

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

Μεταμόσχευση ήπατος σε ηπατοκυτταρικό καρκίνο

Η χειρουργική θεραπεία (εκτομή, μεταμόσχευση) του ηπατοκυτταρικού καρκίνου (ΗΚΚ) στοχεύει στην ίαση. Η μερική ηπατεκτομή είναι θεραπεία εκλογής σε ΗΚΚ που αναπτύσσεται σε μη κίρρωτικό ήπαρ. Τα κριτήρια επιλογής ασθενών για μεταμόσχευση ήπατος βασίζονται στην απουσία απεικονιστικά αγγειακής ή λεμφαγγειακής διήθησης και εξωηπατικής επέκτασης, καθώς και στο μέγεθος και τον αριθμό των καρκινικών όζων, που υποδηλώνουν τον κίνδυνο υποτροπής του ΗΚΚ στο μόσχευμα. Έτσι, σε κίρρωτικούς ασθενείς που πληρούν τα κριτήρια του Μιλάνου (1 όζος διαμέτρου <5 cm ή 2–3 όζοι διαμέτρου <3 cm, χωρίς μακροσκοπική αγγειακή διήθηση), η μεταμόσχευση του ήπατος είναι η θεραπεία εκλογής. Τα κριτήρια αυτά υποδηλώνουν 5ετή επιβίωση 70%, με κίνδυνο υποτροπής του ΗΚΚ περίπου 15%. Η ηπατική μεταμόσχευση, απομακρύνοντας το κίρρωτικό ήπαρ, προλαμβάνει ταυτόχρονα με την απομάκρυνση του ΗΚΚ και τη μελλοντική ανάπτυξη άλλων καρκινικών όζων και αντιμετωπίζει τις επιπλοκές της πυλαίας υπέρτασης και της ηπατικής ανεπάρκειας. Η μεταμόσχευση σε ασθενείς που πληρούν τα παραπάνω κριτήρια πρέπει να διενεργηθεί εντός 6 μηνών, για να προληφθεί η αύξηση του μεγέθους του ΗΚΚ που το καθιστά ανεγχείρητο. Για την αντιμετώπιση του προβλήματος έλλειψης μοσχευμάτων επιχειρείται η μεταμόσχευση από ζώντα δότη, η οποία όμως παρουσιάζει ηθικά και νομικά διλήμματα. Οι περιοχικές θεραπείες του ΗΚΚ με εμβολισμό (± περιοχική χημειοθεραπεία), εγχύσεις αλκοόλης ή καυτηρίαση με ραδιοσυχνότητες χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της αύξησης του μεγέθους του ΗΚΚ κατά την αναμονή για ανεύρεση μοσχεύματος ή για τη δραστική μείωση του ΗΚΚ, έτσι ώστε να συμπεριληφθεί στα παραπάνω κριτήρια του Μιλάνου. Συμπερασματικά, η μεταμόσχευση ήπατος αποτελεί θεραπεία εκλογής καλώς επιλεγμένων ασθενών με ΗΚΚ με νόσο περιορισμένη στο ήπαρ και αδυναμία χειρουργικής εκτομής του.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο ηπατοκυτταρικός καρκίνος (ΗΚΚ) είναι ο κυριότερος (90%) πρωτοπαθής καρκίνος του ήπατος και από τις συχνότερες μορφές κακοήθους νεοπλασίας στην υφήλιο (5% όλων των καρκίνων, με περισσότερες από 500.000 περιπτώσεις το χρόνο).¹ Ο ΗΚΚ, συνήθως (90–95%), αναπτύσσεται σε κίρρωτικό ήπαρ, αποτελώντας τη συχνότερη αιτία θανάτου των κίρρωτικών ασθενών μετά από την ευρεία διάδοση των μεταμοσχεύσεων για την αντιμετώπιση των εκδηλώσεων της ηπατικής ανεπάρκειας. Η χρονία φλεγμονή και η συνεχής αναγέννηση του ηπατικού παρεγχύματος προκαλούν βλάβη στο DNA των ηπατοκυττάρων και την αρχή της νεοπλασματικής εκτροπής.

