

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA  
ÁREA CIENTÍFICA DE GASTROENTEROLOGIA

**DIAGNÓSTICO DE CARCINOMA HEPATOCELULAR**  
**ACUIDADE DA AVALIAÇÃO IMAGIOLÓGICA**

ARTIGO CIENTÍFICO

Edgar Manuel Pontes Afecto <sup>1</sup>

Professor Doutor Luís Tomé <sup>2</sup>

Dra. Dulce Diogo <sup>2</sup>

Coimbra, abril de 2016

---

<sup>1</sup> Aluno do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina, Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Portugal  
edgarafecto@gmail.com

<sup>2</sup> Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Portugal

## ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS .....	3
RESUMO .....	4
ABSTRACT .....	6
INTRODUÇÃO .....	7
MATERIAL E MÉTODOS .....	9
SELEÇÃO DE CASOS .....	9
ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	9
RESULTADOS .....	11
DISCUSSÃO DE RESULTADOS .....	16
CONCLUSÃO .....	19
AGRADECIMENTOS.....	20
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	21

## LISTA DE ABREVIATURAS

CHC: Carcinoma Hepatocelular

TC: Tomografia Computorizada

RMN: Ressonância Magnética Nuclear

ROC: *Receiver-operating Characteristic*

HCC: *Hepatocellular Carcinoma*

CT: *Computed Tomography*

MRI: *Magnetic Ressonance Imaging*

VHB: Vírus da Hepatite B

VHC: Vírus da Hepatite C

EASL: *European Association for the Study of the Liver*

AASLD: *American Association for the Study of Liver Disease*

## RESUMO

O diagnóstico de carcinoma hepatocelular (CHC) em doentes cirróticos é estabelecido se a lesão apresentar hipercaptação de contraste em fase arterial e *washout* em fase venosa portal na TC e/ou RMN.

Este estudo tem como objetivo avaliar a acuidade dos métodos imagiológicos no diagnóstico de CHC. Para tal, foi feita uma análise retrospectiva de um grupo de doentes transplantados durante o ano de 2014, num hospital universitário. Recorrendo aos resultados de anatomia patológica do fígado explantado, foi determinada a sensibilidade e a especificidade da TC/RMN na deteção de nódulos de CHC, bem como a influência do tamanho das lesões no seu diagnóstico.

A realização de TC/RMN previamente ao transplante foi considerado critério de inclusão no estudo, pelo que foram selecionados e avaliados 29 doentes adultos. Foi determinado um *cut-off* de 2cm para a avaliação do objetivo secundário. A análise estatística foi feita nódulo a nódulo.

A idade média dos doentes estudados, à data do transplante, foi de 52.21 anos. O exame anatomopatológico revelou a presença de um total de 26 lesões de CHC em 12 dos 29 doentes. Obtiveram-se valores de sensibilidade de 76% e de especificidade de 81% para a TC e de sensibilidade de 62.5% e de especificidade de 100% para a RMN. No entanto, para lesões  $\leq 2$ cm, a sensibilidade desceu para 66.7% no caso da TC e para 25% no caso da RMN.

Estes resultados são comparáveis àqueles previamente publicados na literatura. A representação das curvas ROC e o cálculo da área sob a curva (0.785 para a TC e 0.813 para a RMN) reafirma a importância destes métodos diagnósticos em doentes cirróticos com um nódulo de novo. No entanto, a reduzida amostra de doentes neste estudo, apesar de comparável

a estudos anteriores, assim como o grande intervalo temporal entre alguns exames e o transplante, podem reduzir a validade destes resultados.

**Palavras-chave:** Carcinoma Hepatocelular, TC, RMN, sensibilidade, especificidade, acuidade.

## ABSTRACT

The diagnosis of hepatocellular carcinoma (HCC) in cirrhotic patients is established if there is arterial phase enhancing and venous phase washout on contrast CT and/or MRI.

This study intended to determine the accuracy of CT and MRI in the diagnosis of HCC. In order to achieve this goal, a retrospective study which included all adult transplanted patients in a University hospital in 2014 was performed. Using the pathology exam of the explanted livers results, sensitivity and specificity of CT/MRI were calculated. A secondary analysis which intended to determine the influence of the lesion size in diagnosis was also performed.

Having done a CT/MRI before the transplant was considered an inclusion criteria. Twenty nine adult patients who met this criteria were selected. A cut-off of 2cm was used to test the secondary objective. The statistical analysis was done on a lesion-by-lesion basis.

