



Trasplante hepático y tumores

CRITERIOS DE TRASPLANTE HEPÁTICO EN EL HEPATOCARCINOMA, ¿PUEDEN AMPLIARSE? *pág.99*
 RESULTADOS DEL TRASPLANTE HEPÁTICO EN EL HEPATOCARCINOMA *pág.103* TRASPLANTE HEPÁTICO EN OTROS TUMORES *pág.113*

Puntos clave

El tratamiento del hepatocarcinoma antes del trasplante puede ser: a) tratamiento neoadyuvante, que se realiza para mejorar los resultados del trasplante o para limitar complicaciones en lista de espera, incluyendo ser excluido de lista por progresión tumoral, y b) tratamiento para infraestadificar el tumor (*downstaging*), que es el que se realiza en pacientes con gran masa tumoral, para lograr que puedan ser incluidos en los criterios aceptados para trasplante.

No existe una evidencia convincente de que la quimioembolización pretrasplante mejore la supervivencia a largo plazo ni que disminuya los *drop-outs* en lista de espera.

Los criterios más aceptados indican que los tumores que pueden ser considerados para infraestadificación (*downstaging*) son los hepatocarcinomas uninodulares de hasta 5 nódulos (todos de diámetro ≤ 4 cm, con un diámetro total tumoral ≤ 12 cm).

Aún no hay una evidencia suficiente para adoptar el *downstaging* de forma rutinaria.

Tratamiento del hepatocarcinoma en lista de espera de trasplante

VÍCTOR VARGAS BLASCO Y LLUIS CASTELLS FUSTÉ

Unidad de Hepatología. Servicio de Medicina Interna. Hospital Vall d'Hebron. Universidad Autónoma de Barcelona. Centro de Investigación Biomédica en red de enfermedades hepáticas y digestivas (CIBERehd). Barcelona. España.

El trasplante hepático se considera un tratamiento potencialmente curativo del hepatocarcinoma, sobre todo si se aplica a pacientes con un bajo potencial de recidiva¹. Dicha afirmación se cumple cuando en la inclusión de pacientes con hepatocarcinoma en lista de espera de trasplante se cumplen los denominados criterios de Milán².

Uno de los principales problemas de esta aproximación es que, mientras el paciente está en lista de espera, puede sufrir progresión tumoral que obligue a excluirlo de la posibilidad de trasplante (*drop-out*). Esto ha llevado a establecer una política de priorización basada en asignar puntos extra a la puntuación MELD a los pacientes con hepatocarcinoma³. Además, la mayoría de los grupos de trasplante han optado por realizar algún tipo de tratamiento del hepatocarcinoma antes del trasplante, cuando el paciente se halla en lista.

Aunque el tratamiento del hepatocarcinoma en lista de espera es una práctica generalizada, no existen ensayos clínicos aleatorizados que comparen la realización de un tratamiento antes del trasplante y no realizarlo.

Entre los tratamientos antes del trasplante hepático, y aplicando una definición estricta, se pueden distinguir el tratamiento neoadyuvante y el tratamiento para infraestadificar el tumor (*downstaging*). Entendemos por tratamiento neoadyuvante aquel que se realiza en pacientes en lista de espera para mejorar los resultados del trasplante o para limitar las complicaciones durante el tiempo en lista de espera, incluyendo la posibilidad de ser excluido de lista por progresión tumoral. El tratamiento para infraestadificar el tumor (*downstaging*) antes del trasplante es aquel que se realiza en pacientes cuya masa tumoral excede los criterios aceptados para el trasplante, con la finalidad de que puedan ser

incluidos en lista de espera. Concomitantemente, en esta estrategia se intenta seleccionar a los pacientes que puedan tener mejor pronóstico entre los de peor riesgo, al emplear la respuesta al tratamiento y un tiempo de observación sin crecimiento tumoral como marcadores de biología tumoral favorable⁴.

Tratamiento neoadyuvante antes del trasplante

El tratamiento del hepatocarcinoma antes del trasplante es una práctica frecuente. Así, Toso, al revisar los 6.478 pacientes trasplantados por hepatocarcinoma en Estados Unidos entre 2002 y 2008, halló que la tercera parte de ellos habían recibido algún tratamiento antes del trasplante⁵. El tipo de terapia utilizada varía en cada centro, pero las dos más utilizadas son, por este orden, la quimioembolización hepática y la radiofrecuencia.