Η πρόγνωση του ΗΚΚ εξαρτάται από το μέγεθός του κατά τη στιγμή της διάγνωσης και την επάρκεια της ηπα-

τικής λειτουργίας. Το 80–90% των ασθενών με ΗΚΚ και κίρρωση σταδίου A κατά Child-Pugh θα ζήσει ένα χρόνο, σε αντίθεση με μόνο το 20% των ασθενών με στάδιο C. Το 80–100% των ασθενών με ΗΚΚ διαμέτρου <5 cm θα ζήσει, χωρίς θεραπεία, για ένα χρόνο και το 20% για 3 χρόνια. Ωστόσο, συνολικά, η 5ετής επιβίωση του ΗΚΚ είναι <5%. Η μέση επιβίωση των συμπτωματικών ασθενών είναι μόνο 6–8 μήνες. Χαρακτηριστικό του ΗΚΚ είναι η διήθηση αγγείων (πυλαία φλέβα, ηπατικές φλέβες), που ακολουθείται από ενδοηπατικές και απομακρυσμένες (οστικές, πνευμονικές, στο επινεφρίδιο κ.λπ.) μεταστάσεις.

Η θεραπευτική αντιμετώπιση του ΗΚΚ με τις μεθόδους που αναφέρονται στον πίνακα 1 συχνά δεν είναι αποτελεσματική. Η χειρουργική θεραπεία (εκτομή, μεταμόσχευση) στοχεύει στην ίαση. Οι περιοχικές παρεμβάσεις μπορεί να είναι άκρως αποτελεσματικές σε ειδικές περιπτώσεις.^{2–6}

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2009, 26(1):7–22
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2009, 26(1):7–22

Σ.Π. Ντουράκης

Β΄ Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική,
«Ιπποκράτειο» ΠΓΝΑ, Αθήνα

Liver transplantation for
hepatocellular carcinoma

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Ηπατοκυτταρικός καρκίνος
Μεταμόσχευση ήπατος
Ραδιοσυχνότητες
Χημειοεμβολισμός

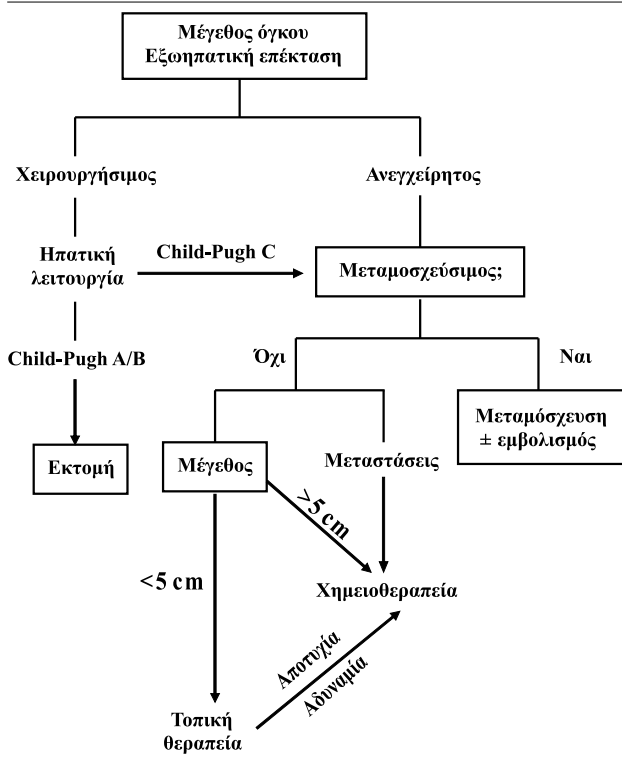
Υποβλήθηκε 11.12.2007

Εγκρίθηκε 22.12.2007

Πίνακας 1. Μέθοδοι θεραπείας ηπατοκυτταρικού καρκίνου.

Απομάκρυνση του όγκου
Εκτομή
Μεταμόσχευση
Καταστροφή του όγκου
Περιοχική
Εμβολισμός ± χημιοθεραπεία
Έγχυση αλκοόλης
Εφαρμογή ραδιοσυχνότητας
Συστηματική χημιοθεραπεία

Το μέγεθος του ΗΚΚ αποτελεί τη βασικότερη προγνωστική παράμετρο για τα αποτελέσματα της χειρουργικής θεραπείας. Δυστυχώς, οι περισσότεροι ασθενείς κατά τη διάγνωση του ΗΚΚ είναι ανεγχείρητοι λόγω έκτασης του όγκου, υποκείμενης ηπατικής ανεπάρκειας ή και έλλειψης μοσχευμάτων. Σε αυτούς τους ασθενείς επιχειρούνται περιοχικές (τοπικές στο ήπαρ) θεραπείες ή συστηματική χημιοθεραπεία⁷⁻⁹ (πίν. 2). Στην πλειοψηφία των ασθενών (67% στις ΗΠΑ) δεν χορηγείται κάποια αγωγή.^{10,11} Όμως, με τη συστηματική παρακολούθηση των κίρρωτικών ασθενών, στο 30–40% των περιπτώσεων ΗΚΚ στη Δύση και στο

Πίνακας 2. Αλγόριθμος αντιμετώπισης ηπατοκυτταρικού καρκίνου (από Llovet,⁸ τροποποιημένο).

