

Trasplante hepático en el hepatocarcinoma: criterios expandidos de California

E. Varo Pérez, J.F. Castroagudín y E. Molina Pérez

Unidad de Trasplantes Abdominales. Hospital Clínico Universitario de Santiago. Santiago de Compostela. A Coruña. España.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma hepatocelular es la neoplasia primaria del hígado más frecuente. Representa el 5% de todas las neoplasias y el tercer tumor en frecuencia entre los que afectan al aparato digestivo. Se diagnostican aproximadamente 500.000 casos nuevos cada año en el mundo¹. Se ha constatado una incidencia creciente, con 5-15 casos/10⁵ habitantes en Estados Unidos y Europa, y 27-36 casos/10⁵ habitantes en Asia. Asienta generalmente sobre un hígado afectado de cirrosis, situación en la que la incidencia acumulada a los 5 años de seguimiento es del 15-20%, independientemente de la etiología². El desarrollo del carcinoma hepatocelular supone un impacto deletéreo sobre la supervivencia del sujeto cirrótico, de tal forma que se estima que la probabilidad de supervivencia sin tratamiento es inferior a un 20% a los 4 años del diagnóstico³. Actualmente se considera la principal causa de muerte en el seno de la cirrosis hepática.

Sólo los tumores diagnosticados en estadios iniciales van a poder beneficiarse de tratamientos radicales con intención curativa, los cuales son, a su vez, la única posibilidad de aumentar la supervivencia de este grupo de pacientes. Los tratamientos aplicables en esta situación son la resección hepática, el trasplante hepático y los tratamientos de ablación tumoral por vía percutánea. El trasplante hepático constituye en el momento actual la alternativa terapéutica más eficiente del carcinoma hepatocelular, tanto en términos de recurrencia –inferior al 20% a los 5 años– como de supervivencia, la cual supera el 70% a los 5 años^{4,5}. Sin embargo, estos excelentes resultados se han obtenido merced a la aplicación de criterios restrictivos de selección basados en la morfología tumoral.

Se consideran tumores en estadio inicial los hepatocarcinomas únicos de diámetro ≤ 5 cm, o hasta de 3 nódulos, ninguno de tamaño > 3 cm, en los que no se demuestre la presencia de una invasión vascular macroscópica, ganglionar o metástasis a distancia. Estos criterios, en los que el trasplante ofrece unos resultados óptimos, fueron descritos inicialmente por Mazzaferro et al (criterios de Milán)⁵, aceptados como criterios de selección para la indicación del trasplante hepático en el carcinoma hepatocelular por el panel de expertos de la Conferencia de Barcelona 2000⁶, y validados por la clasificación del Barcelona Clinic Liver Cancer Group⁷. No obstante, recientemente se ha sugerido que sería posible la ampliación de los criterios de selección para trasplante hepático sin que haya una disminución significativa de la supervivencia (criterios expandidos o ampliados) (tabla I).

CRITERIOS EXPANDIDOS DE CALIFORNIA EN INDICACIÓN PRIMARIA DE TRASPLANTE

Un grupo de trabajo de la Universidad de California-San Francisco (UCSF) publicó en el año 2001 un estudio realizado en 70 pacientes con hepatocarcinoma sometidos a trasplante hepático durante un período de 12 años. Tras el análisis del estadio tumoral evaluado en el hígado explantado, según la clasificación TNM modificada del American Liver Tumor Study Group, los pacientes con tumores en estadio pT3 mostraron tasas de supervivencia similares (el 82,4 y el 74,1% al cabo de 1 y 5 años, respectivamente) respecto a los clasificados como pT1 y pT2 (el 91,3 y el 72,4% al cabo de 1 y 5 años, respectivamente; $p = 0,87$). Sin embargo, los hepatocarcinomas más avanzados (pT4)

TABLA I. Trasplante hepático en el carcinoma hepatocelular: aplicación clínica de los criterios expandidos

Indicación primaria de trasplante hepático
Indicación de exclusión de la lista de espera por progresión tumoral
Reducción del estadio tumoral pretrasplante (<i>downstaging</i>)
Indicación primaria en trasplante hepático de donante vivo