La demostración de que la quimioembolización arterial (TACE) puede prolongar la supervivencia de los pacientes con hepatocarcinoma en estadios intermedios y que ello se acompaña de una menor progresión tumoral y menos trombosis portal, fenómenos que se observan en pacientes que están en lista de espera, llevó a la idea de que este procedimiento se podía utilizar en pacientes con hepatocarcinoma en lista de espera.

Cuando se practica una quimioembolización, se observa una necrosis tumoral total en un 27-50% de los casos⁶; asimismo, se ha descrito que los pacientes que tienen una respuesta completa o parcial al procedimiento antes del trasplante presentan una mejor supervivencia tras él que

los que no responden⁷. Este procedimiento no modifica el curso del trasplante ni lo hace más complicado^{8,9}.

Se han publicado varias series que describen la experiencia de diversos grupos de trasplante con la quimioembolización pretrasplante (tabla 1)¹⁰⁻²⁰. Lamentablemente, no hay ningún estudio aleatorizado y controlado que compare la quimioembolización con no realizar tratamiento pretrasplante. El estudio conjunto de estos estudios, según la calidad de la evidencia, concluye que no existe información convincente de que la TACE pretrasplante mejore la supervivencia a largo plazo (grado C) ni de que la TACE disminuya los *drop-outs* en lista de espera, tanto en tumores precoces como más avanzados⁸.

Basándose en el posible riesgo de diseminación a partir del trayecto de la aguja, los procedimientos percutáneos, y más específicamente la radiofrecuencia, no se han utilizado con igual frecuencia como tratamiento pretrasplante²¹. Cuando se han tenido más datos de esta técnica se ha podido constatar que el riesgo de diseminación es pequeño; recientemente algunas series describen la utilización de la radiofrecuencia antes del trasplante. En un estudio de Mazzaferro²³, la radiofrecuencia fue efectiva para controlar la progresión tumoral en pacientes con hepatocarcinoma pequeño en lista de trasplante. De todas formas, en pacientes con tumores mayores de 3 cm o en los que el intervalo entre la radiofre-

cuencia y el trasplante fue superior al año, con frecuencia se evidenció persistencia tumoral en el nódulo tratado. Otros autores también hallan resultados similares, describiendo que la radiofrecuencia obtuvo porcentajes elevados de necrosis coagulativa completa (62-85%) en tumores pequeños, sin que existan complicaciones graves^{24,25}. En todos los trabajos se objetiva que el porcentaje de *drop-outs* era bajo e inferior al de controles históricos, y la supervivencia tras el trasplante, buena. Como en el caso de la TACE, no hay pruebas definitivas de estas afirmaciones y tampoco hay un estudio controlado que compare *drop-outs* y supervivencia en pacientes que reciban radiofrecuencia frente a los que no la reciben. Utilizando un modelo de Markov, se ha demostrado que la terapia percutánea es coste-efectiva en pacientes en listas de espera de más de 6 meses²⁶.

La realización de quimioterapia sistémica neoadyuvante antes del trasplante hepático se postuló a inicios de los años noventa²⁷; sin embargo, su uso no se ha generalizado ante la falta de terapias sistémicas eficaces²⁸. Recientemente se ha demostrado que el sorafenib es efectivo en el tratamiento del hepatocarcinoma avanzado. Existe, por tanto, una base racional para su uso en pacientes en lista de espera de trasplante; en un estudio de análisis de decisión (modelo de Markov), se halló que la terapia neoadyuvante con sorafenib sería coste-efectiva en pacientes con hepatocarcinoma en lista de espera de tras-

Lectura rápida



El riesgo de progresión tumoral de un hepatocarcinoma en lista ha llevado a: a) establecer una política de priorización a los pacientes con hepatocarcinoma, y b) realizar algún tipo de tratamiento del hepatocarcinoma de forma previa al trasplante.

Entre los tratamientos antes del trasplante hepático, se puede considerar el tratamiento neoadyuvante y el tratamiento para infraestadificar el tumor (*downstaging*).

El tratamiento neoadyuvante es el que se realiza a pacientes en lista de espera, para mejorar los resultados del trasplante o para limitar complicaciones durante el tiempo en lista de espera, incluyendo la posibilidad de ser excluido por progresión tumoral.