60% στην Ιαπωνία ο ΗΚΚ διαπιστώνεται σε πρώιμη φάση, οπότε και τίθεται το ερώτημα της αντιμετώπισής του με στόχο την ίαση.¹²

Η μεταμόσχευση του ήπατος αποτελεί καθιερωμένη, αποτελεσματική, ευρύτατα εφαρμοζόμενη μέθοδο θεραπευτικής αντιμετώπισης του τελικού σταδίου της κίρρωσης του ήπατος και της οξείας ηπατικής ανεπάρκειας. Οι μεταμοσχεύσεις ανά έτος και η επιβίωση μετά από τη διενέργειά τους αυξάνουν διεθνώς. Στις ΗΠΑ, γίνονται >3000 μεταμοσχεύσεις ανά έτος, σε >100 κέντρα. Η ετήσια επιβίωση είναι >85% και η 5ετής επιβίωση >70%.

2. ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΗΠΑΤΟΣ ΣΤΟΝ ΗΠΑΤΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟ

Η ανάπτυξη της μεταμόσχευσης ήπατος τα τελευταία 30 χρόνια δημιούργησε την ελπίδα για αποτελεσματικότερη αντιμετώπιση του ΗΚΚ. Η μεταμόσχευση του ήπατος θεωρητικά είναι η πλέον ελκυστική θεραπευτική αντιμετώπιση του ΗΚΚ, γιατί εκτός από την αφαίρεση του ηπατικού νεοπλάσματος αντιμετωπίζεται και η κίρρωση, που αποτελεί προκαρκινική κατάσταση για εκδήλωση μελλοντικών όγκων, ενώ ταυτόχρονα προλαμβάνονται και οι άλλες επιπλοκές της (λόγω πυλαίας υπέρτασης ή και ηπατικής ανεπάρκειας).¹³

Τα αρχικά αποτελέσματα της μεταμόσχευσης σε ΗΚΚ από τους πρωτοπόρους χειρουργούς Thomas Starzl¹⁴ και Sir Roy Calne ήταν απογοητευτικά, κυρίως λόγω κακής επιλογής των ασθενών. Στην αρχική περίοδο εφαρμογής της, η μεταμόσχευση ήπατος χρησιμοποιήθηκε στην αντιμετώπιση των ανεγχείρητων, πολύ μεγάλων όγκων του ήπατος δεδομένης της κακής πρόγνωσης και της αδυναμίας για ριζικότερη αντιμετώπισή τους. Όμως, σύντομα έγινε αντιληπτό το υψηλό ποσοστό υποτροπών (80%) και μάλιστα σε σύντομο χρονικό διάστημα,¹⁵⁻¹⁹ γεγονός που αναπόφευκτα οδήγησε σε μείωση του ενθουσιασμού για τη μεταμόσχευση ήπατος.²⁰ Σύμφωνα με την European Liver Transplant Registry, το 1985 το 38% των ηπατικών μεταμοσχεύσεων αφορούσε σε ασθενείς με ΗΚΚ, ενώ το 1996 το ποσοστό αυτό ήταν μόλις 10%.²¹ Το επόμενο βήμα ήταν η αναζήτηση των παραγόντων αυξημένου κινδύνου υποτροπής του ΗΚΚ και η καλύτερη επιλογή ασθενών προς μεταμόσχευση, με στόχο την επίτευξη περισσότερων ικανοποιητικών αποτελεσμάτων.²²

3. ΠΡΟΓΝΩΣΗ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΤΗ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ

Πολυάριθμες δημοσιευμένες σειρές από μεταμοσχευτικά κέντρα διερεύνησαν και ανέλυσαν τους παράγοντες

κινδύνου για υποτροπή και έθεσαν τις ενδείξεις επιλογής ασθενών με ΗΚΚ προς μεταμόσχευση.²³⁻³¹ Τα αποτελέσματα της μεταμόσχευσης (μετεγχειρητική περίοδος χωρίς νόσο και επιβίωση) είναι καλύτερα όταν ο όγκος έχει συγκεκριμένα χαρακτηριστικά. Με αυτόν τον τρόπο αποφεύγεται η σπατάλη μοσχευμάτων για ασθενείς με κακή πρόγνωση.³² Οι υποτροπές σχετίζονται με τις κλινικά και ακτινολογικά μη ανιχνεύσιμες μικρομεταστάσεις, τα διαφυγόντα καρκινικά κύτταρα κατά τη διάρκεια των χειρουργικών χειρισμών στο ήπαρ, τη χορηγούμενη ανοσοκαταστολή, το μέγεθος του αρχικού όγκου, τον αριθμό των νεοπλασματικών βλαβών σε πολυεστιακή εκδήλωση του ΗΚΚ, τη διαφοροποίηση των κυττάρων ιστολογικά και την αγγειακή ή και τη λεμφαδενική διήθηση.

