

Carcinoma hepatocelular. Indicación y manejo en lista de espera

M. Sala, M. Varela y J. Bruix

INTRODUCCIÓN

El carcinoma hepatocelular (CHC) es la quinta neoplasia más frecuente en el mundo, con más de 500.000 nuevos casos cada año, y la tercera causa de muerte por cáncer¹. En la mayoría de los casos este tumor se desarrolla en pacientes afectados de cirrosis hepática, con una incidencia anual del 2-8%, alcanzando el 15-20% a los 5 años. En estos pacientes el CHC constituye la principal causa de muerte²⁻⁵, por lo que está indicada la realización de programas de vigilancia con el fin de diagnosticar el tumor en una fase inicial en la que pueda aplicarse un tratamiento curativo y, por tanto, disminuir la mortalidad relacionada con este tumor². Este seguimiento se hace mediante la realización de ecografía de abdomen y determinación de alfafetoproteína sérica cada 6 meses⁶.

El estadio inicial del CHC se caracteriza por la ausencia de síntomas y por un tumor único de 5 cm o menor, o bien un máximo de 3 tumores de 3 cm o inferiores cada uno⁷. En este estadio se pueden aplicar tratamientos curativos que incluyen el trasplante hepático, la resección quirúrgica y la ablación percutánea mediante inyección de alcohol etílico o radiofrecuencia. Al no existir estudios prospectivos aleatorizados que comparen las distintas opciones de tratamiento, la aplicación de un algoritmo terapéutico debe basarse en los resultados de estudios de cohortes. La resección hepática y el trasplante ofrecen idéntica supervivencia a largo plazo en pacientes con función hepática muy bien conservada y tumores únicos⁸. Por el contrario, el trasplante hepático es el mejor tratamiento en pacientes con cirrosis hepática descompensada con un CHC único de 5 cm o menor, o bien en aquéllos con CHC multifocal hasta un máximo de 3 nódulos de tamaño menor o igual a 3 cm⁷. En estas circunstancias la supervivencia a los 5 años puede alcanzar el 70%, con una probabilidad de recidiva inferior al 15%⁸⁻¹¹.

Estos criterios de selección de pacientes son compartidos por la mayor parte de los grupos de trasplante, pero existen aún temas controvertidos que afectan a aspectos de diagnóstico, estadificación, seguimiento en lista, criterios de exclusión, posible ampliación de criterios de inclusión, efectividad del trasplante a partir de donante vivo, necesidad de establecer prioridades y beneficios de aplicar tratamiento neoadyuvante para evitar la progresión tumoral durante el tiempo de espera.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del CHC puede realizarse sin necesidad de confirmación anatomo-patológica mediante criterios no invasivos basados en técnicas de imagen y/o concentración elevada de alfafetoproteína. Dado que en los pacientes con CHC en estadio inicial es infrecuente que existan concentraciones elevadas de alfafetoproteína^{12,13}, el diagnóstico no invasivo se basará habitualmente en los hallazgos radiológicos. Así, la detección en un hígado cirrótico de una masa hipervascularizada en la fase arterial con un lavado rápido en la fase venosa es suficiente para establecer el diagnóstico de CHC¹⁴, y frecuentemente se indica el tratamiento quirúrgico basándose estas características^{15,16}. Hay que remarcar que este criterio debe reservarse para tumores de tamaño superior a los 2 cm (la precisión diagnóstica por debajo de este límite se reduce) y aplicarse únicamente en pacientes con cirrosis hepática en los cuales el CHC es altamente prevalente². Por el contrario, en sujetos sanos la prevalencia de CHC es menor y existen otras lesiones benignas o malignas que pueden presentar un patrón similar¹⁵. Estas limitaciones deben tenerse en cuenta para evitar la indicación de trasplante en pacientes en quienes posteriormente no se confirma la existencia de neoplasia. Esta eventualidad se ha demostrado en Estados Unidos durante el período desde el establecimiento de la política de priorización del sistema de puntuación MELD, con más de un 25% de los pacientes transplantados con diagnóstico de CHC en quienes no se evidenció tumor en el explante¹⁷. Es posible que en algún

Correspondencia: Dr. J. Bruix.