Correspondencia: Dr. J. Fernández Castroagudín.
Unidad de Trasplantes Abdominales.
Hospital Clínico Universitario de Santiago.
Choupana, s/n. 15706 Santiago de Compostela. A Coruña. España.
Correo electrónico: javier.fernandez.castroagudin@sergas.es

TABLA II. Trasplante hepático en el carcinoma hepatocelular: criterios de Milán frente a los criterios de California

Criterios de Milán	Criterios de California
Nódulo único \leq 5 cm de diámetro Hasta 3 nódulos, ninguno de diámetro superior a 3 cm	Nódulo único \leq 6,5 cm de diámetro Hasta 3 nódulos, ninguno de diámetro superior a 4,5 cm, y suma de los diámetros \leq 8 cm
Sin invasión vascular macroscópica Estudio de extensión negativo	Sin invasión vascular macroscópica Estudio de extensión negativo

presentaron tasas de supervivencia significativamente más desfavorables (del 33,3% al año). En definitiva, los tumores únicos de diámetro \leq 6,5 cm, o hasta de 3 nódulos, ninguno de tamaño $>$ 4,5 cm y cuya suma de los diámetros no exceda los 8 cm, presentaban tasas respectivas de supervivencia al año y a los 5 años del 90 y el 75,2%. Los autores concluyen que la expansión de los criterios habitualmente aceptados como indicación de trasplante hepático en el carcinoma hepatocelular no conlleva necesariamente un impacto negativo en la supervivencia⁸ (tabla II).

Estudios posteriores han aportado resultados similares de supervivencia en receptores de trasplante hepático con hepatocarcinomas que excedieron los criterios de Milán en la pieza del explante^{9,10}. En nuestro centro, en un período de 12 años, se realizaron 114 trasplantes hepáticos en sujetos con carcinoma hepatocelular. La tasa de recurrencia fue del 7,9%. La supervivencia global fue del 83,6, 76,9 y 68,3% al cabo de 1, 3 y 5 años, respectivamente. En 25 pacientes (21,9%) se sobrepasaron los criterios de Milán en la pieza del explante. No se observaron diferencias significativas en las tasas de supervivencia en función del cumplimiento o no de los criterios de Milán¹¹ (fig. 1).

Por el contrario, otros autores no han logrado reproducir los resultados proporcionados por el grupo de la UCSF^{12,13}. En un estudio recientemente publicado se analizaron 479 pacientes con carcinoma hepatocelular incluidos en lista de espera para trasplante hepático, de los que 467 fueron trasplantados tras una mediana de tiempo de espera de 4 meses. Considerando el análisis histopatológico del hígado explantado, la supervivencia a los 5 años fue del 70,4% en los pacientes que cumplían criterios de Milán, del 63,6% en los que sobrepasaban los criterios de Milán pero se encontraban dentro de los criterios de California, y del 34,1% en los que sobrepasaban los criterios de California ($p < 0,001$). Al analizar los resultados de las técnicas de imagen pretrasplante, la supervivencia a los 5 años, analizada por intención de tratar, fue inferior al 50% en los hepatocarcinomas que cumplían los criterios expandidos de California¹³.

En otro estudio, la probabilidad de invasión vascular del carcinoma hepatocelular, tanto macroscópica como microscópica, se incrementó de forma paralela al diámetro tumoral (el 55 y el 10%, respectivamente, en tumores de diámetro comprendido entre 5,1 y 6,5 cm). En el mismo estudio, los tumores de mayor tamaño presentaban con más frecuencia un menor grado de diferenciación respecto a los de diámetro inferior¹⁴. Dado que el grado de diferenciación y la invasión vascular son factores que influyen en la tasa de recurrencia postrasplante del carcinoma

hepatocelular¹⁵⁻¹⁸, la expansión de los criterios referentes al diámetro tumoral máximo puede tener efectos negativos en la supervivencia.