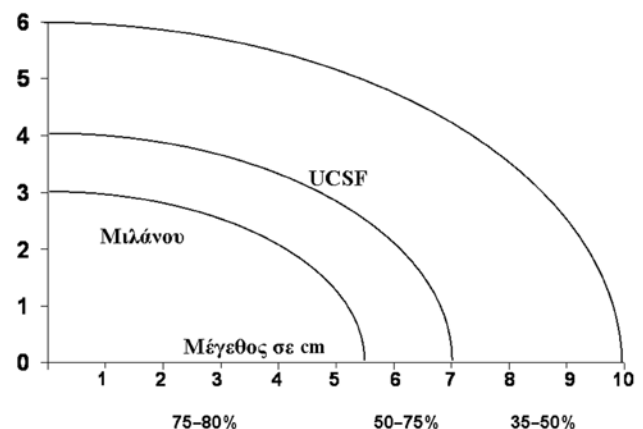
Ο κίνδυνος ανάπτυξης ΗΚΚ είναι μεγαλύτερος σε προχωρημένα στάδια της κίρρωσης. Το 30% των ασθενών που μεταμοσχεύονται για μη αντιρροπούμενη ΗCV-κίρρωση παρουσιάζουν ΗΚΚ στο κίρρωτικό ήπαρ που αντικαθίσταται, παρότι πριν από τη μεταμόσχευση δεν είχε γίνει αντιληπτό.³³ Η πρόγνωση είναι πολύ καλή (5ετής επιβίωση >70%) όταν ο ΗΚΚ διαπιστωθεί τυχαία κατά τον παθολογοανατομικό έλεγχο του αφαιρεθέντος ήπατος.³⁴ Τα παραπάνω συνηγορούν υπέρ της μεταμόσχευσης ασθενών με προχωρημένη κίρρωση ήπατος πριν από την απεικονιστική ή την κλινική εκδήλωση του ΗΚΚ.

Η σημαντικότερη προγνωστική παράμετρος υποτροπής του ΗΚΚ μετά από τη μεταμόσχευση είναι η μικροσκοπική ή η μακροσκοπική αγγειακή διήθηση.³⁵ Η διήθηση διατρέχει παράλληλα με το μέγεθος του όγκου και τον αριθμό των νεοπλασματικών όζων, που αποτελούν τους κυριότερους παράγοντες στην εμφάνιση των υποτροπών και στην επιβίωση των ασθενών μετά από τη μεταμόσχευση.^{36,37} Οι ασθενείς με όγκους διαμέτρου <5 cm έχουν ικανοποιητική επιβίωση και ποσοστό υποτροπής <20%. Η τριετής ελεύθερη νόσου επιβίωση για ΗΚΚ διαμέτρου <3 cm είναι 83%.³⁸ Έτσι, για καλύτερη πρόγνωση απαιτείται περιορισμένο μέγεθος του ΗΚΚ (διάμετρος <5 cm σε μία βλάβη ή <3 cm σε 3 βλάβες), χωρίς να διαπιστώνονται αγγειακές διηθήσεις ή λεμφαδενικές ή αιματογενείς μεταστάσεις (κριτήρια του Μιλάνου).³⁹ Σε αυτούς τους ασθενείς, η επιβίωση είναι 75% στα 4 χρόνια, με κίνδυνο υποτροπής του ΗΚΚ 17%. Η επιβίωση αυτή δεν διαφέρει σημαντικά από τη μεταμόσχευση σε ασθενείς με κίρρωση χωρίς ΗΚΚ.⁴⁰⁻⁴⁴ Τα παραπάνω κριτήρια του μεγέθους αποτελούν στην πραγματικότητα προγνωστικούς παράγοντες απουσίας μικροσκοπικής αγγειακής ή λεμφαγγειακής διήθησης που προηγείται της ενδοηπατικής ή της εξωηπατικής επέκτασης της νόσου.⁴⁵ Το μεγαλύτερο μέγεθος του ΗΚΚ έχει συσχετιστεί με υποτροπή της νόσου μετά από τη μεταμόσχευση λόγω των προϋπαρχουσών μικροσκοπικών μεταστάσεων

