



**Revista Portuguesa  
de**

# **irurgia**

II Série • N.º 1 • Junho 2007

ISSN 1646-6918

Órgão Oficial da Sociedade Portuguesa de Cirurgia

# Transplantação hepática por hepatocarcinoma

## Experiência nacional

*Hugo Pinto Marques<sup>1</sup>, Vítor Ribeiro<sup>2</sup>, Fernando José Oliveira<sup>3</sup>,  
J. Costa Maia<sup>4</sup>, Eduardo Barroso<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> Centro Hepato-Bilio-Pancreático e de Transplantação do Hospital de Curry Cabral – Lisboa (Director: *Dr. Eduardo Barroso*); <sup>2</sup> Departamentos de Cirurgia e Transplantação do Hospital Geral de Sto. António – Porto (Director: *Dr. Vítor Ribeiro*); <sup>3</sup> Centro de Responsabilidade de Transplantação Hepática dos Hospitais da Universidade de Coimbra (Responsável: *Prof. Dr. Fernando José Oliveira*); <sup>4</sup> Hospital de S. João – Porto (Responsável: *Dr. Costa Maia*)

### RESUMO

**Introdução:** Os resultados da transplantação hepática por hepatocarcinoma são comparáveis aos resultados do transplante por outras indicações. Apesar de ser uma indicação já frequente nos vários Centros de Transplantação Portugueses, nenhum estudo reuniu e avaliou até agora os resultados globais desta terapêutica no nosso País.

**Objectivos:** Avaliar os resultados globais da transplantação hepática por hepatocarcinoma em Portugal.

**Doentes e Métodos:** Entre 1993 e 2006 foram transplantados por carcinoma hepatocelular 137 doentes, dos quais 122 homens e 15 mulheres. As etiologias mais frequentes foram a cirrose alcoólica, por VHC e por VHB. Quarenta e sete doentes foram submetidos a vários tipos de terapêutica pré-operatória, sendo a mais frequente a quimioembolização. O tamanho médio do maior nódulo foi de 4,3 cm e 16 doentes tinham mais de 3 nódulos. Os critérios de Milão foram cumpridos em 80 doentes e os da Universidade da Califórnia-São Francisco (UCSF) foram cumpridos em 95. A análise estatística foi realizada com os testes de Kaplan-Meier e Log Rank.

**Resultados:** A mortalidade peri-operatória, considerada até aos 3 meses, foi de 13,1% (18 doentes). Vinte e sete doentes (19,7%) recidivaram sendo os locais mais frequentes de recidiva o pulmão e o fígado. A sobrevivência foi de 56% aos 5 anos e 32% aos 10 anos. A sobrevivência nos doentes que foram transplantados respeitando os critérios de Milão foi de 73% aos 5 anos. Respeitando os critérios da UCSF a sobrevivência foi de 72% aos 5 anos. Os factores que mais influenciaram a sobrevivência foram o tamanho dos nódulos, o seu número e a invasão vascular.

**Conclusão:** Em Portugal o transplante por carcinoma hepatocelular respeitando os critérios universalmente aceites tem resultados sobreponíveis às grandes séries internacionais. A expansão destes critérios obteve nos nossos Centros resultados satisfatórios.



## ABSTRACT

**Background:** Results of liver transplantation for hepatocellular carcinoma are comparable to those of liver transplantation for other diseases. Although it is commonly done in the various liver transplant Centres in Portugal, until now no study analyzed the global results of this therapeutic strategy in our Country.

**Objectives:** To evaluate the global results of liver transplantation for hepatocellular carcinoma in Portugal.

**Patients and Methods:** Between 1993 and 2006, 137 patients were submitted to liver transplantation for hepatocellular carcinoma. There were 122 men and 15 women. Most frequent aetiologies were cirrhosis due to alcohol, HCV and HBV. Forty-seven patients were submitted to preoperative therapy, most frequently transarterial chemoembolization. The median size of the largest nodule was 4,3 cm and 16 patients had more than three nodules. Eighty patients fulfilled Milan Criteria and 95 patients fulfilled University of California – San Francisco (UCSF) Criteria. Kaplan-Meier and Log Rank tests were used for statistical analysis.

**Results:** Operative mortality was 13,1% (18 patients). Twenty-seven patients (19,7%) relapsed, most frequently in the lung or liver. Overall 5-year survival was 56%, and 10-year survival was 32%. Patients fulfilling Milan Criteria had a 73% 5-year survival. Patients fulfilling UCSF Criteria had a 72% 5-year survival. The most important factors influencing survival were number and size of nodules, as well as the presence of vascular invasion.

**Conclusion:** In Portugal, liver transplantation for hepatocellular carcinoma respecting standard selection criteria achieves results that are equivalent to most international series. Expansion of those criteria obtained satisfactory results in our Centres.

## ABREVIATURAS

CHC – Carcinoma Hepatocelular; TH – Transplante Hepático; CM – Critérios de Milão; UCSF – Universidade da Califórnia – San Francisco

## INTRODUÇÃO

O carcinoma hepatocelular (CHC) é um problema de saúde pública em todo o mundo, com mais de meio milhão de novos casos por ano. A incidência ajustada à idade é de 5.5 a 14.9 por 10<sup>5</sup> indivíduos (1). Apesar da maior incidência se verificar na Ásia e Médio Oriente, a incidência na Europa e nos Estados Unidos tem aumentado e é neste momento a principal causa de morte em doentes cirróticos (2). Em Portugal, apesar de não haver dados concretos quanto à incidência verifica-se que a mortalidade por CHC tem aumentado – a taxa de mortalidade padronizada subiu de 1.4 em 1990 para 2.9 por 100 000 habitantes em 1997 (3).