Unidad de Hepatología. Oncología Hepática. Hospital Clínic. Universitat de Barcelona.
Villarroel, 170. 08036 Barcelona. España.
Correo electrónico: bruix@ub.edu

caso el tumor se hubiera tratado con éxito mediante ablación percutánea, pero en la mayor parte de casos se trata de falsos positivos debidos a interpretación equivocada o fiabilidad insuficiente de las técnicas de imagen. También es verosímil que el sistema de prioridad basado en la puntuación MELD, en la que se adjudica una puntuación fija a los pacientes con CHC dependiendo del estadio clínico, sea responsable en parte de algunos fases positivos y que la reciente disminución del grado de prioridad haya eliminado totalmente el riesgo de error, dado que a los tumores de menos de 2 cm no se les concede actualmente ninguna prioridad¹⁸.

EVALUACIÓN DEL ESTADIO TUMORAL

La obtención de una supervivencia en los pacientes transplantados con CHC similar a la de los transplantados sin tumor depende de una correcta selección de candidatos. Para ello es necesario delimitar la afectación hepática y descartar afectación vascular o diseminación extrahepática. Hace años, las técnicas de imagen existentes eran menos precisas que las actuales, y era frecuente detectar diseminación extrahepática en forma de afectación ganglionar o incluso metástasis pulmonar u ósea. Por ello a menudo se requería una laparotomía exploradora para evaluar los ganglios hiliares y se indicaba una tomografía computarizada (TC) de tórax y una gammagrafía ósea para descartar afectación pulmonar y ósea, respectivamente. Actualmente, las pruebas de imagen como la TC y la resonancia magnética (RM) permiten delimitar la extensión intrahepática de forma más acertada y, al seleccionar tumores en fase inicial, es muy infrecuente que exista diseminación ganglionar o metástasis. Por ello, la realización de una laparotomía exploradora no está justificada, y también es cuestionable la realización sistemática de una TC de tórax y de una gammagrafía ósea. No obstante, la mayoría de los programas de trasplante mantienen estas 2 pruebas en los protocolos de evaluación.

El diagnóstico de extensión tumoral debe realizarse mediante la TC o la RM de última generación. La TC con líquido no debe indicarse dado que su sensibilidad y especificidad son escasas^{19,20}. La arteriografía tampoco se halla indicada de forma sistemática, dado que la información que aporta es similar a la de la TC y la RM. Recientemente hemos demostrado que la angio-RM es más precisa que la TC en la detección y caracterización de nódulos tumorales. La diferencia se produce en aquellas lesiones de 1-2 cm, mientras que ambas son muy eficaces en tumores de más 2 cm y muy poco útiles en lesiones menores de 1 cm²¹. Debe remarcarse que los nódulos de tamaño inferior a 1 cm que presentan captación arterial en la TC o RM sin lavado venoso corresponden a un foco de CHC en un 30% de los casos, mientras que el resto son focos displásicos o fistulas sin trascendencia^{21,22}. Así pues, incluso con técnicas de última generación es imposible caracterizar el 100% de las lesiones que se detectan y, por el momento, no existe consenso acerca de cómo deben considerarse los hallazgos de la TC o RM por lo

que respecta a nódulos de tamaño inferior a 1 cm. Estas consideraciones son fundamentales para comprender la imposibilidad de definir de forma concluyente la posible ampliación de los criterios de trasplante en pacientes con CHC.