και στα πλαίσια της ανοσοκατασταλτικής αγωγής. Όμως, ήδη επιχειρείται σε ειδικά κέντρα η μεταμόσχευση σε μεγαλύτερους ΗΚΚ, με πρόγνωση λίγο χειρότερη σε σχέση με τα κριτήρια του Μιλάνου (5ετής επιβίωση 50%),^{46,47} που είναι γενικά αποδεκτή.⁴⁸⁻⁵⁴ Ηπατοκυτταρικοί καρκίνοι με μεγαλύτερες από τις περιλαμβανόμενες στα κριτήρια του Μιλάνου διαστάσεις (διάμετρος βλάβης <6,5 cm ή 3 βλάβες με τη μεγαλύτερη διάμετρο <4,5 cm και συνολική <8 cm, κριτήρια University of California at San Francisco, UCSF),⁵⁵ που αντιμετωπίζονται με μεταμόσχευση, παρουσιάζουν ετήσια και 5ετή επιβίωση 90% και 72%, αντίστοιχα.^{56,57} Ωστόσο, το ποσοστό των ασθενών που παραπέμπονται για μεταμόσχευση με τα διευρυμένα αυτά κριτήρια αυξάνει μόνο κατά 5% τους ήδη επιλεγμένους με βάση τα κριτήρια του Μιλάνου.⁵⁸ Η μεταμόσχευση για ΗΚΚ αυξημένου μεγέθους οδηγεί σε μείωση της επιβίωσης⁵⁹ (εικ. 1).

Από δεδομένα του αμερικανικού συστήματος ελέγχου των μεταμοσχεύσεων (United Network for Organ Sharing, UNOS), σε τρεις χρονικές περιόδους (1987-1991, 1992-1995 και 1996-2001), η 5ετής επιβίωση μετά από μεταμόσχευση για ΗΚΚ ήταν 25%, 47% και 61%, αντίστοιχα, ενώ για μη νεοπλασματική αιτία 71% και για τις 3 περιόδους.⁶⁰ Το γεγονός μαρτυρά ότι η βελτίωση της επιβίωσης που παρατηρήθηκε με την πάροδο του χρόνου οφείλεται σε καλύτερη επιλογή των ασθενών με ΗΚΚ για μεταμόσχευση και όχι σε βελτίωση της χειρουργικής τεχνικής ή της μετεγχειρητικής φροντίδας των ασθενών, που είναι η ίδια σε μεταμοσχευμένους ασθενείς κάθε αιτιολογίας.

Συσχέτιση με την επιβίωση χωρίς υποτροπή των ασθενών με ΗΚΚ μετά από τη μεταμόσχευση παρουσιάζει και η διαφοροποίηση των νεοπλασματικών κυττάρων, αν και η εκτίμησή της απαιτεί ιστολογική εξέταση, που δεν υπάρχει



Εικόνα 1. Η αύξηση του αριθμού των καρκινικών όζων (κάθετος άξονας του χ) και της διαμέτρου του ηπατοκυτταρικού καρκίνου (οριζόντιος άξονας του ψ) οδηγούν σε μείωση της επιβίωσης (από Mazzaferro,³⁹ τροποποιημένο).

πάντοτε.⁶¹⁻⁶⁴ Επιπλέον, ο ΗΚΚ παρουσιάζει συχνά ετερογένεια στη διαφοροποίηση των κυττάρων του. Η παθολογοανατομική μελέτη του αφαιρεθέντος κίρρωτικού ήπατος με τον ΗΚΚ μπορεί να προβλέψει την πιθανή υποτροπή λόγω διαπίστωσης των αγγειακών μικροδιηθήσεων, που ενδέχεται να υποδηλώνουν την απαρχή μικρομεταστάσεων. Η αναζήτηση του αγγελιοφόρου RNA της α₁-εμβρυϊκής πρωτεΐνης στην οστική βιοψία μπορεί να αποτελέσει στο μέλλον διαγνωστικό κριτήριο προμεταμοσχευτικά της ύπαρξης μικρομεταστάσεων και συνεπώς της ταχείας υποτροπής του ΗΚΚ.⁶⁵ Στις περιπτώσεις αυτές, η μεταμόσχευση θα πρέπει να αποφεύγεται.