La principal crítica realizada al estudio de la UCSF radica en la evaluación de la estadificación tumoral basada en la pieza del explante hepático. En este sentido, la infraestimación del estadio tumoral por medio de técnicas de imagen en la evaluación pretrasplante puede conducir a incluir en programas de trasplante a enfermos que, aun cumpliendo los criterios expandidos en las técnicas de imagen pretrasplante, rebasen éstos al analizar el hígado explantado, ensombreciendo de esta forma el pronóstico. En este sentido, el grupo de la UCSF publicó posteriormente otro estudio realizado en la cohorte original, en la que se revaluó la estadificación tumoral mediante técnicas de imagen pretrasplante y el análisis histopatológico del hígado explantado¹⁹. Aunque este estudio parece confirmar la ausencia de una peor supervivencia en los tumores que cumplen criterios expandidos, el eventual sesgo al que puede conducir una reevaluación retrospectiva de las técnicas de imagen realizadas en la evaluación pretrasplante hace que estos resultados deban interpretarse con precaución.

Por otra parte, el progresivo incremento de la desproporción entre el número de donantes y de receptores ha conducido a un alargamiento de los tiempos de espera para trasplante. Los resultados publicados de supervivencia del trasplante hepático como tratamiento del carcinoma hepatocelular se obtuvieron en una época en que las listas de espera eran inferiores a 6 meses. En los últimos años; sin embargo, esta demora puede alcanzar, e incluso superar, los 12 meses en algunos centros. Este incremento del tiempo de permanencia en lista de espera puede permitir el crecimiento tumoral, la invasión vascular e incluso la diseminación extrahepática. En un estudio, Llovet et al demostraron que esta circunstancia modifica la supervivencia de forma significativa si la analizamos por intención de tratar²⁰. Se considera que la probabilidad de exclusión de la lista de espera de trasplante hepático debido a la progresión tumoral es del 23-50% al superar los 6 meses de permanencia, y se correlaciona con la estadificación tumoral, de tal forma que los tumores múltiples o de diámetro intermedio (3,1-5 cm) presentan mayores tasas de exclusión respecto a los tumores únicos de pequeño tamaño²¹. Por tanto, se puede concluir que los tumores en un estadio más avanzado (criterios expandidos) van a presentar mayores tasas de progresión tumoral y, por consiguiente, mayor probabilidad de exclusión de la lista de espera por este motivo, respecto a los tumores en un estadio inferior (criterios de Milán), lo que conduce a un de-

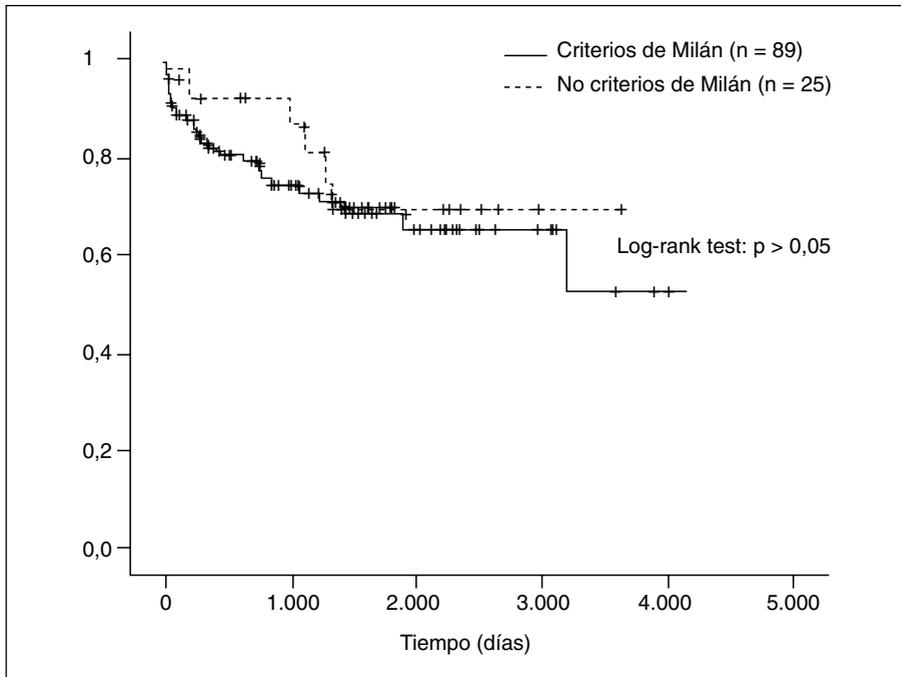


Fig. 1. Supervivencia en función del cumplimiento o no de los criterios restrictivos de Milán en el hígado explantado en una cohorte de 114 receptores de trasplante hepático con carcinoma hepatocelular.

terio significativo de las tasas de supervivencia al analizarlas por intención de tratamiento.