A ressecção hepática é aceite em muitos Centros como o tratamento de escolha para o CHC, com taxas de sobrevivência aos 5 anos que chegam aos 50% (4-6). No entanto, a deficiente reserva hepática, bem

como o número e a localização dos tumores, impedem muitas vezes uma ressecção hepática nestes doentes. Uma vez que a recidiva nos doentes ressecados é alta (7), o transplante hepático (TH) é aparentemente uma opção melhor, oferecendo por um lado a vantagem de uma exereses radical do tumor (mesmo em doentes com doença multifocal), eliminando a possibilidade de lesões metácrônicas e restaurando uma normal função hepática.. Os resultados iniciais do TH por CHC foram desanimadores, sobretudo pela ausência de critérios de selecção, com sobrevivências inferiores a 40% aos 5 anos durante os anos oitenta (8, 9), o que questionou a validade do TH para esta indicação em alguns programas.

Trabalhos pioneiros de Bismuth (10, 11) obtiveram excelentes resultados com a selecção dos “melhores” candidatos; esta abordagem foi mais tarde popularizada com a introdução dos Critérios de Milão (CM)



(12) em 1996, considerando como elegíveis para TH os tumores únicos com menos de 5 cm ou até 3 tumores com uma dimensão máxima de 3 cm, desde que não exista invasão vascular ou doença extra-hepática. Estes trabalhos demonstraram que os resultados do TH para o CHC “inicial” são comparáveis aos resultados por outras indicações, legitimando assim o recurso ao TH para o tratamento desta doença. O registo internacional de tumores confirma o prognóstico favorável para tumores inferiores a 5 cm, unilobares e sem invasão vascular histológica, com uma sobrevivência aos 5 anos de 65% e uma taxa de recidiva de 6-8% (13). Actualmente, a UNOS dá prioridade a tumores únicos inferiores a 5 cm ou até 3 nódulos, nenhum com mais de 3 cm.

Os CM separam apenas, no entanto, os doentes de alto risco daqueles que têm um risco “menos alto”. Há provavelmente doentes que beneficiariam de um TH mesmo com tumores fora destes critérios, pelo que vários autores suportam a expansão destes limites (14-16). Yao e colaboradores (17) sugeriram a expansão do diâmetro máximo para 6,5 cm num nódulo único e para 4,5 cm em doentes com 2 ou 3 nódulos, com o diâmetro total não excedendo 8 cm (critérios da Universidade da Califórnia – San Francisco(UCSF)), obtendo uma sobrevivência aos 5 anos de 75%, semelhante aos CM.

Importa ainda referir o problema do tempo de espera excessivo em lista. Dados da UNOS demonstram que um tempo de espera curto (média 62 dias) resultou numa sobrevivência aos 2 anos de 82% e que, por outro lado, doentes com uma média de 162 dias de tempo de espera tiveram uma taxa de “drop-out” de 23% e uma taxa de sobrevivência inferior a 60% aos 2 anos (18). A expansão dos critérios para transplante no CHC agrava este problema e pode obrigar a recorrer a estratégias para aumentar a “pool” de dadores.

Em Portugal a experiência dos vários Centros existentes é relativamente reduzida, pelo que se impõe uma análise conjunta de forma a aferir resultados e retirar conclusões sobre o TH por CHC no nosso país, nomeadamente em relação ao impacto dos critérios de selecção nestes doentes.

Tabela 1 – Contribuição dos vários Centros

• Hospital Geral de Sto António-Porto	23
• Hospital de S. João – Porto	4
• Hospitais da Universidade de Coimbra	39
• Hospital de Curry Cabral – Lisboa	71