Η σύγχρονη έρευνα κατευθύνεται προς την ερμηνεία και την αντιμετώπιση του προβλήματος των ασθενών με ΗΚΚ (10–20% του συνόλου) που μεταμοσχεύονται σύμφωνα με τα διεθνώς κρατούντα κριτήρια του Μιλάνου και υποτροπιάζουν, σε αντίθεση με άλλους που μεταμοσχεύονται με μεγαλύτερους καρκίνους και επιβιώνουν χωρίς υποτροπή. Είναι πιθανόν ο βιολογικός φαινότυπος του ΗΚΚ, που μελετάται με γονιδιακές τεχνικές (γονιδιακή σφραγίδα, gene signature), να αποτελέσει στο μέλλον τον πλέον κατάλληλο προγνωστικό παράγοντα επιτυχίας της μεταμόσχευσης.⁶⁶⁻⁶⁹

4. ΕΠΙΛΟΓΗ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ

Με βάση τα παραπάνω κριτήρια, σε κάθε ασθενή πρέπει να καθορίζεται το μέγεθος και ο αριθμός των όγκων και να αποκλείεται η αγγειακή και η εξωηπατική επέκταση του ΗΚΚ. Γι' αυτό, διενεργούνται υπερηχογράφημα, αξονική και μαγνητική τομογραφία και αξονική τομογραφία θώρακα. Η απεικονιστική μελέτη με positron emission tomography (PET scan) μπορεί να βοηθήσει στο μέλλον.⁷⁰ Η βιοψία του ΗΚΚ δεν είναι απαραίτητη. Όμως, όταν δεν υπάρχει ιστολογική επιβεβαίωση, απαιτείται διαγνωστικά κατάδειξη της ειδικής αγγειογραφικής εικόνας (νεοαγγείωση) που αντιστοιχεί στην απεικονιστική βλάβη και τιμές α₁-εμβρυϊκής πρωτεΐνης >200 ng/mL. Ασθενείς με αύξηση της α₁-εμβρυϊκής πρωτεΐνης >500 ng/mL εντάσσονται σε πρόγραμμα μεταμόσχευσης ήπατος ως πάσχοντες από ΗΚΚ, ακόμη και εάν δεν διαπιστώνεται ακτινολογικά χωροκατακτητική εξεργασία.⁷¹ Ο ασθενής με διάγνωση ΗΚΚ στη λίστα προς μεταμόσχευση παρακολουθείται με ευαίσθητη απεικονιστική εξέταση ανά τρίμηνο, για να επανεκτιμάται εάν συνεχίζει να πληροί τα κριτήρια προς μεταμόσχευση.⁷² Εάν υπάρχει ερώτημα για την παρουσία διηθημένων λεμφαδένων ή περιτοναϊκής διασποράς, μπορεί να επιχειρηθεί διαγνωστική λαπαροσκόπηση με ή χωρίς ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα, με σκοπό να αποφευχθεί η λαπαροτομία της μεταμόσχευσης εάν υπάρχει εξωηπατική διασπορά του ΗΚΚ και το μόσχευμα να δοθεί σε άλλον ασθενή.⁷³

Απόλυτες αντενδείξεις μεταμόσχευσης του ήπατος είναι οι ενεργείς εκτός χοληφόρων βακτηριακές ή μυκητιασικές λοιμώξεις, η σοβαρή καρδιαγγειακή ή πνευμονική νόσος, ο μεταστατικός ΗΚΚ, η πρόσφατη διάγνωση εξωηπατικού καρκίνου, ο ενεργός αλκοολισμός ή και ο εθισμός σε τοξικές ουσίες και η έλλειψη συνεργασίας του ασθενούς ή και των συγγενών του.

Σχετικές αντενδείξεις μεταμόσχευσης του ήπατος είναι η ηλικία >75 ετών, η σήψη των χοληφόρων, το χολαγγειοκαρκίνωμα, το αιμαγγειοσάρκωμα, ο σακχαρώδης διαβήτης με συνοδό στεφανιαία νόσο, η νοσογόνος παχυσαρκία, το ενεργό ψυχιατρικό νόσημα και η HIV-λοίμωξη.

5. ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ ΤΗΣ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗΣ

Στα προβλήματα (μειονεκτήματα) της μεταμόσχευσης για ΗΚΚ, μεταξύ άλλων, συγκαταλέγονται η έλλειψη μοσχευμάτων, το υψηλό κόστος, η πιθανότητα επέκτασης του όγκου κατά το χρόνο αναμονής προς μεταμόσχευση, ο αυξημένος κίνδυνος υποτροπής από τα χορηγούμενα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα και η αυξημένη θνητότητα από άλλες αιτίες, καθώς και η υποτροπή από χρόνια ιογενή λοίμωξη (π.χ. ηπατίτιδα C).