CRITERIOS EXPANDIDOS DE CALIFORNIA EN LA EXCLUSIÓN DE LA LISTA DE ESPERA POR PROGRESIÓN TUMORAL

Estrictamente, los tumores que sobrepasen los criterios de Milán durante la permanencia en lista de espera deberían ser excluidos, lo que evitaría trasplantar a sujetos con hepatocarcinomas que presenten características morfológicas de mal pronóstico para la supervivencia y la recurrencia posttrasplante. Sin embargo, algunos grupos de trasplante han aplicado los criterios expandidos de California para la indicación de exclusión de la lista de espera por una progresión tumoral en hepatocarcinomas que fueron primariamente incluidos según los criterios de Milán. De esta forma, se acepta un margen de progresión en el diámetro tumoral y/o el número de nódulos en espera de un eventualmente próximo trasplante, procediéndose a la exclusión definitiva en caso de sobrepasarse los criterios expandidos o, evidentemente, si se detecta una invasión vascular o una extensión extrahepática. No obstante, no se dispone de estudios que hayan corroborado la utilidad de esta práctica.

CRITERIOS EXPANDIDOS Y REDUCCIÓN DEL ESTADIO TUMORAL (DOWNSTAGING) PRETRASPLANTE

Una de las estrategias empleadas en los grupos de trasplante hepático para reducir la probabilidad de exclusión de la lista de espera debida a la progresión tumoral es la aplica-

ción de tratamientos neoadyuvantes que induzcan necrosis tumoral, con el fin de evitar o retardar el crecimiento tumoral y, por consiguiente, la invasión vascular e incluso la diseminación extrahepática. Varios estudios han demostrado que la quimioembolización transarterial y, sobre todo, la terapia ablativa percutánea –inyección de etanol, radiofrecuencia– son eficaces en la inducción de necrosis tumoral completa o parcial, con la consiguiente reducción del volumen de tejido neoplásico viable en hepatocarcinomas en lista de espera para trasplante hepático^{22,23}.

Estos resultados han conducido a proponer la reducción pretrasplante del estadio tumoral del carcinoma hepatocelular con criterios expandidos mediante tratamientos percutáneos y quimioembolización –de forma aislada o en combinación– e incluir posteriormente en la lista de espera a los tumores en los que se logre una reducción del volumen tumoral dentro de los criterios de Milán. En un estudio de Yao et al, se elaboró un protocolo en el que se incluyeron pacientes con carcinoma hepatocelular único de diámetro entre 5 y 8 cm o, en caso de multifocalidad, 2-3 lesiones, al menos una entre 3 y 5 cm, o 4-5 lesiones, ninguna mayor de 3 cm, en los que la suma de los diámetros tumorales no sobrepasara los 8 cm. Los nódulos de hepatocarcinoma se trataron mediante una combinación de radiofrecuencia, inyección de etanol, quimioembolización transarterial y resección. De los 30 pacientes incluidos, en 21 (70%) se logró una reducción significativa del estadio tumoral, de los que 16 (53%) fueron posteriormente trasplantados. El análisis del hígado explantado mostró una necrosis completa en 7 casos, un estadio pT1-pT2 en 7 casos y un estadio superior a pT2 en los 2 pacientes restantes. No se observó recurrencia tumoral tras una mediana de seguimiento de 16 meses. La superviven-