Es bien conocido que las pruebas de imagen infravaloran la extensión del CHC en un 15% de los casos^{10,21,23}. A pesar de ello, el impacto en la supervivencia posterior es mínimo. Lo mismo ocurre si se trasplanta a pacientes que durante el tiempo de espera presentan discreta progresión tumoral que excede los criterios de inclusión, pero sin llegar a alcanzar los criterios de exclusión habituales: invasión vascular y diseminación extrahepática. Los resultados posteriores en estos pacientes no son tan óptimos, pero no se deterioran de forma significativa como para motivar su exclusión sistemática del trasplante^{10,11,24,25}. La presencia de invasión vascular microscópica y satélites en el hígado explantado se asocia a una tasa de recidiva de hasta un 20-25%, mientras que no supera el 5% en aquellos pacientes que no presentan estos factores²⁶. Estos datos han motivado un gran debate con respecto a si se deben ampliar los límites de selección, pero hasta el momento no se ha alcanzado ningún acuerdo. Únicamente se dispone de la correlación con los datos de anatomía patológica una vez que se ha efectuado el trasplante^{23,27} y la decisión de indicar el trasplante se basa en datos de técnicas de imagen. Por tanto, deberá esperarse a disponer de estudios que correlacionen los resultados de las técnicas de imagen de última generación con la aparición de recidiva durante el seguimiento para decidir si se está justificada la ampliación de los límites. Como se ha comentado, siempre existirá una infravaloración de la extensión tumoral y, si además existe un tiempo de espera prolongado, la probabilidad de progresión en lista se multiplica, el riesgo de diseminación se incrementa y la supervivencia a largo plazo pueden reducirse. Probablemente los programas de trasplante de donante vivo (THDV), donde el tiempo entre inclusión y trasplante es menor, permitirán obtener la información necesaria para establecer los límites en los criterios de inclusión.

PRIORIDAD EN LISTA

El principal problema del trasplante hepático radica en la escasez de donantes. Además de exigir una selección de receptores cuidadosa y restrictiva, la falta de donantes provoca un tiempo de espera entre la inclusión y el trasplante. Durante este lapso el tumor puede progresar e inducir la exclusión del paciente por progresión de la enfermedad o muerte^{8,28}. La tasa de exclusión en lista puede alcanzar el 10% en listas de espera de alrededor de 6 meses y, si se exceden los 12 meses, puede llegar al 25%. En centros donde se ha incluido a pacientes con criterios ampliados la tasa de exclusión puede alcanzar el 50%²⁹, lo que indica que la liberalización de criterios no es una cuestión simple sin consecuencias relevantes. Para evitar la exclusión de los pacientes con CHC por progresión tumoral se ha propuesto implantar sistemas de prioridad en

lista con el fin de disminuir el tiempo de espera en aquellos pacientes con mayor riesgo de progresión.

En Estados Unidos se ha implantado el sistema MELD^{30,31} con objeto de seguir el mandato federal que exigía trasplantar a los pacientes más graves y con mayor riesgo de muerte a los 3 meses, de modo que el tiempo en lista desaparecía como factor de trasplantabilidad. El sistema MELD incluye los valores de creatinina sérica y el tiempo de protrombina, y es útil en pacientes con enfermedad hepática avanzada³⁰. Por el contrario, en pacientes con CHC no posee ninguna capacidad predictiva. Por dicho motivo, se decidió otorgar una puntuación fija en función del estadio tumoral. Así, los pacientes con tumores únicos de 2-5 cm o con un máximo de 3 lesiones menores de 3 cm recibían 29 puntos, y aquéllos con tumores de 2 cm o inferiores recibían 24 puntos¹⁷. Pronto se demostró que con esta puntuación se favorecía excesivamente a los pacientes con CHC, los cuales tenían una probabilidad de trasplante del 87% a los 3 meses^{32,33}. Por dicho motivo se decidió disminuir la puntuación a 24 para los tumores únicos de 2-5 cm o múltiples de pequeño tamaño, y a 20 para los únicos menores de 2 cm. Dado que la prioridad aún era excesiva y que un porcentaje relevante de pacientes con tumores pequeños no presentaba tumor en el hígado explantado¹⁸, se decidió eliminar la prioridad en pacientes con tumores de 2 cm o menores y, a partir de abril de 2004, únicamente se otorga prioridad a los tumores que exceden este tamaño siempre y cuando se mantengan en los límites convencionales¹⁸.