The mean age of these patients was 52.21 years. The anatomopathological examination of the explanted livers revealed the presence of 26 HCC in 12 of the 29 patients. Analysis demonstrated a sensitivity of 76% and a specificity of 81% for the CT and a sensitivity of 62.5% and specificity of 100% for the MRI. For lesions  $\leq 2$ cm, the sensitivity lowered to 66.7% and 25% for the CT and MRI, respectively.

The sensitivity and specificity results determined in this study were similar to those previously published. The representation of the ROC curves and the calculation of the area beneath them (0.785 for CT and 0.813 for MRI) reaffirms the value of these diagnostic methods in cirrhotic patients with a suspicious lesion. However, the reduced sample size in this study, even if it is comparable to previous studies, may reduce the validity of these results. The large time interval between some exams and the transplant is also a limitation.

**Keywords:** Hepatocellular carcinoma, CT, MRI, sensitivity, specificity, accuracy.

## INTRODUÇÃO

O carcinoma hepatocelular (CHC) é a sexta neoplasia mais comum no mundo e é a terceira causa mais comum de mortalidade específica por cancro. <sup>(1)</sup> Representa 85 a 90% de todos os tumores primários do fígado. <sup>(2)</sup>

A incidência é superior em homens, sendo descrito na literatura que o rácio homem:mulher varia entre 2:1 e 4:1 na maioria das populações. A idade média de diagnóstico desta neoplasia varia consoante a população considerada. <sup>(2)</sup>

Os fatores de risco mais importantes para o desenvolvimento de CHC são a infeção pelo vírus da Hepatite B (VHB), a infeção pelo vírus da hepatite C (VHC), a doença hepática alcoólica e a esteatose hepática não alcoólica. Por sua vez, a hemocromatose hereditária, o défice de  $\alpha$ 1-antitripsina, a hepatite autoimune, algumas porfirias e a doença de Wilson são fatores identificados com menor frequência. A maioria destes fatores de risco induz a formação e progressão de cirrose hepática, que vai estar presente em 80-90% dos doentes. <sup>(3)</sup>

A distribuição global dos fatores de risco é variável e dependente da raça, grupo étnico e região geográfica. A infeção crónica pelo VHB é responsável por 50% de todos os casos globais e pode causar CHC na ausência de cirrose, apesar de esta estar presente em 70-80% dos casos. <sup>(3)</sup> Na Europa, a causa mais comum de CHC é a infeção por VHC (60-70%), seguida de abuso crónico do álcool (20%), infeção pelo VHB (10-15%) e outras causas (10%). <sup>(4)</sup>

O risco cumulativo a 5 anos de desenvolver um CHC, no contexto de cirrose estabelecida, pode ir até 20%, dependendo da etiologia. <sup>(5)</sup>

Atendendo à gravidade desta patologia é fundamental um programa de vigilância que permita detetar precocemente estas lesões. No entanto, não existe consenso acerca do melhor esquema de vigilância para doentes com doença hepática crónica. A *European Association for*

*the Study of the Liver* (EASL) recomenda a realização de ecografia a cada 6 meses para todos os doentes cirróticos Child-A e B, Child-C a aguardar transplante, não-cirróticos infetados pelo VHB com hepatite crónica/história familiar de CHC e não-cirróticos com hepatite C crónica e fibrose em grau avançado. Após a deteção de nódulos suspeitos com tamanho superior a 1cm por ecografia, é recomendada a confirmação do diagnóstico com recurso a Tomografia Computorizada (TC) e/ou Ressonância Magnética Nuclear (RMN). É ainda recomendada uma ecografia a cada 4 meses em caso de deteção de um nódulo <1cm ou no *follow-up* de terapias locais. <sup>(6)</sup>

Em doentes cirróticos, o diagnóstico imagiológico é estabelecido quando se identifica o aspeto típico de hipercaptação em fase arterial e *washout* em fase venosa portal na TC com contraste iodado ou na RMN com gadolínio. Em lesões superiores a 2cm, a identificação destas características num dos métodos de imagem é suficiente, enquanto que para lesões de 1-2cm pode ser necessária a confirmação com o outro método de imagem ou biópsia. <sup>(6)</sup>