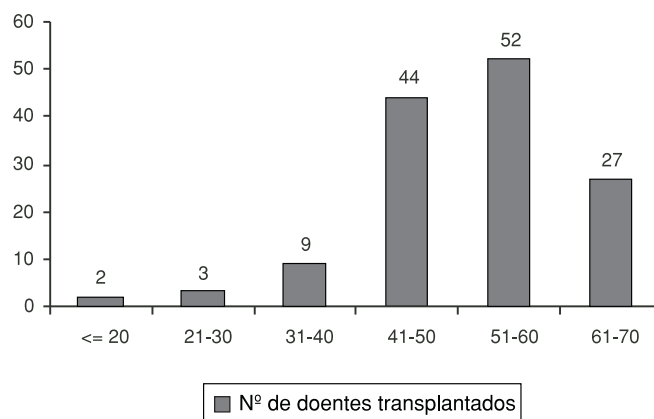


Figura 1 – Distribuição por idades

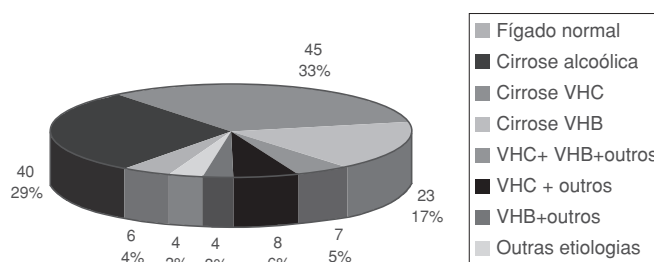


Figura 2 – Distribuição por doença de base

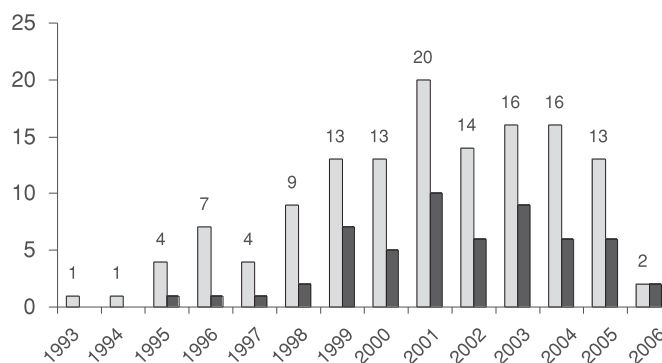


Figura 3 – Evolução global do número de transplantes por ano / contribuição do transplante sequencial ( 133 doentes)



Tabela 2 – Características da população em estudo

		Total	% total (n = 137)
CHILD (126 doentes)	A	65	47 %
	B	43	31 %
	C	18	13 %
Tamanho do maior nódulo (n = 135)		4,3 ± 3,3	
> 3 nódulos (n = 135)		16	12 %
Invasão vascular s (n = 122)		29	21 %
Critérios de Milão s (n = 129)		80	58 %
Critérios UCSF s (n = 127)		95	69 %
Terapêutica pré-operatória s (n = 137)		47	34 %

## DOENTES E MÉTODOS

Em Portugal, entre 1993 e 2006 foram transplantados por CHC 137 doentes, dos quais 122 do sexo masculino e 15 do sexo feminino. A contribuição dos vários centros encontra-se representada na **tabela 1**. A distribuição por idades revela uma maior incidência na 5<sup>a</sup>, 6<sup>a</sup> e 7<sup>a</sup> décadas de vida (**figura 1**) e as doenças de base foram mais frequentemente a cirrose a VHC (45 doentes), a cirrose alcoólica (40 doentes) e a cirrose a VHB (23 doentes) – (**figura 2**). As características da

população, globalmente e nos 3 principais Centros, encontram-se representadas nas **tabelas 2 e 3** respectivamente. Verificamos que a única diferença entre as populações é a maior percentagem de doentes transplantados com CHILD-PUGH B e C nos Hospitais da Universidade de Coimbra. De referir que 80 dos doentes transplantados respeitavam os CM e 95 respeitavam os critérios UCSF. Quarenta e sete doentes foram submetidos a terapêutica pré-operatória: quimioembolização em 28, radiofrequência percutânea em 9, alcoolização percutânea em 7 e ressecção em 6. Foram submetidos a hepatectomia tipo “piggy-back” 104 doentes (76%) e a hepatectomia clássica 33 doentes (24%). Um doente recebeu um fígado proveniente de uma bipartição e 56 (41%) receberam um fígado de um transplante sequencial. A evolução do número de transplantes por ano e a contribuição do transplante sequencial está ilustrada na **figura 3**.

## ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística foi realizada utilizando o SPSS (SPSS para Windows 10.0.1, versão standard, copyright © SPSS inc 1989-1999). A sobrevivência foi considerada do dia da cirurgia até à última visita de seguimento. A sobrevivência actuarial foi calculada

	Porto - HGSA (n=23)	Coimbra (n=39)	Lisboa (n=71)	p
Sexo masculino	19 (82,5%)	34 (87,2%)	65 (91,5%)	NS
Idade (mediana)	54 ± 8	48 ± 11	52 ± 10	NS
CHILD (126 doentes)	A	17 (73,9%)	8 (22,9%)	40 (58,8%)
	B	4 (17,4%)	16 (45,7%)	23 (33,8%)
	C	2 (8,7%)	11 (31,4%)	5 (7,4%)
Tamanho do maior nódulo (n = 133)	3,9 ± 2,4	4,5 ± 4,9	4,5 ± 3,3	NS
> 3 nódulos (n = 133)	4 (17,4%)	4 (10,3%)	9 (12,7%)	NS
Invasão vascular (n = 122)	1 (4,8%)	11 (32,3%)	11 (16,4 %)	NS
Critérios de Milão s (n = 125)	16 (69,6%)	21 (61,8%)	40 (58,8%)	NS
Critérios UCSF s (n = 123)	16 (76,2%)	26 (76,5%)	50 (73,5%)	NS

Tabela 3 – Diferenças nas características das populações nos 3 principais Centros