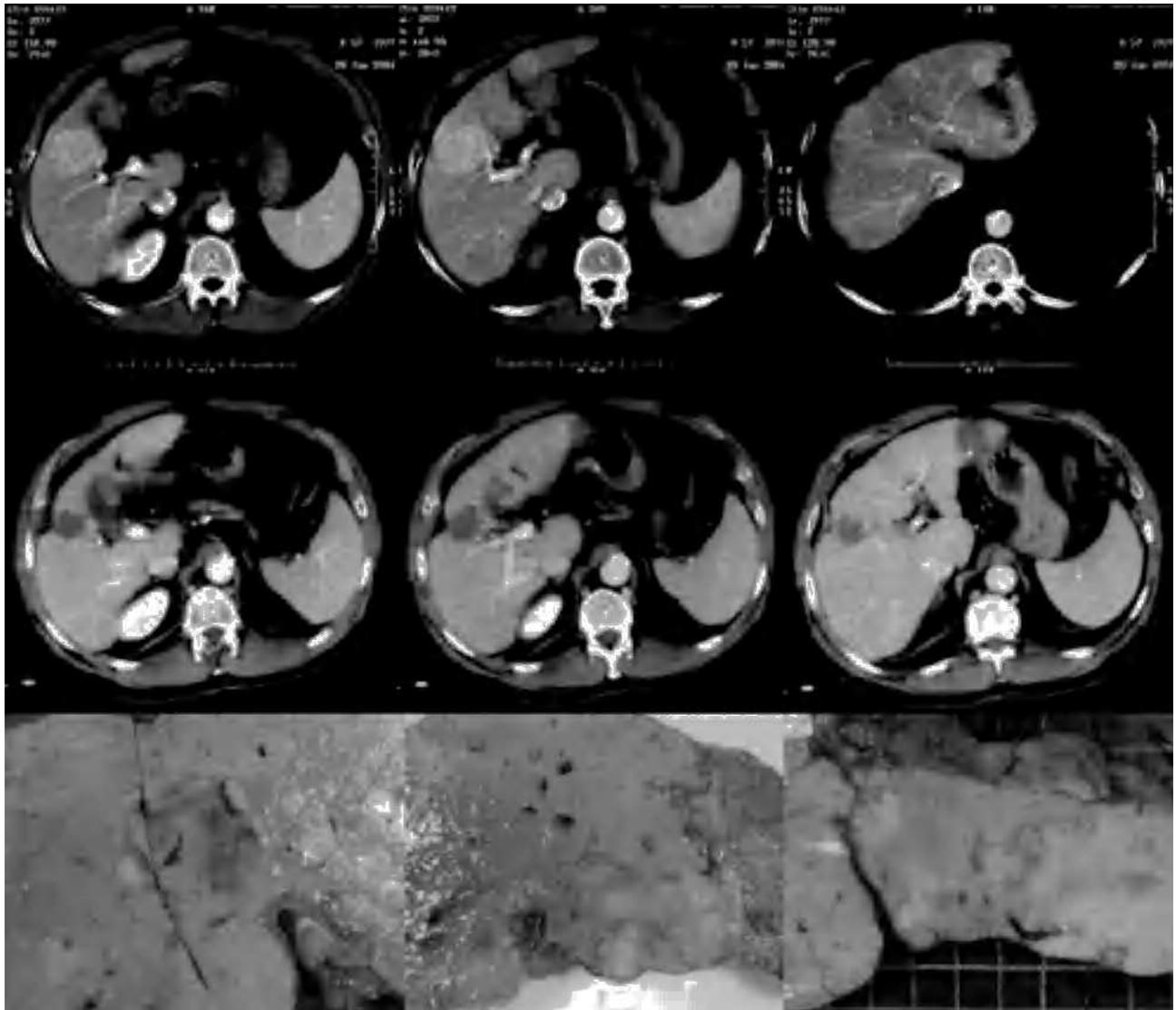


Fig. 2. Imágenes tomográficas (línea superior) correspondientes a un enfermo con cirrosis hepática por el virus de la hepatitis B y carcinoma hepatocelular multinodular injertado (3 nódulos de distribución bilobular, el mayor de 40 mm de diámetro). Tras la aplicación de terapia ablativa percutánea y quimioembolización (línea intermedia), el sujeto fue incluido en lista de espera y posteriormente trasplantado. El análisis de la pieza de hepatectomía (línea inferior) mostró una reducción significativa del estadio tumoral (3 nódulos de 23, 25 y 16 mm de diámetro, con porcentajes respectivos de necrosis del 90, 100 y 50%).

cia respectiva a 1 y 2 años, analizada por intención de tratar, fue del 89,3 y el 81,8%²⁴.