Es obvio que cualquier política de prioridad debe estar basada en el conocimiento detallado de los predictores de progresión y de exclusión de la lista de espera. Este tipo de datos no se conoce y, por tanto, cualquier estrategia estará sujeta a error de mayor o menor envergadura. Los tumores de pequeño tamaño que aún son bien diferenciados y no han adquirido un fenotipo abiertamente maligno presentarán un perfil biológico menos agresivo que los multinodulares o de gran tamaño, y esta consideración justifica la política establecida en Estados Unidos. No obstante, existen otros parámetros que indican un riesgo elevado de exclusión en lista, como son las concentraciones elevadas de alfafetoproteína o el fracaso del tratamiento neoadyuvante. Por tanto, si se establecen prioridades, debe desarrollarse un sistema flexible que incorpore datos de seguimiento y no únicamente los relativos al momento en que se entra en lista de espera.

Un riesgo de cualquier política de prioridad radica en que únicamente se trasplante a los pacientes con enfermedad más grave y, por tanto, con menores posibilidades de supervivencia a largo plazo. Esto ocurre en los pacientes con insuficiencia renal³⁴ y, lógicamente, también puede suceder si se favorece el trasplante de los pacientes con tumor más avanzado y con mayor actividad proliferativa²⁷. En este tipo de enfermos, la tasa de recidiva será superior y la supervivencia a largo plazo se verá comprometida. Por tanto, al mismo tiempo que se establece un criterio de prioridad, debe disponerse de un criterio de exclusión o pérdida de prioridad.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN EN LISTA DE TRASPLANTE

En el momento actual no se dispone de criterios bien establecidos para excluir a pacientes de la lista o eliminar su prioridad. La mayor parte de los grupos excluyen a los pacientes que presentan invasión vascular microscópica o diseminación extrahepática. No obstante, no existe ningún criterio homogéneo para decidir la exclusión por progresión tumoral sin alcanzar los parámetros mencionados previamente. De hecho, la evaluación de la extensión debe basarse en pruebas de imagen y, como ya se ha comentado, es difícil catalogar acertadamente la naturaleza de nódulos adicionales con un patrón vascular poco específico. La exclusión por crecimiento del diámetro tumoral por encima de 5 cm también es una decisión controvertida, dado que, si se sobrepasa este límite discretamente, no se aprecia un impacto significativo en la supervivencia. De hecho, los determinantes de mayor importancia en la aparición de recidiva son la invasión vascular de vasos de pequeño calibre y/o de nódulos satélites^{11,26}. Su prevalencia aumenta con el tamaño tumoral, pero su confirmación sólo es posible por el análisis del explante.

Posiblemente los datos que se obtengan de aquellos pacientes que presentan progresión tumoral durante la lista de espera, junto con los resultados obtenidos del THDV, podrán ser de ayuda a la hora de definir los nuevos límites tanto de indicación de trasplante como de mantenimiento en la lista de espera.

TRATAMIENTO ADYUVANTE

La forma más directa de prevenir la progresión tumoral es la administración de un tratamiento adyuvante. Desafortunadamente no existe ningún estudio controlado y aleatorizado que compare alguno de los tratamientos utilizados frente a un grupo control para confirmar que realmente son beneficiosos. El tratamiento más utilizado es la quimioembolización. La aplicación de este tratamiento provoca una necrosis tumoral en una elevada proporción de pacientes, con una disminución de la progresión tumoral y de la aparición de trombosis portal, lo que al final redundará beneficiosamente en la supervivencia posterior^{35,36}. Por otra parte, se ha descrito una mayor supervivencia tras el trasplante en los pacientes que han presentado una respuesta objetiva al tratamiento^{37,38}. Sin embargo, hay que tener en cuenta que no todos los pacientes incluidos en lista de trasplante son candidatos óptimos para recibir este tratamiento, sobre todo aquéllos con Child-Pugh B o C, cuya función hepática puede empeorar e incluso provocar la muerte.