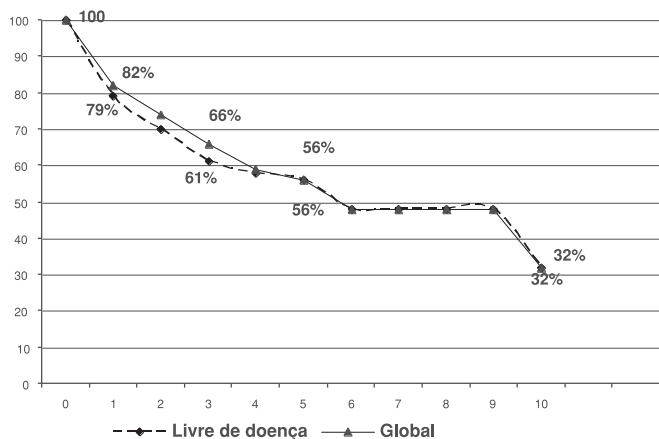


Figura 4 – Sobrevivência global e livre de doença

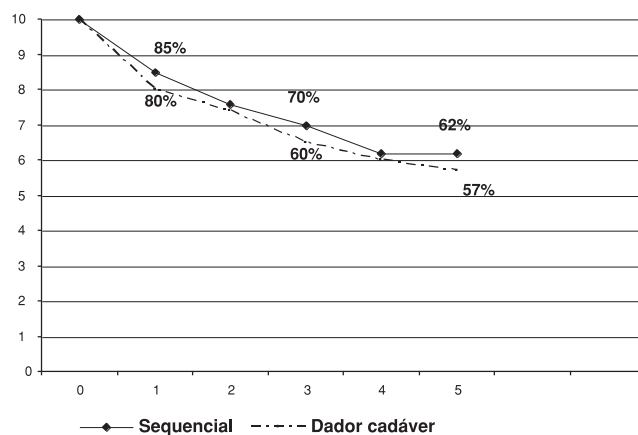


Figura 7 – Sobrevivência por dador cadáver ou sequencial (N.S.)

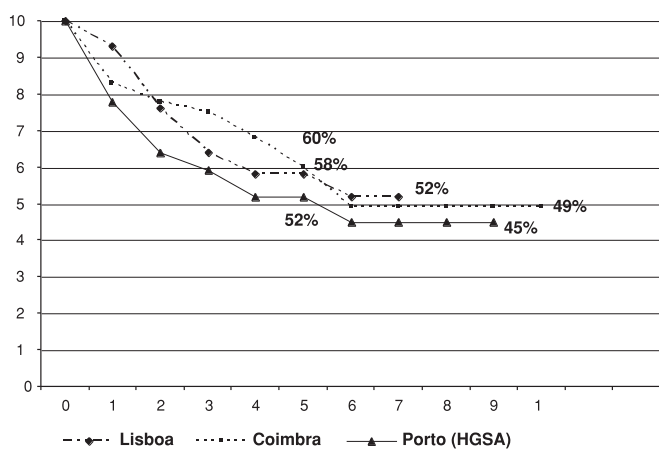


Figura 5 – Diferenças na sobrevivência nos 3 principais Centros (N.S.)

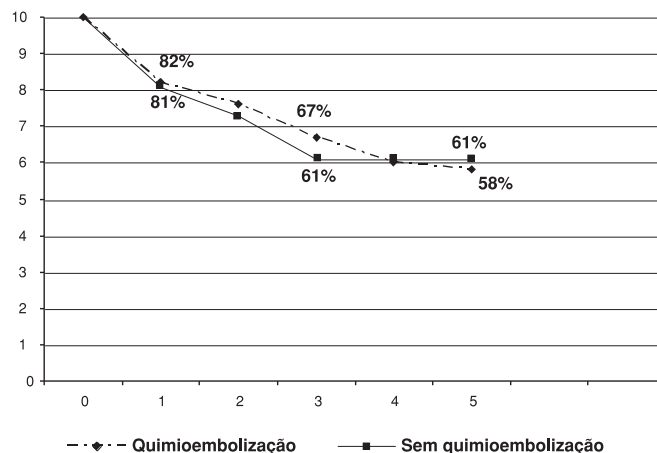


Figura 8 – Influência da quimioembolização pré-transplante na sobrevivência global. (N.S.)

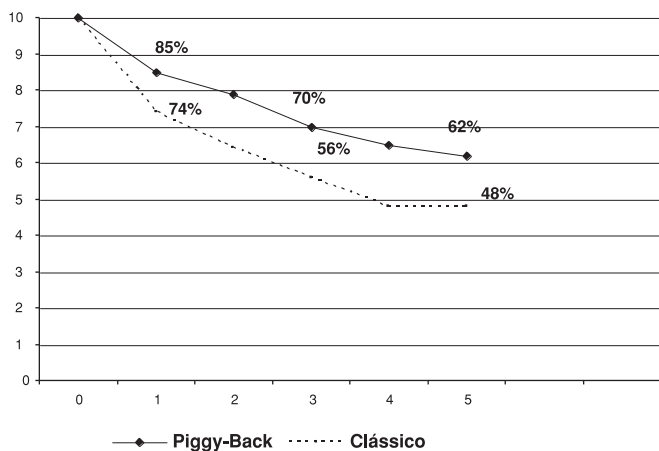


Figura 6 – Sobrevivência por técnica do transplante (N.S.)

com o método de Kaplan-Meier e as diferenças entre as curvas foram obtidas com o Log Rank test.  $P < 0.5$  foi considerado estatisticamente significativo.