Em doentes com um CHC de até 5cm ou até 3 nódulos de 3cm ou menos, sem invasão vascular ou doença extra-hepática, o transplante hepático é a primeira linha de tratamento se a resseção não for possível (por aumento da pressão portal ou da bilirrubinemia). <sup>(6)</sup>

No sentido de avaliar a acuidade imagiológica no diagnóstico de CHC, este estudo tem como objetivo determinar a sensibilidade e especificidade da TC/RMN e, secundariamente, determinar qual a influência do tamanho dos nódulos tumorais na sua deteção. Foi feita uma análise comparativa dos resultados obtidos no estudo anátomo-patológico do fígado explantado e da informação imagiológica adquirida previamente ao transplante. Para tal, procedeu-se a um estudo retrospectivo dos doentes adultos transplantados no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, no ano de 2014.



## **MATERIAL E MÉTODOS**

### **SELEÇÃO DE CASOS**

Foram selecionados e avaliados retrospectivamente todos os doentes adultos (39 casos) submetidos a transplante hepático no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra entre 10-01-2014 e 27-12-2014. No entanto, 10 não tinham realizado nem TC nem RMN previamente ao transplante pelo que foram excluídos, ficando uma amostra final de 29 casos. Devido à natureza deste estudo, não foi necessário a obtenção do consentimento informado dos doentes, tendo sido garantida a confidencialidade dos dados obtidos.

Dos 29 doentes que realizaram um exame de imagem (TC/RMN) previamente ao transplante, 12 foram diagnosticados histologicamente com pelo menos uma lesão de CHC no fígado explantado e os restantes 17, que não tinham CHC no exame histopatológico, foram utilizados como grupo de controlo.

Os exames de imagem foram realizados de acordo com o protocolo para este hospital. Tanto as imagens de TC como as de RMN foram obtidas em três tempos: sem contraste, fase arterial e fase venosa.

Os fígados explantados foram analisados segundo os procedimentos anatomopatológicos padronizados e foi tido em conta o número, o tamanho e a localização dos nódulos correspondentes a CHC.

### **ANÁLISE ESTATÍSTICA**

Os dados foram analisados recorrendo ao programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versão 19.0 para *Windows*.

A análise descritiva é apresentada como média (intervalo) ou número (%).

Foram tidos em conta os intervalos temporais entre os exames imagiológicos e os transplantes e os valores *outliers* foram excluídos.

Uma vez que o objetivo deste estudo foi avaliar a acuidade dos meios imagiológicos na deteção de cada nódulo, a análise estatística foi feita com base no número total de nódulos e não de fígados/doentes, *ie*, a análise foi feita nódulo-a-nódulo. Posto isto, foi feita uma análise comparativa entre os relatórios dos exames de imagem e os resultados histopatológicos para cada lesão identificada.

A sensibilidade e especificidade da TC e da RMN foram determinadas recorrendo a uma tabela de cruzamento de dados. De seguida, foram usadas as curvas *receiver-operating characteristic* (ROC), com cálculo da área debaixo das curvas, para determinar a validade dos resultados obtidos. Para cumprir o objetivo secundário foi ainda determinado um *cut-off* de 2cm para o tamanho das lesões, com base nas *guidelines* da *American Association for the Study of liver disease*.<sup>(7)</sup>

## RESULTADOS

A média de idade dos doentes à data do transplante foi de 52.21 anos (intervalo de 30-69 anos) e 82.8% eram do sexo masculino. Os transplantes destes doentes foram motivados principalmente por cirrose (41.5%) e neoplasia (37.9%), mas também por doença colestática (17.2%) e doença metabólica (3.4%). Estas características da amostra considerada encontram-se enunciadas na tabela 1.

Característica	Número (%)
<b>Sexo</b>	
Masculino	24 (82.8%)
Feminino	5 (17.2%)
<b>Idade à data do transplante (anos)</b>	
< 50	13 (44.9%)
50-59	11 (37.9%)
≥ 60	5 (17.2%)
<b>Motivo para transplante</b>	
Cirrose	12 (41.5%)
- Alcoólica	8 (66.7%)
- VHC	4 (33.3%)
Neoplasia	11 (37.9%)
Doença colestática	5 (17.2%)
Doença metabólica	1 (3.4%)

**Tabela 1 - Principais características dos doentes estudados (n=29).**

O exame anátomo-patológico dos fígados explantados revelou a presença de 26 nódulos correspondentes a CHC em 12 fígados. Nenhuma lesão correspondente a CHC foi identificada nos restantes 17 fígados. Os nódulos encontrados tinham um tamanho médio de 2.09cm

(intervalo de 0.4-7cm), sendo que dezoito (69.2%) eram menores ou iguais a 2cm e oito (30.8%) eram maiores que 2cm.

