias. **Rev. Assoc. Med. Bras**. vol.59 no.5 São Paulo Sept./Oct. 2013.

INE. Óbitos pela causa tumor maligno do fígado e das vias biliares intra-hepáticas do CID 10: Resultados 2002-2011. **Lisboa**, 2012.

JEMAL, A. et al. Global cancer statistics. **CA Cancer J Clin**. 61:69-90, 2011.

MARGARIT, C. et al. Liver transplantation for malignant diseases: selection and pattern of recurrence. **World J Surg**. Feb;26(2):257-63, 2002.

MAZZAFERRO, V. et al. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. **Lancet Oncol**. Jan;10(1):35-43, 2009.

PARKIN, D.M. et al. Global cancer statistics, 2002. **CA Cancer J Clin**. Mar-Apr;55(2):74-108, 2005.

PENG, S.Y. et al. High alphafetoprotein level correlates with high stage, early recurrence and poor prognosis of hepatocellular carcinoma: significance of hepatitis virus infection, age, p53 and beta-catenin mutations. **Int J Cancer**. Oct 20;112(1):44-50, 2004.

RAVAIOLI M. et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: results of down-staging in patients initially outside the Milan selection criteria. **Am J Transplant**. Dec;8(12):2547-57, 2008.

TREVISANI, F. et al. Serum alpha-fetoprotein for diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: influence of HBsAg and anti-HCV status. **J Hepatol**. Apr; 34(4):570-5, 2001.

YANG, H.I et al. Associations between hepatitis B virus genotype and mutants and the risk of hepatocellular carcinoma. **J Natl Cancer Inst**. 100:1134-43, 2008.