## RESULTADOS

### Morbilidade e Mortalidade operatórias:

Sete doentes (5,1%) tiveram complicações arteriais: Quatro trombozes da artéria hepática, duas estenoses e um aneurisma micótico. A taxa de complicações arteriais por Centro variou entre 1,4 e 8,6%. Em 16 (11,6%) doentes foram registadas complicações biliares. A taxa de complicações biliares por Centro variou



entre 7 e 30,4%. Cinco doentes foram submetidos a retransplante precoce, um deles por duas vezes, num total de seis retransplantes precoces (4,3%). A taxa de retransplante precoce variou entre 1,4 e 8,6%.

A mortalidade peri-operatória, considerada até aos 3 meses, foi de 13,1% (18 doentes), variando por Centro entre os 7,6 e os 21,7%.

### Recidiva e sobrevivência a longo prazo

Foi documentada recidiva em 27 dos 137 doentes (19,7%). A taxa de recidiva por Centro variou entre os 8,6 e os 23%. A recidiva foi mais frequentemente no pulmão (9 doentes), no fígado (5 doentes) e no osso (4 doentes). Três doentes tiveram recidiva em várias localizações. O tempo médio até à recidiva foi de 20,6 meses

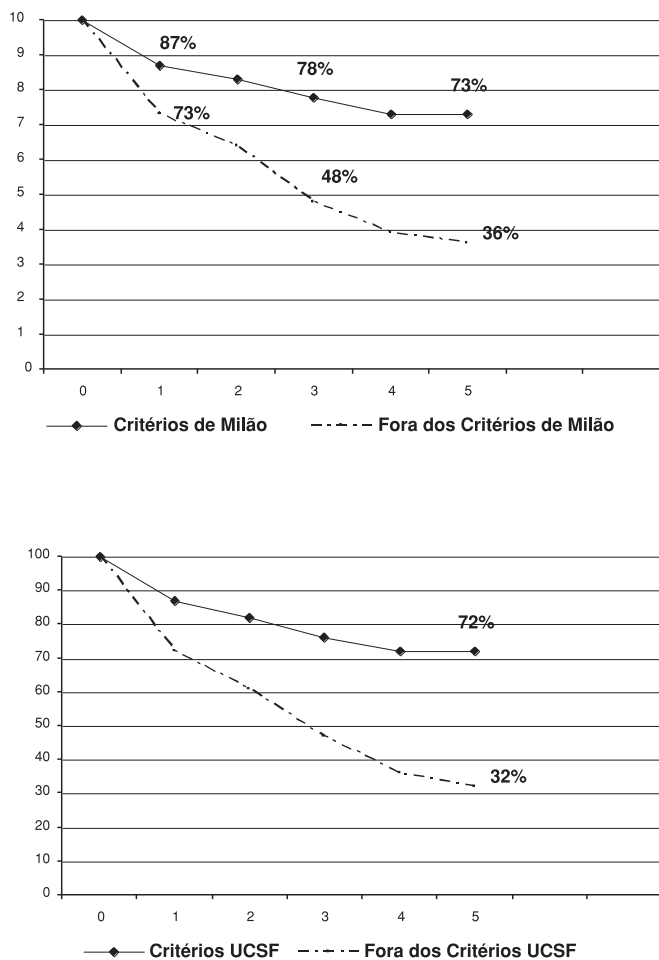
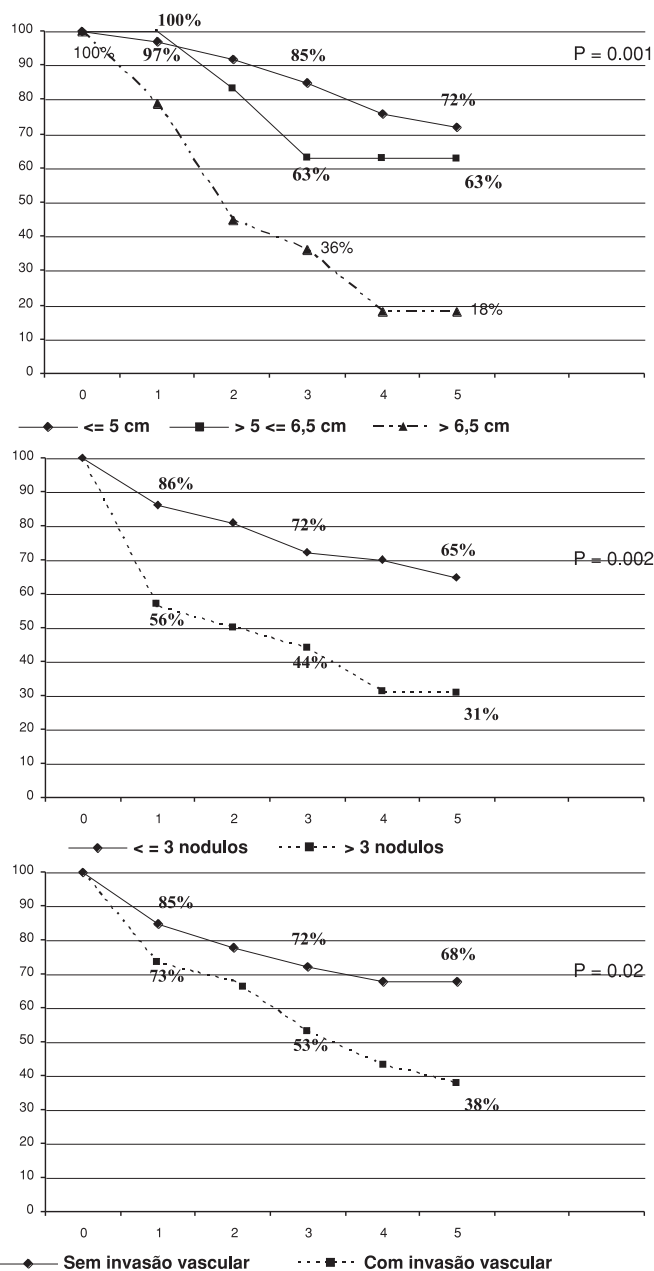