Da amostra em estudo (n=29), 24 realizaram TC, um doente realizou RMN e quatro doentes realizaram ambos os exames. Para avaliar a acuidade de cada método imagiológico foram considerados dois subgrupos: 28 doentes que realizaram TC e 5 doentes que realizaram RMN.

Para caracterizar corretamente o intervalo de tempo entre a avaliação imagiológica e o dito transplante, os valores *outliers* não foram contabilizados. Verificou-se que as TC foram realizadas em média 93.2 dias antes do transplante (intervalo de 25-251 dias) e as RMN foram realizadas em média 193 dias antes do transplante (intervalo de 122-253 dias).

Nos 28 doentes que realizaram TC, foram identificados um total de 23 nódulos correspondentes a CHC em 10 fígados.

Após a análise comparativa entre os resultados da TC e o exame histopatológico, verificou-se que a TC identificou corretamente 19 nódulos com dimensão média de 2.78cm (intervalo de 0.7-8.2cm). Por outro lado, 4 lesões com medidas entre 0.9-2.2cm foram erroneamente identificadas com sendo CHC, correspondendo a falsos positivos. Foram ainda identificados histopatologicamente 6 nódulos, com dimensões compreendidas entre 0.8-1.6, que a TC não diagnosticou, correspondendo portanto a falsos negativos.

Quanto ao subgrupo de 5 doentes que realizaram RMN, foram identificados um total de 5 nódulos correspondentes a CHC em 4 fígados.

A comparação entre os resultados da RMN e o exame histopatológico revelou que a RMN identificou corretamente as 5 lesões de CHC, com dimensão média de 3.98cm (intervalo de 1.4-7.4cm). No exame histopatológico foram diagnosticadas três lesões, com dimensões entre 0.6-1.6cm, que não foram identificadas pela RMN, correspondendo portanto a falsos negativos.

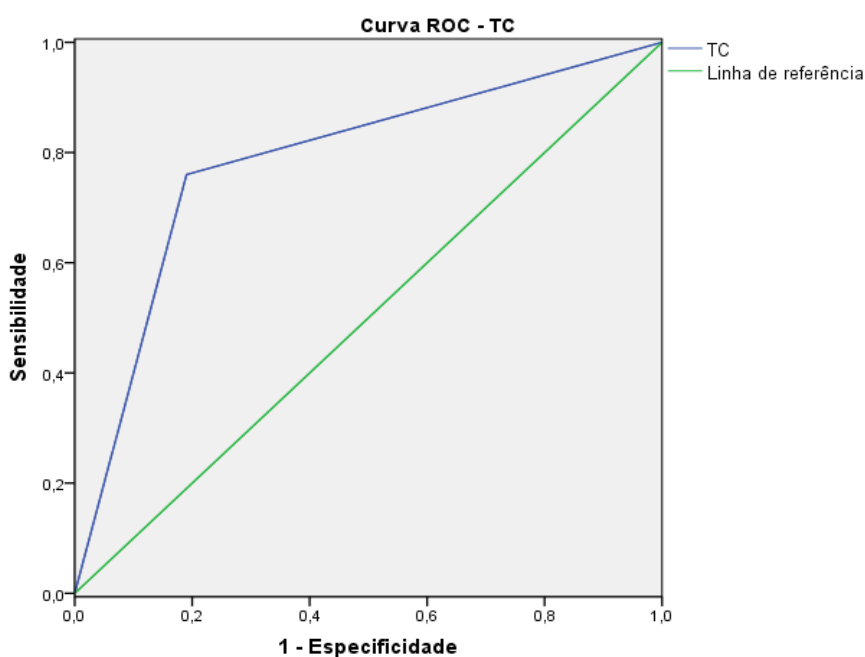
A informação acima descrita encontra-se esquematizada na tabela 2.