El tratamiento para infraestadificar el tumor antes del trasplante es aquel que se realiza en pacientes con gran masa tumoral para lograr que puedan ser incluidos en los criterios aceptados para trasplante.

El tratamiento neoadyuvante del hepatocarcinoma antes del trasplante se realiza en alrededor de la tercera parte de los pacientes. Las dos terapias más utilizadas son la quimioembolización y la radiofrecuencia.



Tabla 1. Principales series de quimioembolización (TACE) antes del trasplante hepático para el hepatocarcinoma

Autores	Régimen	Pacientes, n	Estadio	Drop-out > 50% (%)	Regresión (%)	Recurrencia (%)	Supervivencia		
							1 año	3 años	5 años
Oldhafer ¹⁰	TACE	21	III 13/21	n.a.	66	10	61	48	—
	No TACE	21			—	10	61	54	—
Harnois ¹¹	TACE	24	III 15/24	n.a.	68	0	91	84	—
Roayaie ¹²	TACE	80	HCC > 5 cm	46	32,5% (AFP > 50%)	40	91	58	44
Graziadei ¹³	TACE	63	Milán	0	96	2,4	98	—	94
Maddala ¹⁴	TACE	54	II	15	—	11	—	—	61
Hayashi ¹⁵	TACE	20	III	35	—	0	—	—	61
Decaens ¹⁶	TACE	100	III 66/100	n.a.	50	13	—	—	59
	No TACE	100	III 66/100		16	23	—	—	59
Perez-Saborido ¹⁷	TACE	18	III 13/18	n.a.	—	16	83	60	60
	No TACE	28	III 20/28		—	36	77	58	38
Majno ⁴	TACE	54	Menos Child C	n.a.	52	28	87	—	55
	No TACE	57				14	77	—	62
Spreafico ¹⁹	TACE	21	Multifocal	n.a.	36	14	100	—	—
Venook ²⁰	TACE	11	Milán	n.a.	72	0	—	90	—

Lectura rápida



La quimioembolización pretrasplante logra la necrosis tumoral total en un 27-50% de los casos y no complica el curso del trasplante. No hay evidencia de que mejore la supervivencia a largo plazo ni que disminuya los *drop-outs* en lista de espera.



plante, especialmente para aquellos con tiempo de espera inferior a los 6 meses²⁹.

Tratamiento para infraestadificación (*downstaging*) antes del trasplante hepático

En pacientes en los que el tamaño del tumor sobrepasa los criterios de trasplante, la aplicación de tratamientos que infraestadiquen el tumor suele ser la única esperanza de curación potencial mediante un trasplante posterior. También se puede especular que los enfermos con tumores que respondan a un tratamiento que los infraestadique tienen una mejor supervivencia que la meramente esperada por el tamaño del tumor.

A la hora de seleccionar a pacientes para infraestadificación, deben existir unos criterios que definan qué pacientes pueden incluirse; también debe estar establecido cuándo un proce-

dimiento de infraestadificación se puede considerar eficaz y, finalmente, es conveniente definir un intervalo entre la infraestadificación eficaz y la inclusión definitiva en lista de trasplante para comprobar que no existe recidiva del tumor.

Aunque existen diversos criterios, la evidencia actual señala que los tumores que pueden ser considerados para infraestadificación son los hepatocarcinomas uninodulares de hasta 8 cm de diámetro y los tumores multinodulares con hasta 5 nódulos (todos de un diámetro \leq 4 cm, con un diámetro total tumoral \leq 12 cm)³⁰. Otros criterios, en relación con la multinodularidad, limitan a 3 el número de tumores, cada uno de un diámetro \leq 5 cm y con un diámetro tumoral total \leq 8 cm³.