Figura 9 – Sobrevivência por Critérios de Milão e por Critérios da UCSF.



e 89% recidivaram nos primeiros 3 anos após o transplante. Até à data desta análise 5 doentes estavam ainda vivos (18,5% dos doentes com recidiva). Faleceram no total 54 doentes, dos quais 22 por recidiva (41%), 18 por complicações precoces (33%) e 14 por outras causas (26%). A sobrevivência global foi de 56% aos 5 anos e 32% aos 10 anos. A sobrevivência livre de doença foi ligeiramente inferior mas não se registaram recorrências a partir dos 5 anos (figura 4). No que respeita aos doentes com carcinoma fibrolamelar (4 doentes), a sobrevi-



Tabela 4 – Factores de prognóstico sem influência na sobrevivência nesta série

	n	P
Tempo de espera	98	NS
CHC incidental	11 / 102	NS
Grau de diferenciação	105	NS
VHC	58 / 129	NS
MELD > 25	55	NS

vência foi de 50 e 25% aos 3 e 5 anos respectivamente, tendo nesta série ter uma menor sobrevivência que o TH em CHC com cirrose. Os doentes com CHC em fígado normal (6 doentes) submetidos a TH obtiveram também uma sobrevida actuarial de 50 e 25% aos 3 e 5 anos, significativamente pior que os doentes com CHC em cirrose ( $p = 0,04$ ). Obviamente, o reduzido número de doentes com CHC fibrolamelar e/ou com CHC em fígado não cirrótico não nos permite tirar conclusões sobre estes dados.

Não se registaram diferenças na sobrevivência global nos 3 principais Centros (figura 5). A análise da sobrevivência nos doentes que foram submetidos a uma hepatectomia “clássica” (com ressecção da veia cava inferior) ou a uma hepatectomia tipo “piggy back” não demonstrou diferenças significativas (figura 6). A comparação dos doentes que receberam um fígado de dador cadáver e dos que receberam um fígado de doente com Polineuropatia Amiloidótica Familiar (PAF) no contexto de um transplante sequencial não mostrou diferenças em termos de sobrevivência (figura 7). Finalmente, foi avaliado o efeito da quimioembolização pré-transplante na sobrevivência, que nesta série também não revelou diferenças (figura 8).

### Factores de prognóstico para a sobrevivência a longo prazo

A sobrevivência dos doentes transplantados respeitando os CM foi de 78 e 73% aos 3 e 5 anos respectivamente. A expansão dos critérios de selecção utilizando os critérios da UCSF obteve 76 e 72% de sobrevivência aos 3 e 5 anos (figura 9). Em relação aos fac-

tores de prognóstico, verificou-se nesta série que factores tradicionalmente importantes, como o grau de diferenciação ou o tempo de espera não tiveram influência na sobrevivência (tabela 4). Verificamos no entanto que a presença de invasão vascular microscópica, o tamanho do maior nódulo superior a 6,5 cm e a presença de mais de 3 nódulos influenciaram de modo significativo a sobrevivência (figura 10).

### DISCUSSÃO

Os resultados do TH por CHC em Portugal são comparáveis às grandes séries internacionais. Os resultados globais da série nacional revelam uma sobrevivência aos 5 anos de 56%, ligeiramente inferior aos dados mais recentes da UNOS (19) com uma sobrevivência aos 5 anos de 61%. Uma vez que estas séries englobam todos os doentes transplantados, incluindo aqueles com tumores mais avançados, não é possível comparar os resultados globais; no entanto a diferença poderia ser explicada por uma maior percentagem de doentes com tumores avançados na série Portuguesa.

Os critérios de Milão estão neste momento bem validados com critérios preditivos. Nos doentes em que foram respeitados os critérios de Milão, verificámos uma sobrevivência aos 5 anos de 73%, semelhante à que se verifica nas grandes séries internacionais em que a sobrevivência varia entre os 61 e os 75% aos 5 anos (10, 11, 20, 21).

Muitos autores postulam que os CM são demasiado restritivos (22, 23), pelo que foram analisados os critérios da UCSF neste estudo, já validados noutras publicações (14 17). A sobrevivência dos doentes transplantados de acordo com os critérios da UCSF em Portugal foi de 72% aos 5 anos, comparável com a série da própria UCSF que obteve 75% aos 5 anos. Estes resultados suportam o alargamento dos critérios para TH por CHC, que pode obter ainda assim resultados comparáveis à doença benigna.