En otro estudio, 80 pacientes con carcinoma hepatocelular de diámetro > 5 cm, sin evidencia de invasión vascular macroscópica y diseminación extrahepática, fueron sometidos a quimioembolización transarterial e incluidos en lista de espera. Aunque los pacientes trasplantados presentaron supervivencias aceptables a largo plazo, sobre todo en los que presentaban tumores de diámetro comprendido entre 5 y 7 cm sin invasión vascular (el 55% a los 5 años), la aplicabilidad del procedimiento fue inferior al 55% al excluirse 37 pacientes durante la permanencia en lista –principalmente por progresión tumoral–, fenómeno que empeora significativamente la supervivencia por intención de tratamiento²⁵.

En un estudio realizado en nuestro centro para evaluar la eficacia y la seguridad de la inyección percutánea de etanol como tratamiento neoadyuvante del carcinoma hepatocelular en lista de espera para trasplante hepático, se incluyeron 34 pacientes con 39 nódulos de hepatocarcinoma. De ellos, en 4 casos (11,8%) se sobrepasaban los criterios de Milán en el momento de la aplicación del procedimiento percutáneo (T3N0M0). Uno de los pacientes desarrolló una invasión vascular macroscópica a pesar de obtener una necrosis parcial del tumor. Los restantes tres pacientes fueron trasplantados. El análisis del hígado explantado mostró un porcentaje de necrosis tumoral entre el 40 y el 100%, con la consiguiente reducción del estadio tumoral (pT1 y pT2). Los 3 pacientes están vivos y sin recurrencia tras una mediana de seguimiento de 38,5 meses²² (fig. 2).

El principal inconveniente de esta práctica radica en que los tratamientos neoadyuvantes, aunque eficaces en la inducción de necrosis tumoral significativa, no han demostrado todavía su capacidad para evitar fenómenos adversos, como la invasión vascular microscópica e incluso la diseminación extrahepática, así como en disminuir la tasa de recurrencia postrasplante. Por otro lado, aunque se consideren procedimientos seguros²⁶, deben emplearse con precaución en pacientes en lista de espera para trasplante debido al riesgo de complicaciones, como la diseminación tumoral en los procedimientos percutáneos y los efectos potencialmente deletéreos de la pérdida de masa hepática funcionante en la resección y la quimioembolización transarterial.

CRITERIOS EXPANDIDOS EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO DE DONANTE VIVO

El trasplante hepático de donante vivo se ha planteado como alternativa terapéutica al trasplante hepático de donante cadáver, dada la desproporción existente entre el número de donantes y el número de receptores en lista de espera. El carcinoma hepatocelular es una indicación ideal para el trasplante hepático de donante vivo, pues solventa uno de los principales inconvenientes del trasplante hepático estándar, como es el alargamiento de los tiempos de permanencia en lista de espera, con el consiguiente incremento de la probabilidad de exclusión por progresión tumoral. Sin embargo, esta incuestionable ventaja –la práctica ausencia de demora entre la inclusión y el trasplante– ha sido esgrimida también para expandir los criterios de inclusión relativos a la estadificación tumoral.

En un reciente estudio que comparó los patrones evolutivos de 43 pacientes con hepatocarcinoma sometidos a trasplante hepático de donante cadáver frente a 17 trasplantados con un órgano procedente de un donante vivo, estos últimos presentaron tasas de recurrencia más elevadas (el 29 frente al 0% a los 5 años). Sin embargo, no se observaron diferencias en la supervivencia entre los tumores que cumplían criterios de Milán y los que se encontraban dentro de los criterios de California. No obstante, sobrepasar los criterios de California fue un predictor de recurrencia en el análisis multivariante²⁷. Por el contrario, en otro estudio en el que se analizaron 17 receptores de trasplante hepático de donante vivo con carcinoma hepatocelular, en quienes la ausencia de invasión vascular y diseminación extrahepática fueron los únicos criterios de inclusión, no se observó recurrencia, pero el tiempo de seguimiento fue escaso, inferior a 17 meses²⁸.