Método imagiológico	Histologia	
	CHC positivo	CHC negativo
<b>TC</b>		
CHC positivo	19	4
CHC negativo	6	17
<b>RMN</b>		
CHC positivo	5	0
CHC negativo	3	1

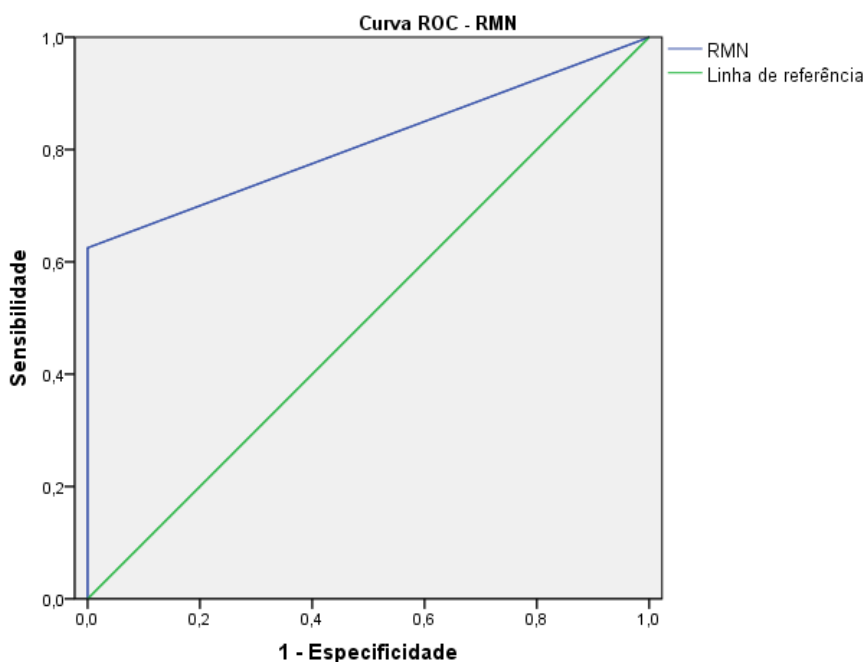
**Tabela 2 - Resultados da avaliação imagiológica vs exame histopatológico.**

Com base nos dados descritos e atendendo aos conceitos de sensibilidade e especificidade, a TC apresentou uma sensibilidade de 76% e especificidade de 81%. No caso da RMN, a sensibilidade foi de 62.5% e a especificidade de 100%.

Para validar os resultados obtidos, foram determinadas as curvas ROC da TC e da RMN que se encontram representadas nas figuras 1 e 2, respetivamente. As áreas debaixo das curvas foram de 0.785 para a TC e 0.813 para a RMN.



**Figura 1 - Análise da curva ROC correspondente à TC.**  
Área debaixo da curva: 0.785.



**Figura 2 - Análise da curva ROC correspondente à RMN.**  
 Área debaixo da curva: 0.813.

Para avaliar a influência do tamanho dos nódulos na sua deteção, as lesões foram separadas com base no número e tamanho (*cut-off* de 2cm) determinados pelo exame histopatológico do fígado. De seguida foi avaliada a sensibilidade da TC e da RMN neste contexto. Os resultados desta análise estão representados nas tabelas 3 e 4.

	Número de nódulos totais	Nódulos identificados na TC (Sensibilidade)
<b>Tamanho</b>		
≤ 2cm	18	12 (66.7%)
> 2cm	7	7 (100%)

**Tabela 3 - Sensibilidade da TC na deteção de nódulos com base num *cut-off* de 2cm.**

	<b>Número de nódulos totais</b>	<b>Nódulos identificados na RMN (Sensibilidade)</b>
<b>Tamanho</b>		
$\leq 2\text{cm}$	4	1 (25%)
$> 2\text{cm}$	4	4 (100%)

**Tabela 4 - Sensibilidade da RMN na detecção de nódulos com base num *cut-off* de 2cm.**

## DISCUSSÃO DE RESULTADOS

Na prática clínica, a maioria dos doentes com doença hepática crónica faz uma TC no decorrer da evolução clínica (*follow-up*), sendo também uma importante ferramenta de avaliação pré-transplante. A RMN tem vindo a adquirir um papel cada vez mais importante, mas de uso limitado por ser um exame dispendioso. Tal como foi referido na introdução, estes exames são primordiais para a caracterização de lesões maiores que 1cm detetadas pela vigilância ecográfica, reservando-se a biópsia para resultados inconclusivos. <sup>(6,7)</sup> Com este estudo, pretendeu-se determinar a especificidade e sensibilidade da TC e da RMN na deteção de nódulos de CHC, de forma a perceber a importância diagnóstica destes dois métodos de imagem na avaliação de doentes cirróticos.