En los pacientes en quienes la infraestadificación permita incluirlos en los criterios de Milán, se debe comprobar la ausencia de contraindicación para el trasplante durante un periodo de seguimiento de, al menos, 3 meses (idealmente, 6 meses). Si se cumplen estos criterios, probablemente se haya seleccionado a un grupo de pacientes con una biología tumoral favorable y con una baja probabilidad de recurrencia tras

Tabla 2. Principales estudios de infraestadificación del hepatocarcinoma antes del trasplante hepático

Autores	Pacientes, n	Criterio para infraestadificación	Tratamiento infraestadiar.	Criterio trasplante	Tiempo estable pretraspl.	Éxito infraestadiar.	Supervivencia en infraestadiados (%)	
							Intención tratamiento	Posttrasplante
Graziadei ¹³	15	Excede Milán	TACE	Disminución 50% tamaño	Sin límite	73%	31% (5 años)	41% (4 años)
Otto ³²	62	Excede Milán	TACE	Disminución 30% diámetro	Sin límite	55%	?	74% (5 años)
Yao ³³	30	1 lesión > 5 cm y < 8 cm o 3 lesiones, 1 > 3 cm y < 5 cm con diámetro total < 8 cm o 4-5 nódulos todos < 4 cm y diámetro total < 12 cm	TACE, RFA o resección	Milán	Mínimo 3 meses	70%	69% (4 años)	92% (3 años)
Ravaioli ³⁴	48	1 lesión > 5 cm y < 6 cm o 2 lesiones, 1 > 3 cm y < 5 cm con diámetro total < 8 cm o 4-5 nódulos todos < 4 cm y diámetro total < 12 cm	TACE, RFA, PEI o resección	Milán AFP < 400 ng/ml	Mínimo 3 meses	90%	62% (3 años)	71% (3 años)
Chapman ³⁵	76	Excede Milán	TACE	Milán	Mínimo 4 meses	23,7%	?	100% (3 años)
Lewandowski ³⁶	86	T3	TACE TARE	Milán	Sin límite	31% 58%	19% 59%	73% (1 año) 89% (1 año)
Jang ³⁷	386	Excede Milán	TACE	Milán	Sin límite	41,5%	25% (5 años)	66% (5 años)
De Luna ³⁸	27	Excede Milán	TACE	Milán	Sin límite	63%	84% (3 años)	78% (3 años)
Barakat ³⁹	32	Excede Milán y UCSF	TACE + RFA TACE + TARE	Sin límite Milán	56%	—	92% (1 año) 75% (2 años)	

el trasplante³⁰. Algún grupo ha sustituido los criterios del número y tamaño de los nódulos por el volumen tumoral total, poniendo como límite para el intento de infraestadificar un volumen de 250 ml³¹. También debe tenerse presente la concentración de alfafetoproteína, pues se ha demostrado que los pacientes con valores superiores a 400 ng/ml tienen un alto riesgo de recurrencia. En un estudio de 6.478 pacientes del Scientific Registry of Transplant Recipients, el volumen tumoral (< 115 ml) y la concentración de alfafetoproteína (< 400 ng/ml) fueron predictores de supervivencia tras el trasplante⁵. Parece lógico añadir a estos criterios de trasplante en estos pacientes que la concentración de alfafetoproteína se halle por debajo de estos valores para ser incluido en lista de trasplante. Los tratamientos utilizados para infraestadificación a estos pacientes son la quimioembolización (TACE) o la radioembolización transarterial (TARE). Más raramente puede usarse la radiofrecuencia.

La quimioembolización es el procedimiento más frecuentemente utilizado para intentar la infraestadificación tumoral. Se ha demostrado que la quimioembolización es superior al tratamiento conservador en pacientes no candidatos a tratamientos curativos^{13,32-38} y, en contraste con la radiofrecuencia, permite tratar tumores grandes.

Una alternativa a la quimioembolización es la radioembolización transarterial, que parece inducir un mayor descenso del tamaño tumoral en un menor intervalo de tiempo. No existen estudios comparativos con TACE en esta indicación, de modo que su papel exacto aún debe ser definido³⁶.

La radiofrecuencia ha sido poco empleada porque se halla fundamentalmente indicada en tumores pequeños (< 3 cm); únicamente estaría indicada para infraestadificar los casos de tumores pequeños con 4 o 5 nódulos³⁰.