Los tratamientos percutáneos son altamente eficaces en tumores de pequeño tamaño^{39,40} y, por ello, con frecuencia se aplican a pacientes en lista de espera. En esta situación debe tenerse en cuenta el riesgo de progresión frente al riesgo de diseminación debido a la punción repetida del tumor. Este riesgo es especialmente elevado en tumores de localización periférica que impide su punción a través de un margen de parénquima no tumoral^{39,41}.

La resección quirúrgica puede utilizarse también como tratamiento adyuvante en pacientes cirróticos con Child-Pugh A e hipertensión portal. En estos casos debe valorarse el riesgo-beneficio entre el riesgo de descompensación posterior y el riesgo de exclusión⁴².

Una vez que se ha aplicado el tratamiento adyuvante y se ha conseguido una respuesta completa a él, hay que resolver cómo debe manejarse a estos pacientes. Es decir, ¿debe mantenerse la indicación de trasplante?, ¿es necesario otorgar prioridad si no existen evidencias de enfermedad tumoral residual? Debe señalarse que los pacientes con tratamiento exitoso presentan un riesgo elevado de recidiva y que en ellos el tratamiento se ha efectuado de forma neoadyuvante. Por tanto, parece lógico mantenerlos en lista y no esperar a la aparición de recidiva para activarlos. En la mayor parte de los pacientes tratados mediante resección o ablación, la recidiva será debida a diseminación multifocal e impedirá el trasplante posterior⁴³⁻⁴⁵. Recientemente nuestro grupo ha confirmado que la recidiva tras la resección puede predecirse por parámetros anatomo-patológicos de la pieza quirúrgica como la invasión vascular microscópica y la presencia de nódulos adicionales o satélites⁴⁶. En el caso de observarse alguna de estas características, los pacientes pueden beneficiarse de su inclusión en lista aun antes de detectarse recidiva radiológica. Por tanto, estos pacientes deben mantenerse en lista y posiblemente recibir prioridad. Por el contrario, en pacientes de riesgo bajo el trasplante podría demorarse o, en cualquier caso, no ser objeto de prioridad. Lamentablemente, el riesgo de recidiva o fracaso tras el tratamiento percutáneo no puede predecirse de una manera fiable y, por consiguiente, no puede modularse el grado de prioridad.

TRASPLANTE HEPÁTICO DE DONANTE VIVO

El THDV también puede ser altamente beneficioso para solventar la escasez de donantes y evitar la exclusión por progresión tumoral. Se han realizado más de 3.000 THDV de lóbulo hepático derecho desde el primer intento⁴⁷. En pacientes con CHC los resultados iniciales son similares a los del trasplante hepático de donante cadáver en cuanto a supervivencia, pero no existen datos a largo plazo⁴⁸⁻⁵⁰. Los análisis de decisión han establecido que este tratamiento puede ser coste-efectivo si el tiempo de espera excede los 7 meses, teniendo en cuenta un riesgo de exclusión del 4% mensual, una supervivencia del 70% a los 5 años del receptor y una mortalidad en el donante del 0,3-0,5%⁵¹. Si la lista de espera es de menor duración o la prioridad elimina el riesgo de exclusión, no se halla justificado proponer un THDV. Hay que tener en cuenta que la donación de un órgano en un donante vivo es una intervención muy compleja que debe realizarse únicamente por manos expertas para obtener los mejores resultados con una mínima morbilidad tanto para el receptor como para el donante. La morbilidad en este tipo de intervenciones en el donante puede alcanzar el 20-40% y la mortalidad del donante llegar al 0,3-0,5%^{52,53}. Finalmente la aplicabilidad de este tratamiento es inferior a un

tercio de los potenciales candidatos incluso en aquellos centros con programas de trasplante con actividad elevada.