Estudos anteriores que avaliaram a acuidade da TC na deteção de CHC utilizando a histopatologia do fígado explantado como padrão de referência apresentaram valores de sensibilidade entre 64-89% e especificidade entre 47-88%. <sup>(5, 8-11)</sup> No caso da RMN, a sensibilidade relatada encontra-se entre 55-72% e a especificidade entre 86-96.6%. <sup>(12-14)</sup>

No presente estudo obtiveram-se valores de sensibilidade de 76% e de especificidade de 81%, para a TC. Para o subgrupo de doentes que realizou RMN, a sensibilidade foi de 62,5% e a especificidade foi de 100%. Estes resultados são, portanto, comparáveis àqueles descritos na literatura.

Os valores de sensibilidade e especificidade obtidos para a RMN foram semelhantes àqueles publicados em estudos anteriores, no entanto a reduzida amostra de doentes que realizaram este exame (5 casos) não permite tirar conclusões com um grau de certeza satisfatório.



A experiência dos radiologistas que relataram as TC/RMN pode também ter influenciado o diagnóstico de CHC, sendo que clínicos mais experientes têm melhores taxas de diagnóstico. <sup>(5)</sup>

As curvas ROC demonstraram que tanto a TC como a RMN são bons métodos de deteção de CHC em doentes cirróticos, com áreas debaixo da curva superiores a 0.5, concretamente de 0.785 para a TC e de 0.813 para a RMN. Estes resultados parecem demonstrar a superioridade da RMN em relação à TC mas o diminuto número de doentes que realizaram RMN é um fator a ter em conta aquando da interpretação dos resultados.

Quando se procedeu à análise dos nódulos com base no seu tamanho, separando-os segundo um *cut-off* de 2cm, verificou-se que todos os nódulos que não foram identificados tanto pela TC como pela RMN eram menores de 2 cm. Sendo assim, o valor da sensibilidade dos exames imagiológicos na deteção de nódulos menores de 2cm foi inferior àquele obtido para a generalidade dos nódulos, tendo diminuído de 76% para 66.7% no caso da TC e de 62.5% para 25% no caso RMN. Esta variação pode ser explicada pelo facto de lesões menores frequentemente não manifestarem realce na fase arterial e/ou *washout* característico da fase venosa portal, o que impossibilitou o diagnóstico imagiológico. <sup>(7)</sup> Quando o método de imagem não permite um diagnóstico definitivo é necessário recorrer a biópsia. <sup>(6,7)</sup> No entanto, neste estudo não se averiguou se os doentes realizaram biópsia na avaliação pré-transplante.

Por último, é de realçar que a consulta de processos clínicos é difícil e a recolha de dados demorada, pelo que este estudo teve algumas limitações nesse aspeto. Uma vez que se trata de uma análise retrospectiva da informação clínica dos doentes, vários casos foram excluídos inicialmente por dados insuficientes.

A amostra incluiu apenas os doentes transplantados durante o ano de 2014 que realizaram TC e/ou RMN antes do transplante hepático, pelo que era relativamente pequena, com apenas 29 doentes e um total de 26 lesões de CHC em 12 fígados. Estes números reduzidos

quer de doentes quer de lesões, apesar de comparáveis a outros estudos previamente publicados<sup>(5,11)</sup>, condicionam a capacidade de tirar francas conclusões. É também importante referir a heterogeneidade dos intervalos temporais entre a avaliação pré-transplante com TC e/ou RMN e o procedimento cirúrgico em si. Uma vez que o intervalo de tempo médio foi de 93.2 dias e o tempo máximo foi de 251 dias para a TC e o intervalo de tempo médio foi de 193 dias e o tempo máximo de 253 dias para a RMN, estes podem ter estado na origem de erros no diagnóstico de CHC. As lesões podem ter-se desenvolvido na sua totalidade no período entre a realização da TC/RMN e o transplante hepático (e posterior análise histopatológica). De notar que esta situação pode ter gerado uma subestimação da sensibilidade destes métodos diagnósticos, podendo potencialmente ser resolvida com a diminuição destes intervalos temporais.