A pesar de las limitaciones metodológicas descritas, la infraestadificación puede ser una estrategia válida pretrasplante, y en las diversas series publicadas (tabla 2), puede ser eficaz en el 24-90% de los pacientes^{13,32-39}. Esta amplia variabilidad tiene que ver con los diferentes criterios utilizados en la selección de los pacientes, así como con los criterios utilizados para su inclusión en lista de trasplante (criterios de Milán frente a otros criterios expandidos). En los pacientes con tratamiento eficaz que llegan a ser trasplantados, la supervivencia libre de enfermedad a los 3 años es superior al 70%^{32-34,36}, y en general, los resultados de supervivencia son superiores al 50% a los 5 años, que es la supervivencia mínima consensuada para que se pueda indicar trasplante en una determinada enfermedad. No obstante, el número de pacientes incluidos en la mayoría de las series es pequeño

y los criterios de selección e infraestadificación son distintos, por lo que no es posible recomendar con bases sólidas este procedimiento de forma generalizada por los grupos de trasplante.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

1. Bruix J, Sherman M. Management of Hepatocellular Carcinoma: An Update. Disponible en: <http://www.aasld.org/practiceguidelines/Pages/NewUpdatedGuidelines.aspx>
2. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A. Liver transplantation for treatment of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *N Engl J Med.* 1996;334:693-9.
3. ●● Pomfret EA, Washburn K, Wald C, Nalesnik MA, Douglas D, Russo M, et al. Report of a National Conference on Liver Allocation in Patients with Hepatocellular Carcinoma in the United States. *Liver Transpl.* 2010;16:262-78.
4. ● Majmo P, Mentha G, Toso C. Transplantation for hepatocellular carcinoma management of patients on the waiting list. *Liver Transpl.* 2010;16:S2-S11.
5. Toso C, Ashtana S, Bigham DL, Shapiro AM, Kneteman NM. Reassessing selection criteria prior to liver transplantation for hepatocellular carcinoma utilizing the Scientific Registry of Transplant Recipients database. *Hepatology.* 2009;49:832-8.
6. Lencioni R. Loco-regional treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2010;52:762-73.
7. Millonig G, Graziadei IW, Freund MC, Jaschke W, Stadlmann S, Ladurner R, et al. Response to preoperative chemoembolization correlates with outcome after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl.* 2007;13:272-9.
8. ●● Lesurtel M, Mullhaupt B, Pestalozzi BC, Pfammatter T, Clavien PA. Transarterial chemoembolization as a bridge to liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an evidence based analysis. *Am J Transplant.* 2006;6:2644-50.
9. Majno PE, Adam R, Bismuth H, Castaing D, Ariche A, Krissat J, et al. Influence of preoperative transarterial lipiodol chemoembolization on resection and transplantation for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Ann Surg.* 1997;226:688-701.
10. Oldhafer KJ, Chavan A, Fruhauf NR, Flemming P, Schlitt HJ, Kubicka S, et al. Arterial chemoembolization before liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: Marked tumor necrosis, but no survival benefit? *J Hepatol.* 1998;29:953-9.
11. Harnois DM, Steers J, Andrews JC, Rubin JC, Pitot HC, Burgart L, et al. Preoperative hepatic artery chemoembolization followed by orthotopic liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl Surg.* 1999;5:192-9.
12. 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 centimeters. *Ann Surg.* 2002;235:533-9.
13. Graziadei IW, Sandmueller H, Waldenberger P, Koenigsrainger A, Nachbaur K, Jaschke W, et al. Chemoembolization followed by liver transplantation for hepatocellular carcinoma impedes tumor progression while on the waiting list and leads to excellent outcome. *Liver Transpl.* 2003;9:557-63.
14. Maddala YK, Stadheim L, Andrews JC, Burgart LJ, Rosen CB, Kremers WK, et al. Drop-out rates of patients with hepatocellular cancer listed for liver transplantation: Outcome with chemoembolization. *Liver Transpl.* 2004;10:449-55.
15. Hayashi PH, Ludkowsky M, Forman LM, Osgood M, Johnson S, Kugelmas M, et al. Hepatic artery chemoembolization for hepatocellular carcinoma in patients listed for liver transplantation. *Am J Transplant.* 2004;4:782-7.
16. Decaens T, Roudot-Thoraval F, Bresson-Hadni S, Meyer C, Gugenheim J, Durand F, et al. Impact of pretransplantation transarterial chemoembolization on survival and recurrence after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl.* 2005;11:767-75.
17. Perez Saborido B, Menu JC, Moreno E, García I, Moreno A, Fundora Y. Is transarterial chemoembolization necessary before liver transplantation for hepatocellular carcinoma? *Am J Surg.* 2005;190:383-7.