Το κύριο πρόβλημα της μεταμόσχευσης είναι ότι ο ασθενής πρέπει να περιμένει αρκετούς μήνες στη λίστα, οπότε το νεόπλασμα μπορεί να αυξηθεί σε μέγεθος ή να επιδεινωθεί η ηπατική λειτουργία μειώνοντας τα ποσοστά ίασης.^{74,75} Στις ΗΠΑ, η αναμονή για μεταμόσχευση ήπατος στα περισσότερα μεταμοσχευτικά κέντρα υπερβαίνει τους 6 μήνες, ενώ μπορεί να υπερβεί και τα 2 χρόνια. Η απόσυρση από τη λίστα μέσα σε 12 μήνες στα μεγάλα μεταμοσχευτικά κέντρα των ΗΠΑ υπολογίζεται σε 15–30%, γεγονός που μειώνει την πραγματική 5ετή επιβίωση κατά 10–15%.⁷⁶⁻⁷⁸ Ασφαλώς, τα ποσοστά είναι μεγαλύτερα (>50%) εάν περιληφθούν και ΗΚΚ μεγέθους μεγαλύτερου από το κλασικά συνιστώμενο με βάση τα κριτήρια του Μιλάνου.⁷⁹ Στον καθορισμό της επιβίωσης μετά από μεταμόσχευση ήπατος για ΗΚΚ θα πρέπει να υπολογίζονται πάντοτε και οι ασθενείς που αποσύρθηκαν από τη λίστα αναμονής λόγω επέκτασης του νεοπλασματος.⁸⁰

Το πρόβλημα της μεγάλης αναμονής για μεταμόσχευση επιχειρείται να αντιμετωπιστεί με χειρουργική εκτομή του ΗΚΚ (που μπορεί να ακολουθηθεί από μεταμόσχευση στο μέλλον, αν αυτό χρειαστεί), με μεταμόσχευση κατά προτεραιότητα, με χρήση μοσχεύματος που συνήθως δεν χρησιμοποιείται (δότης με κληρονομική αμυλοείδωση ή πάσχων από χρόνια ιογενή ηπατίτιδα), με λήψη μοσχεύματος από ζωντανό δότη ή με περιοχική αντιμετώπιση του ΗΚΚ (ως «γέφυρα» προς τη μεταμόσχευση).

6. ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΕΚΤΟΜΗ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ

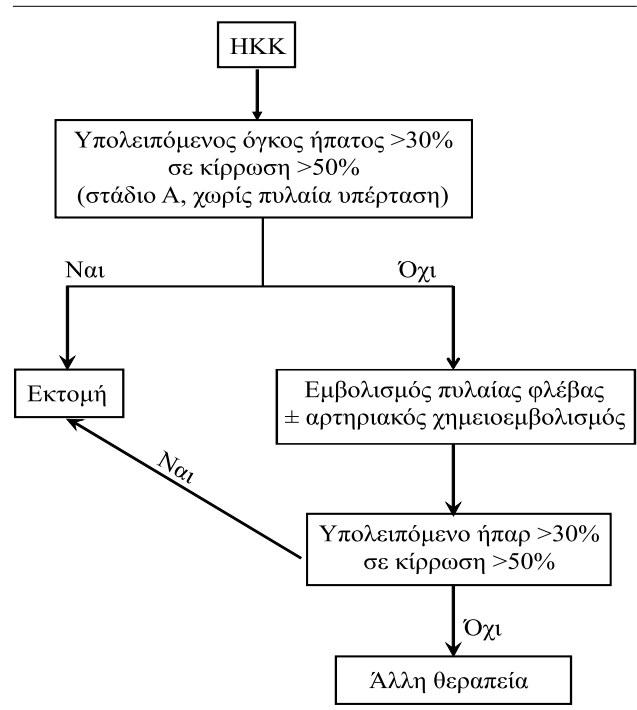
Η χειρουργική εκτομή προτιμάται σε ασθενείς χωρίς κίρρωση ή σε όσους κίρρωτικούς παρουσιάζουν επάρκεια της ηπατικής λειτουργίας (χωρίς ίκτερο ή πυλαία υπέρταση). Ποσοστό μέχρι 75% του μη κίρρωτικού ήπατος μπορεί να αφαιρεθεί, με χειρουργική θνητότητα <5%.⁸¹⁻⁸³ Το εναπομείναν μη κίρρωτικό ήπαρ έχει τη δυνατότητα αναγέννησης.⁸⁴ Σε κίρρωτικούς ασθενείς σταδίου A κατά Child-Pugh (πίν. 3) μπορεί να αφαιρεθεί το 50% του ηπατικού παρεγχύματος. Η εγχειρητική θνητότητα είναι <6% και η 5ετής επιβίωση (στην τελευταία δεκαετία) 30-50%.⁸⁵ Σε ασθενείς με μεγάλους όγκους και αναμενόμενο μετεγχειρητικά μικρό όγκο ήπατος μπορεί να επιχειρηθεί ατροφία του ΗΚΚ, με αντίστοιχη υπερτροφία του μη νεοπλασματικού ήπατος, με προεγχειρητικό διαδερμικό διηπατικό εμβολισμό ή χειρουργική απολίνωση του δεξιού ή του αριστερού κλάδου της πυλαίας. Με την παρέμβαση αυτή υπάρχουν μικροί κίνδυνοι ενίσχυσης του πολλαπλασιασμού των καρκινικών κυττάρων και ρήξης της αντιρρόπησης, με πρόκληση ή επιδείνωση προϋπάρχουσας πυλαίας υπέρτασης και εμφάνιση επιπλοκής (π.χ. κίρσορραγία). Οι παρεμβάσεις στο πυλαίο σύστημα μπορεί να συνδυαστούν και με αρτηριακό χημειοεμβολισμό του ΗΚΚ.^{86,87} Η χειρουργική εκτομή γίνεται 2-4 εβδομάδες μετά από τον εμβολισμό, μόνον εφόσον παρατηρηθεί βαθμός αναγέννησης του ήπατος.⁸⁸⁻⁹¹ Η εκτομή σε κίρρωτικό ασθενή προϋποθέτει ικανοποιητική ηπατική λειτουργία. Σε ασθενείς σταδίου C δεν διενεργείται εκτομή ηπατικού παρεγχύματος. Η εκτίμηση της ηπατικής λειτουργίας μπορεί να επιχειρηθεί με την κάθαρση του πράσινου της ινδοκυανίνης. Η επάρκεια της ηπατικής λειτουργίας στην καθημερινή πράξη εκτιμάται με την απουσία ικτέρου και σοβαρής πυλαίας υπέρτασης, όπως μετράται με την πίεση ενσφήνωσης των ηπατικών φλεβών και την ανεύρεση πυλαίου συστηματικής διαφοράς