## CONCLUSÃO

As *guidelines* internacionais <sup>(6,7)</sup> salientam a importância da TC e da RMN no diagnóstico de lesões com tamanho superior a 1cm em doentes de risco, no sentido de evitar a biópsia hepática.

Neste estudo, tanto a TC como a RMN demonstraram ser úteis no diagnóstico de CHC em fígados cirróticos, com valores de sensibilidade e especificidade que vão de encontro aos resultados publicados na literatura internacional.

Os resultados mostraram ainda uma marcada diminuição da sensibilidade da TC e da RMN para lesões inferiores a 2cm.

Posto isto, conclui-se que a TC e a RMN têm um papel importante no diagnóstico de CHC e estadiamento pré-transplante, mas é necessário ter em conta que o tamanho das lesões influencia a sua deteção atempada.

É importante salientar que o presente estudo teve várias limitações, essencialmente devido ao número reduzido de doentes. Seria interessante a continuação deste trabalho, incluindo os doentes transplantados noutra ano e outros dados clínico-patológicos.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a todos aqueles que, de algum modo, contribuíram para a realização deste trabalho final do 6º ano médico

Ao Prof. Doutor Luís Tomé e à Dra. Dulce Diogo agradeço o apoio, a disponibilidade e as orientações prestadas.

Agradeço à minha família, sobretudo aos meus pais, pelo apoio incondicional, pela compreensão e paciência ao longo da minha vida.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Global Burden of Disease Cancer Collaboration. The Global Burden of Cancer 2013. *JAMA Oncol.* 2015;1(4):505-527
2. Serag, H. B. E. L., & Rudolph, K. L. Reviews in basic and clinical gastroenterology. *Gastroenterology.* 2007; 132: 2557–2576.
3. El-Serag, H. B. Hepatocellular Carcinoma. *New England Journal of Medicine.* 2011; 365(12): 1118–1127.
4. Forner, A., Llovet, J. M., Bruix, J., & Digestivas, H. Hepatocellular carcinoma. *The Lancet.* 2012; 379(9822): 1245–1255.
5. Addley, H. C., Grif, N., Shaw, A. S., Mannelli, L., Parker, R. A., Aitken, S., ... Lomas, D. J. Accuracy of hepatocellular carcinoma detection on multidetector CT in a transplant liver population with explant liver correlation. *Clinical Radiology.* 2011; 66: 349-356.
6. Dufour, J. F., Greten, T. F., Raymond, E., Roskams, T., De, T., Ducreux, M., ... Governing, E. Clinical Practice Guidelines EASL – EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma European Organisation for Research and Treatment of Cancer. *Journal of Hepatology.* 2012; 56(4): 908–943.
7. Bruix J, Sherman M. Practice guidelines committee, American association for the study of liver diseases. Management of hepatocelular carcinoma. *Hepatology* 2005;42:1208e36
8. 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: 693–99.

9. Ronzoni A, Artioli D, Scardina R, et al. Role of MDCT in the diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis undergoing orthotopic liver transplantation. *AJR Am J Roentgenol* 2007;189:792e8.
10. Maetani Y, Ueda M, Haga H, et al. Hepatocellular carcinoma in patients undergoing living-donor liver transplantation. *Intervirol* 2008;51:46e51.
11. Denecke T, Grieser C, Froling V, et al. Multislice computed tomography using a triple-phase contrast protocol for preoperative assessment of hepatic tumor load in patients with hepatocellular carcinoma before liver transplantation. *Transpl Int* 2009; 22: 395-402.
12. Luca A, Caruso S, Milazzo M, et al. Multidetector-row computed tomography (MDCT) for the diagnosis of hepatocellular carcinoma in cirrhotic candidates for liver transplantation: prevalence of radiological vascular patterns and histological correlation with liver explants. *Eur Radiol* 2010; 20: 898-907.
13. Ayuso, C., Ram, J., Boix, L., Forner, A., Sol, M., Sala, M., & Llovet, J. M. (n.d.). Diagnosis of Hepatic Nodules 20 mm or Smaller in Cirrhosis: Prospective Validation of the Noninvasive Diagnostic Criteria for Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology*. 2008; 47(1): 97-104.
14. Yu NC, Chaudhari V, Raman SS, Lassman C, Tong MJ, Busuttil RW, et al. CT and MRI improve detection of hepatocellular carcinoma, compared with ultrasound alone, in patients with cirrhosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2011; 9 (2): 161 – 167.