BIBLIOGRAFÍA

- Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. *Int J Cancer* 2001;94:153-6.
- 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.
- Degos F, Christidis C, Ganne-Carrie N, Farmachidi JP, Degott C, Guettier C, et al. Hepatitis C virus related cirrhosis: time to occurrence of hepatocellular carcinoma and death. *Gut* 2000;47:131-6.
- Benvegnù L, Gios M, Boccato S, Alberti A. Natural history of compensated viral cirrhosis: a prospective study on the incidence and hierarchy of major complications. *Gut* 2004;53:744-9.
- Sangiovanni A, Del Ninno E, Fasani P, De Fazio C, Ronchi G, Romeo R, et al. Increased survival of cirrhotic patients with a hepatocellular carcinoma detected during surveillance. *Gastroenterology* 2004;126:1005-14.
- Bruix J, Llovet JM. Hepatocellular carcinoma: is surveillance cost effective? *Gut* 2001;48:149-50.
- Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2003;362:1907-17.
- 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.
- Bismuth H, Majno PE, Adam R. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 1999;19:311-22.
- Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996;334:693-9.
- 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.
- Trevisani F, D'Intino PE, Morselli-Labate AM, Mazzella G, Accogli E, Caraceni P, et al. Serum alpha-fetoprotein for diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: influence of HBsAg and anti-HCV status. *J Hepatol* 2001;34:570-5.
- Sherman M. Alphafetoprotein: an obituary. *J Hepatol* 2001;34:603-5.
- Bartolozzi C, Lencioni R, En: Bartolozzi C, Lencioni R, editors. Liver malignancies. Diagnostic and interventional radiology. Berlin: Springer-Verlag, 1999.
- Torzilli G, Minagawa M, Takayama T, Inoue K, Hui AM, Kubota K, et al. Accurate preoperative evaluation of liver mass lesions without fine-needle biopsy. *Hepatology* 1999;30:889-93.
- Durand F, Regimbeau JM, Belghiti J, Sauvanet A, Vilgrain V, Terris B, et al. Assessment of the benefits and risks of percutaneous biopsy before surgical resection of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2001;35:254-8.
- Freeman RB, Wiesner RH, Edwards E, Harper A, Merion R, Wolfe R. Results of the first year of the new liver allocation plan. *Liver Transpl* 2004;10:7-15.
- Freeman RB. Liver allocation for HCC: a moving target. *Liver Transpl* 2004;10:49-51.
- Mion F, Grozel L, Boillot O, Paliard P, Berger F. Adult cirrhotic liver explants: precancerous lesions and undetected small hepatocellular carcinomas. *Gastroenterology* 1996;111:1587-92.
- Bizollon T, Rode A, Bancel B, Gueripel V, Ducerf C, Baulieux J, et al. Diagnostic value and tolerance of lipiodol-computed tomography for the detection of small hepatocellular carcinoma: correlation with pathologic examination of explanted livers. *J Hepatol* 1998;28:491-6.
- Burrel M, Llovet JM, Ayuso C, Iglesias C, Sala M, Miquel R, et al. MRI angiography is superior to helical CT for detection of HCC prior to liver transplantation: an explant correlation. *Hepatology* 2003;38:1034-42.