O tempo de espera por um fígado de dador cadáver é um factor que reconhecidamente afecta os candida-





tos a transplante por CHC, uma vez que há um risco de metastização e de progressão do tumor nesse período, com taxas de “drop-out” que chegam aos 50% quando se excedem os 12 meses (24). Borroughs (18) demonstrou que um tempo de espera de 162 dias ou superior está associado a uma sobrevivência diminuída. Na experiência Nacional, não foram encontradas diferenças na sobrevivência por tempo de espera nos 98 doentes em que foi possível analisar este parâmetro, provavelmente pelo reduzido tempo de espera médio em lista (2,8 meses); Não foram também encontradas diferenças na sobrevivência a longo prazo quando comparamos os doentes submetidos a quimioembolização pré-operatória com os restantes. Apesar deste facto ser suportado na literatura por outras séries (25), os resultados podem ser devidos ao pequeno número de doentes submetidos a esta intervenção, ao tempo de follow-up ainda curto, e ao reduzido tempo de espera em lista. Uma vez que o intuito da quimioembolização pré-transplante é impedir a progressão do tumor antes do transplante, é provável que tal efeito só se faça sentir em doentes com um tempo de espera mais longo.

Nesta série não houve também influência da técnica do transplante na sobrevivência. Da mesma forma, não houve influência do transplante sequencial na sobrevivência. Os dados disponíveis na literatura sobre este tópico são escassos (26), e a influência desta abordagem necessita de ser analisada no futuro; os resultados apresentados nesta série legitimam, por enquanto, esta estratégia.

Os factores que afectam a sobrevivência a longo prazo no TH por CHC foram já extensamente analisados na literatura. Nesta série, o CHC incidental, a infecção por VHC, um MELD > 25 e o grau de diferenciação não tiveram qualquer influência na sobrevivência. Estes resultados contradizem a literatura (27) e podem reflectir um número ainda reduzido de doentes na nossa série.

Por outro lado, o número de nódulos influenciou de forma significativa a sobrevivência na série Portuguesa, baixando dos 65 para os 31% aos 5 anos em doentes com 3 ou mais nódulos. Um limite de três

nódulos parece ser consensual na maioria das séries (10, 12, 14, 28).

O tamanho dos nódulos é um importante factor de prognóstico, não só pelo tamanho mas também pela maior probabilidade de invasão vascular nos grandes tumores (29), facto que parece ser mais provável nos doentes com tumores acima de 5 cm (13, 27, 30). No entanto, outros autores utilizam limites mais alargados, tais como 6,5cm (17), 7 (31), ou até 8 cm (32). Na experiência Nacional o tamanho do tumor afectou de forma significativa a sobrevivência. No entanto é de referir que, se os doentes com tumores até 5 cm tiveram uma sobrevivência aos 5 anos de 72%, o grupo de doentes com tumores entre os 5 e os 6,5 cm obteve 63% de sobrevivência aos 5 anos. Estes valores parecem legitimar o recurso ao TH em tumores até 6,5 cm.

A invasão vascular é um conhecido factor de prognóstico em várias séries (27, 33). Os nossos resultados estão de acordo com a literatura, com a sobrevivência aos 5 anos a baixar de 68 para 38% nos doentes com invasão vascular microscópica.

## CONCLUSÃO

O número de casos por CHC está a aumentar no nosso País, assim como o número de doentes transplantados por esta patologia. O transplante sequencial deu um importante contributo para a possibilidade de transplantar estes doentes. Nesta série, verificamos que a quimioembolização pré-operatória não teve influência na sobrevivência. A invasão vascular, o número de nódulos e o tamanho do maior nódulo foram factores importantes na sobrevivência a longo prazo. Em particular, a expansão do tamanho do maior nódulo de 5 para 6,5 cm, apesar de diminuir a sobrevivência, mantém-na ainda em valores aceitáveis. Os resultados do TH por CHC em Portugal respeitando os critérios UNOS tem resultados sobreponíveis às grandes séries internacionais, e a expansão para os critérios da UCSF manteve a sobrevivência aos 5 anos acima dos 70%, o que pode legitimar um alargamento dos critérios de selecção. O aumento de candidatos a TH por CHC



obriga à utilização cada vez mais frequente do transplante sequencial, mas também ao recurso a outras estratégias, como o “split”, o dador marginal, o dador de

coração parado, e sobretudo o dador vivo<sup>23, 34</sup>, que para os doentes que ultrapassam os critérios correntes para TH pode ser a única esperança real de sobrevivência.