En definitiva, la experiencia clínica con el trasplante hepático de donante vivo como opción terapéutica en los pacientes con carcinoma hepatocelular es todavía escasa. Ello, unido a la ausencia de estudios adecuados y a la heterogeneidad de la población incluida, hace difícil proporcionar unas directrices generales en este sentido. En esta situación es fundamental el diseño de estudios que permitan establecer los criterios pronósticos para la obtención de resultados óptimos de supervivencia en el trasplante hepático de donante vivo como tratamiento del hepatocarcinoma.

CONCLUSIONES

El trasplante hepático como tratamiento del carcinoma hepatocelular proporciona excelentes resultados de supervivencia (el 70% a los 5 años) con baja tasa de recurrencia, cuando se aplican criterios restrictivos de selección. En los últimos años, varios estudios han intentado confirmar un hecho observado con relativa frecuencia en la práctica clínica, como es la supervivencia prolongada sin recurrencia de hepatocarcinomas con datos morfológicos de mal pronóstico en el hígado explantado. En estos estudios se sustenta la hipótesis de que es posible la ampliación de criterios para la indicación de trasplante en el carcinoma hepatocelular sin que se observe un impacto negativo de la supervivencia. No obstante, la estadificación tumoral basada en el análisis histopatológico de la pieza de hepatectomía es el principal inconveniente metodológico de los citados estudios, ya que obvian tanto la infraestimación de la estadificación tumoral en la evaluación pretrasplante mediante técnicas de imagen como la progresión tumoral durante la permanencia en lista de espera. En este sentido, otros autores han proporcionado cifras de supervivencia postrasplante claramente subóptimas en tumores que sobrepasan los criterios de Milán, inferiores al 50% a los 5 años, cuando se analizan los resultados por intención de tratar.

En definitiva, la indicación de trasplante hepático en el carcinoma hepatocelular en función de criterios ampliados carece todavía de resultados consistentes y suficiente evidencia científica para su recomendación en la práctica clínica, y su aplicación debe reservarse en el seno de ensayos clínicos adecuadamente diseñados y con inclusión de un número amplio de pacientes. No obstante, constituye una vía de investigación atractiva y potencialmente prometedora. En este sentido, parece obvio que la estadificación tumoral meramente morfológica –tamaño y número de nódulos– no predice completamente el comportamiento evolutivo del carcinoma hepatocelular postrasplante. Algunos autores han dado un paso más, y han sugerido la posibilidad de una estadificación histológica –grado de diferenciación, invasión microvascular– aunque, por el momento, su obtención pretrasplante es difícil. Finalmente, un mayor conocimiento de la genómica y proteómica del carcinoma hepatocelular puede proporcionar en el futuro una herramienta pronóstica con implicaciones terapéuticas fundamental, como es la estadificación molecular.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bosch FX, Ribes J, Borrás J. Epidemiology of primary liver cancer. *Semin Liver Dis.* 1999;19:271-85.
2. Oka H, Kurioka N, Kim K, Kanno T, Kuroki T, Mizoguchi Y, et al. Prospective study of early detection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Hepatology.* 1990;12:680-7.
3. Llovet JM, Bustamante M, Castells A, Vilana R, Ayuso MC, Sala M, et al. Prospective follow-up of untreated hepatocellular carcinoma: rationale for the design and evaluation of therapeutic trials. *Hepatology.* 1999;29:62-7.
4. Bismuth H, Majno PE, Adam R. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis.* 1999;19:311-22.

5. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A. Liver transplantation for treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*. 1996;334:693-9.
6. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL Conference. *J Hepatol*. 2001;35:421-30.
7. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 2003;362:1907-17.
8. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, Watson JJ, Bacchetti P, Venook A, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology*. 2001;33:1394-403.
9. Herrero JI, Sangro B, Quiroga J, Pardo F, Herraiz M, Cienfuegos JA, et al. Influence of tumor characteristics on the outcome of liver transplantation among patients with liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl*. 2001;7:631-6.
10. Cillo U, Vitale A, Bassanello M, Boccagni P, Brolese A, Zanusi G, et al. Liver transplantation for the treatment of moderately or well-differentiated hepatocellular carcinoma. *Ann Surg*. 2004;239:150-9.
11. Castroagudín JF. Hepatocellular carcinoma and liver transplantation. Ponencia presentada en el Symposium on Transplant Pathology. Santiago de Compostela, 27 de abril de 2006.
12. Molmenti EP, Klintmalm GB. Liver transplantation in association with hepatocellular carcinoma: an update of the International Tumor Registry. *Liver Transpl*. 2002;8:736-48.
13. Decaens T, Roudot-Thoraval F, Hadni-Bresson S, Meyer C, Gugenheim J, Durand F, et al. Impact of UCSF criteria according to pre- and post-OLT tumor features: analysis of 479 patients listed for HCC with a short waiting time. *Liver Transpl*. En prensa 2006.
14. Pawlik TM, Delman KA, Vauthey JN, Nagorney DM, Ng IO, Ikai I, et al. Tumor size predicts vascular invasion and histologic grade: implications for selection of surgical treatment for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl*. 2005;11:1086-92.
15. Zavaglia C, De Carlis L, Alberti AB, Minola E, Belli LS, Slim AO, et al. Predictors of long-term survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:2708-16.
16. Benckert C, Jonas S, Thelen A, Spinelli A, Schumacher G, Heise M, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhosis: prognostic parameters. *Transplant Proc*. 2005;37:1693-4.
17. Tamura S, Kato T, Berho M, Misiakos EP, O'Brien C, Reddy KR, et al. Impact of histological grade of hepatocellular carcinoma on the outcome of liver transplantation. *Arch Surg*. 2001;136:25-30.
18. Jonas S, Bechstein WO, Steinmuller T, Herrmann M, Radke C, Berg T, et al. Vascular invasion and histopathologic grading determine outcome after liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Hepatology*. 2001;33:1080-6.
19. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, Bacchetti P, Ascher NL, Roberts JP. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: comparison of the proposed UCSF criteria with the Milan criteria and the Pittsburgh modified TNM criteria. *Liver Transpl*. 2002;8:765-74.
20. Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. *Hepatology*. 1999;30:1434-40.
21. Yao FY, Bass NM, Nikolai B, Merriman R, Davern TJ, Kerlan R, et al. A follow-up analysis of the pattern and predictors of dropout from the waiting list for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: implications for the current organ allocation policy. *Liver Transpl*. 2003;9:684-92.
22. Castroagudín JF, Delgado M, Martínez SM, Abdulkader I, Potel J, Tomé S, et al. Prospective histopathological analysis of hepatocellular carcinoma treated with percutaneous ethanol injection in patients on the waiting list for liver transplantation. *Transplant Proc*. 2005;37:1477-9.
23. Pompili M, Mirante VG, Rondinara G, Fassati LG, Piscaglia F, Agnes S, et al. Percutaneous ablation procedures in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma submitted to liver transplantation: assessment of efficacy at explant analysis and safety for tumor recurrence. *Liver Transpl*. 2005;9:1117-26.
24. Yao FY, Hirose R, LaBerge JM, Davern TJ 3rd, Bass NM, Kerlan RK Jr, et al. A prospective study on downstaging of hepatocellular carcinoma prior to liver transplantation. *Liver Transpl*. 2005;11:1505-14.
25. Roayaie S, Frischer JS, Emre SH, Fishbein TM, Sheiner PA, Sung M, et al. Long-term results with multimodal adjuvant therapy and liver transplantation for the treatment of hepatocellular carcinomas larger than 5 cm. *Ann Surg*. 2002;235:533-9.
26. Castroagudín JF, Delgado M, Villanueva A, Bustamante M, Martínez J, Otero E, et al. Safety of percutaneous ethanol injection as neoadjuvant therapy for hepatocellular carcinoma for waiting list liver transplant candidates. *Transplant Proc*. 2005;37:3871-3.
27. Lo CM, Fan ST, Liu CL, Chan SC, Ng IO, Wong J. Living donor versus deceased donor liver transplantation for early irresectable hepatocellular carcinoma. *Br J Surg*. En prensa 2006.
28. Karakayali H, Moray G, Sozen H, Dalgic A, Emiroglu R, Haberal M. Expanded criteria for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma. *Transplant Proc*. 2006;38:575-8.