Lectura rápida



La radiofrecuencia puede ser efectiva para controlar la progresión tumoral en pacientes con hepatocarcinoma pequeño en lista, no tiene complicaciones graves, y tiene buena supervivencia tras el trasplante. No hay evidencia definitiva de estas afirmaciones y no existe un estudio controlado que compare *drop-outs* y supervivencia en pacientes que reciban o no radiofrecuencia.

Los criterios más aceptados indican que los tumores que pueden considerarse para infraestadificación (*downstaging*) son los hepatocarcinomas uninodulares de hasta 8 cm de diámetro y los tumores multinodulares con hasta 5 nódulos (todos de un diámetro ≤ 4 cm con un diámetro total tumoral ≤ 12 cm).

La quimioembolización, que permite tratar tumores grandes, es el procedimiento más frecuentemente utilizado para la infraestadificación. Una popular quimioembolización es la radioembolización transarterial.

A pesar de las limitaciones metodológicas, la infraestadificación puede ser exitosa en el 24-90% de los pacientes. Hay una amplia variabilidad en la respuesta por la heterogeneidad de los pacientes incluidos y en la definición de la respuesta.

En los pacientes con infraestadificación exitosa y que llegan al trasplante, los resultados de supervivencia son superiores al 50% a los 5 años. Aún no hay datos suficientes para adoptar este procedimiento de forma generalizada.



Bibliografía recomendada

Lesurtel M, Mullhaupt B, Pestalozzi BC, Pfammatter T, Clavien PA. Transarterial chemoembolization as a bridge to liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an evidence based analysis. *Am J Transplant.* 2006;6:2644-50.

Se revisan los artículos publicados hasta 2005 y se concluye que hay insuficiente evidencia de que TACE ofrezca algún beneficio cuando se usa antes del trasplante hepático ni en los hepatocarcinomas precoces ni en los avanzados.

Pomfret EA, Washburn K, Wald C, Nalesnik MA, Douglas D, Russo M, et al. Report of a National Conference on Liver Allocation in Patients with Hepatocellular Carcinoma in the United States. *Liver Transpl.* 2010;16:262-78.

Informe de una conferencia nacional estadounidense para definir los criterios de asignación de hígados a pacientes con hepatocarcinoma. Se establecen criterios de priorización, se discute el uso de terapia neoadyuvante y el papel de la infraestadificación (downstaging).

Yao FY, Kerlan Jr RK, Hirose R, Davern III TJ, Bass NM, Feng S, et al. Excellent outcome following down-staging of hepatocellular carcinoma prior to liver transplantation: an intention-to-treat analysis. *Hepatology.* 2008;48:819-27.

Estudio prospectivo en el que se evalúan los resultados de la infraestadificación en pacientes con hepatocarcinoma que rebasan los criterios de trasplante. Más de la mitad de los pacientes incluidos en el estudio consiguieron trasplantarse y ninguno de ellos sufrió recidiva tumoral después del trasplante.

Toso C, Mentha G, Kneteman NM, Majno P. The place of downstaging for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2010;52:930-6.

Artículo que define de forma estricta los conceptos de terapéutica neoadyuvante e infraestadificación. Además, se revisan el tratamiento y las estrategias de infraestadificación publicados.