## BIBLIOGRAFIA

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. *Int J Cancer* 2001; 94:153-156.
2. Roayaie S, Llovet JM. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: is expansion of criteria justified? *Clin Liver Dis* 2005; 9(2):315-28.
3. Marinho R, Gíria J, Carneiro De Moura M. Rising hospital admissions and mortality from hepatocellular carcinoma in Portugal. *Gastroenterol Clin Biol* 2000; 24(6-7):680-1.
4. Hemming AW, Greig PD, Langer B. Current surgical management of primary hepatocellular carcinoma. *Adv Surg* 1999; 32:169-92.
5. Fong Y, Sun RL, Jarnagin W, Blumgart LH. An analysis of 412 cases of hepatocellular carcinoma at a Western center. *Ann Surg* 1999; 229(6):790-9; discussion 799-800.
6. Philosophe B, Greig PD, Hemming AW, et al. Surgical management of hepatocellular carcinoma: resection or transplantation? *J Gastrointest Surg* 1998; 2(1):21-7.
7. Sarasin FP, Majno PE, Llovet JM, et al. Living donor liver transplantation for early hepatocellular carcinoma: A life-expectancy and cost-effectiveness perspective. *Hepatology* 2001; 33(5):1073-9.
8. Ringe B, Wittekind C, Bechstein WO, et al. The role of liver transplantation in hepatobiliary malignancy. A retrospective analysis of 95 patients with particular regard to tumor stage and recurrence. *Ann Surg* 1989; 209(1):88-98.
9. Pichlmayr R, Weimann A, Ringe B. Indications for liver transplantation in hepatobiliary malignancy. *Hepatology* 1994; 20(1 Pt 2):33S-40S.
10. Bismuth H, Majno PE, Adam R. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 1999; 19(3):311-22.
11. Llovet JM, Bruix J, Fuster J, et al. Liver transplantation for small hepatocellular carcinoma: the tumor-node-metastasis classification does not have prognostic power. *Hepatology* 1998; 27(6):1572-7.
12. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996; 334(11):693-9.
13. Molmenti EP, Klintmalm GB. Liver transplantation in association with hepatocellular carcinoma: an update of the International Tumor Registry. *Liver Transpl* 2002; 8(9):736-48.
14. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology* 2001; 33(6):1394-403.
15. Yao FY, Bass NM, Nikolai B, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: analysis of survival according to the intention-to-treat principle and dropout from the waiting list. *Liver Transpl* 2002; 8(10):873-83.
16. Ravaioli M, Ercolani G, Cescon M, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: further considerations on selection criteria. *Liver Transpl* 2004; 10(9):1195-202.
17. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: comparison of the proposed UCSF criteria with the Milan criteria and the Pittsburgh modified TNM criteria. *Liver Transpl* 2002; 8(9):765-74.
18. Burroughs A, Hochhauser D, Meyer T. Systemic treatment and liver transplantation for hepatocellular carcinoma: two ends of the therapeutic spectrum. *Lancet Oncol* 2004; 5(7):409-18.
19. Yoo HY, Patt CH, Geschwind JF, Thuluvath PJ. The outcome of liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma in the United States between 1988 and 2001: 5-year survival has improved significantly with time. *J Clin Oncol* 2003; 21(23):4329-35.
20. Adam R, Del Gaudio M. Evolution of liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2003; 39(6):888-95.



21. Jonas S, Bechstein WO, Steinmuller T, et al. Vascular invasion and histopathologic grading determine outcome after liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Hepatology* 2001; 33(5):1080-6.
22. Cillo U, Vitale A, Bassanello M, et al. Liver transplantation for the treatment of moderately or well-differentiated hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2004; 239(2):150-9.
23. Gondolesi GE, Roayaie S, Munoz L, et al. Adult living donor liver transplantation for patients with hepatocellular carcinoma: extending UNOS priority criteria. *Ann Surg* 2004; 239(2):142-9.
24. Llovet JM, Fuster J, Bruix J. The Barcelona approach: diagnosis, staging, and treatment of hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2004; 10(2 Suppl 1):S115-20.
25. Oldhafer KJ, Chavan A, Fruhauf NR, et al. Arterial chemoembolization before liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: marked tumor necrosis, but no survival benefit? *J Hepatol* 1998; 29(6):953-9.
26. Sebahg M, Yilmaz F, Karam V, et al. Cadaveric full-size liver transplantation and the graft alternatives in adults: a comparative study from a single centre. *J Hepatol* 2006; 44(1):118-25.
27. 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.
28. Herrero JI, Sangro B, Quiroga J, et al. Influence of tumor characteristics on the outcome of liver transplantation among patients with liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2001; 7(7):631-6.
29. Hemming AW, Cattral MS, Reed AI, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2001; 233(5):652-9.
30. Iwatsuki S, Dvorchik I, Marsh JW, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a proposal of a prognostic scoring system. *J Am Coll Surg* 2000; 191(4):389-94.
31. Roayaie S, Frischer JS, Emre SH, et al. Long-term results with multimodal adjuvant therapy and liver transplantation for the treatment of hepatocellular carcinomas larger than 5 centimeters. *Ann Surg* 2002; 235(4):533-9.
32. Tan KC, Rela M, Ryder SD, et al. Experience of orthotopic liver transplantation and hepatic resection for hepatocellular carcinoma of less than 8 cm in patients with cirrhosis. *Br J Surg* 1995; 82(2):253-6.
33. Iwatsuki S, Marsh JW, Starzl TE. Survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma. *Princess Takamatsu Symp* 1995; 25:271-6.
34. Island ER, Pomposelli J, Pomfret EA, et al. Twenty-year experience with liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Arch Surg* 2005; 140(4):353-8.

### *Nota dos Editores*

O artigo “Transplantação hepática por hepatocarcinoma – Experiência nacional” apresenta por escrito o trabalho do mesmo nome que durante o XXVII Congresso Nacional de Cirurgia ganhou o prémio para a melhor comunicação oral. Assim, foi assumido pelo Conselho Editorial que este trabalho já foi submetido a escrutínio por um júri idóneo e, como tal, não foi sujeito a revisão.