22. Shimizu A, Ito K, Koike S, Fujita T, Shimizu K, Matsunaga N. Cirrhosis or chronic hepatitis: evaluation of small (< or = 2-cm) early-enhancing hepatic lesions with serial contrast-enhanced dynamic MR imaging. *Radiology* 2003;226:550-5.
23. 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.
24. Llovet JM, Bruix J, Fuster J, Castells A, García-Valdecasas JC, Grande L, et al. Liver transplantation for treatment of small hepatocellular carcinoma: the tumor-node-metastasis classification does not have prognostic power. *Hepatology* 1998;27:1572-7.
25. 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.
26. Plessier A, Codes L, Consigny Y, Sommacale D, Dondero F, Cortes A, et al. Underestimation of the influence of satellite nodules as a risk factor for post-transplantation recurrence in patients with small hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2004;10(Suppl 2):86-90.
27. Bruix J, Fuster J, Llovet JM. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Foucault pendulum versus evidence-based decision. *Liver Transpl* 2003;9:700-2.
28. Yao FY, Bass NM, Nikolai B, Davern TJ, Kerlan R, Wu V, 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;8:873-83.
29. 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.
30. Forman LM, Lucey MR. Predicting the prognosis of chronic liver disease: an evolution from child to MELD. Mayo End-stage Liver Disease. *Hepatology* 2001;33:473-5.
31. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 2003;124:91-6.
32. Freeman R, Harper H, Edwards EB, Teperman L, Merion R, Wolfe R, et al. The MELD/PELD system and hepatocellular cancer (HCC). *Liver Transplantation* 2003;9:C31.
33. Sharma P, Balan V, Hernández JL, Harper AM, Edwards EB, Rodríguez-Luna H, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: the MELD impact. *Liver Transpl* 2004;10:36-41.
34. Nair S, Verma S, Thuluvath PJ. Pretransplant renal function predicts survival in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 2002;35:1179-85.
35. Llovet JM, Real MI, Montanya X, Planas R, Coll S, Aponte AJ, et al. Arterial embolization, chemoembolization versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial. *Lancet* 2002;359:1734-9.
36. Lo CM, Ngan H, Tso WK, Liu CL, Lam CM, Poon RT, et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002;35:1164-71.
37. 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.
38. Graziadei IW, Sandmueller H, Waldenberger P, Koenigsrainer 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.
39. 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.
40. Lencioni RA, Allgaier HP, Cioni D, Olschewski M, Deibert P, Crocetti L, et al. Small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: randomized comparison of radio-frequency thermal ablation versus percutaneous ethanol injection. *Radiology* 2003;228:235-40.
41. Llovet JM, Vilana R, Bru C, Bianchi L, Salmeron JM, Boix L, et al. Increased risk of tumor seeding after percutaneous radio-frequency ablation for single hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2001;33:1124-9.
42. 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.
43. Poon RT, Fan ST, Ng IO, Lo CM, Liu CL, Wong J. Different risk factors and prognosis for early and late intrahepatic recurrence after resection of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2000;89:500-7.
44. Takayasu K, Muramatsu Y, Moriyama N, Hasegawa H, Makuchi M, Okazaki N, et al. Clinical and radiologic assessments of the results of hepatectomy for small hepatocellular carcinoma and therapeutic arterial embolization for postoperative recurrence. *Cancer* 1989;64:1848-52.
45. Shimada M, Takenaka K, Taguchi K, Fujiwara Y, Gion T, Kajiyama K, et al. Prognostic factors after repeat hepatectomy for recurrent hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 1998;227:80-5.
46. Sala M, Fuster J, Llovet JM, Sole M, Pons-Renedo F, Varela M, et al. High pathological risk of recurrence after surgical resection for hepatocellular carcinoma. An indication for salvage transplantation [en prensa]. *Liver Transpl* 2004.
47. Strong RW, Lynch SV, Ong TH, Matsunami H, Koido Y, Baldwin GA. Successful liver transplantation from a living donor to her son. *N Engl J Med* 1990;322:1505-7.
48. Kawasaki S. Living-donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2002;49:53-5.
49. Steinmuller T, Pascher A, Sauer I, Theruvath T, Muller A, Settmacher U, et al. Living-donation liver transplantation for hepatocellular carcinoma: time to drop the limitations? *Transplant Proc* 2002;34:2263-4.
50. Gondolesi GE, Roayaie S, Munoz L, Kim-Schluger L, Schiano T, Fishbein TM, et al. Adult living donor liver transplantation for patients with hepatocellular carcinoma: extending UNOS priority criteria. *Ann Surg* 2004;239:142-9.
51. Sarasin FP, Majno PE, Llovet JM, Bruix J, Mentha G, Hadengue A. Living donor liver transplantation for early hepatocellular carcinoma: a life-expectancy and cost-effectiveness perspective. *Hepatology* 2001;33:1073-9.
52. Trotter JF, Wachs M, Everson GT, Kam I. Adult-to-adult transplantation of the right hepatic lobe from a living donor. *N Engl J Med* 2002;346:1074-82.
53. Brown RS Jr, Russo MW, Lai M, Schiffman ML, Richardson MC, Everhart JE, et al. A survey of liver transplantation from living adult donors in the United States. *N Engl J Med* 2003;348:818-25.