18. Cherqui D, Piedbois P, Pierga JY, Duvoux C, Vavasseur D, Tran Van-Nhieu J, et al. Multimodal adjuvant treatment and liver transplantation for advanced hepatocellular carcinoma. A pilot study. *Cancer.* 1994;73:2721-6.
19. Spreafico C, Marchiano A, Regalia E, Frigerio LF, Garbagnati F, Andreola S, et al. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma in patients who undergo liver transplantation. *Radiology.* 1994;192:687-90.
20. Venook AP, Ferrell LD, Roberts JP, Emond J, Frye JW, Ring E, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Results with preoperative chemoembolization. *Liver Transpl Surg.* 1995;1:242-8.
21. Llovet JM, Vilana R, Bru C, Bianchi L, Salmeron JM, Boix L, et al. Increased risk of tumor seeding after percutaneous radiofrequency ablation for single hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2001;33:1124-9.
22. Livraghi T, Solbiati L, Meloni MF, Gazelle GS, Halpern EF, Goldberg SN. Treatment of focal liver tumors with percutaneous radio-frequency ablation: complications encountered in a multicenter study. *Radiology.* 2003;226:441-51.
23. Mazzaferro V, Battiston C, Perrone S, Pulvirenti A, Regalia E, Romito R, et al. Radiofrequency ablation of small hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients awaiting liver transplantation: a prospective study. *Ann Surg.* 2004;240:900-9.
24. Lu DSK, Yu NC, Raman SS, Lassman C, Tong MJ, Britten C, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma as a bridge to liver transplantation. *Hepatology.* 2005;41:1130-7.
25. Pompili M, Mirante VG, Rondinara G, Fassati LR, 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 of safety for tumor recurrence. *Liver Transpl.* 2005;11:1117-26.
26. Llovet JM, Mas X, Aponte JJ, Fuster J, Navasa M, Christensen E, et al. Cost effectiveness of adjuvant therapy for hepatocellular carcinoma during the waiting list for liver transplantation. *Gut.* 2002;50:123-8.
27. Stone MJ, Klintmalm GB, Polter D, Husberg BS, Mennel RG, Ramsay MA, et al. Neoadjuvant chemotherapy and liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a pilot study in 20 patients. *Gastroenterology.* 1993;104:196-202.
28. Pokorny H, Gnant M, Rasoul-Rockenschaub S, Gollackner B, Steiner B, Steger G, et al. Does additional doxorubicin chemotherapy improve outcome in patients with hepatocellular carcinoma treated by liver transplantation? *Am J Transplant.* 2005;5:788-94.
29. Vitale A, Volk ML, Pastorelli D, Lonardi S, Farinati F, Burra P, et al. Use of sorafenib in patients with hepatocarcinoma before liver transplantation: a cost benefit analysis while awaiting data on sorafenib safety. *Hepatology.* 2010;51:12-5.
30. ●● **Toso C, Mentha G, Kneteman NM, Majno P.** The place of downstaging for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2010;52:930-6.
31. Toso C, Trotter J, Wei A, Bigam DL, Shah S, Lancaster J, et al. Total tumor volume predicts risk of recurrence following liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl.* 2008;14:1107-15.
32. Otto G, Herber S, Heise M, Lohse AW, Monch C, Bittinger F, et al. Response to transarterial chemoembolization as a biological selection criterion for liver transplantation in hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl.* 2006;12:1260-7.
33. ● **Yao FY, Kerlan Jr RK, Hirose R, Davern III TJ, Bass NM, Feng S, et al.** Excellent outcome following down-staging of hepatocellular carcinoma prior to liver transplantation: an intention-to-treat analysis. *Hepatology.* 2008;48:819-27.
34. Ravaoli M, Grazi GL, Piscaglia F, Trevisani F, Cescon M, Ercolani G, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: results of down-staging in patients initially outside the milan selection criteria. *Am J Transplant.* 2008;8:2547-57.
35. Chapman WC, Majella Doyle MB, Stuart JE, Vachharajani N, Crippin JS, Anderson CD, et al. Outcomes of neoadjuvant transarterial chemoembolization to downstage hepatocellular carcinoma before liver transplantation. *Ann Surg.* 2008;248:617-25.
36. Lewandowski RJ, Kulik LM, Riaz A, Senthilnathan S, Mulcahy MF, Ryu RK, et al. A comparative analysis of transarterial downstaging for hepatocellular carcinoma: chemoembolization versus radioembolization. *Am J Transplant.* 2009;9:1920-8.
37. Jang JW, You CR, Kim CW, Bae SH, Yoon SK, Yoo YK, et al. Benefit of downsizing hepatocellular carcinoma in a liver transplant population. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;31:415-23.
38. De Luna W, Sze DY, Ahmed A, Ha Y, Ayoub W, Keefe EB, et al. Transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma as downstaging therapy and a bridge toward liver transplantation. *Am J Transplant.* 2009;8:1158-68.
39. Barakat O, Wood RP, Ozaki CF, Ankoma-Sey V, Galati J, Skolkin M, et al. Morphological features of advanced hepatocellular carcinoma as a predictor of downstaging and liver transplantation: an intention to treat analysis. *Liver Transpl.* 2010;16:289-99.