Πίνακας 3. Κατάταξη των κίρρωτικών ασθενών με βάση τα προγνωστικά κριτήρια κατά Child-Turcotte-Pugh (από Fausto,⁸⁴ τροποποιημένο).

Κριτήρια	Βαθμολογία		
Ασκίτης	-	±	+
Εγκεφαλοπάθεια	-	I-II	III-IV
Χολερυθρίνη mg/dL (σε PBC)	1-2 1-4	2-3 4-10	>3 >10
Λευκωματίνη g/L	>35	28-35	<28
Παράταση χρόνου Quick σε sec	<4	4-6	>6
Βαθμοί	1	2	3
Στάδιο (βαθμοί)	A: 5-6	B: 7-9	C: >10

<10 mmHg. Η παρουσία σπληνομεγαλίας, θρομβοπενίας ή και κίρσων οισοφάγου στην ενδοσκόπηση υποδηλώνει την παρουσία πυλαίας υπέρτασης και αποτελεί αντένδειξη μερικής ηπατεκτομής.⁹² Γενικά, το 20-30% των ΗΚΚ μπορεί να αντιμετωπιστούν χειρουργικά με εκτομή⁹³ (πίν. 4). Τα καλύτερα αποτελέσματα δίνουν ΗΚΚ με <3 όγκους, διαμέτρου <3 cm, συνολικής διαμέτρου <5 cm. Οι μεγαλύτεροι όγκοι έχουν δυσμενέστερο αποτέλεσμα. Η προεγχειρητική σταδιοποίηση του ΗΚΚ είναι πολύ σημαντική.^{94,95} Όμως, ο προεγχειρητικός έλεγχος δεν παρουσιάζει καλή ευαισθησία (44%), με αποτέλεσμα να παρουσιάζονται πολλά ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα.⁹⁶ Στο 15-30% των περιπτώσεων τουλάχιστον το μέγεθος του όγκου υπολογίζεται μικρότερο με τον απεικονιστικό έλεγχο σε σχέση με το παθολογοανατομικό υλικό και σε άλλες τόσες μεγαλύτερο.^{97,98} Σημαντικοί παράγοντες επιβίωσης προεγχειρητικά είναι η εκτίμηση της θρέψης του ασθενούς και η απουσία άλλων σημαντικών προβλημάτων υγείας (π.χ. στεφανιαία νόσος, σακχαρώδης διαβήτης κ.λπ.). Η χειρουργική εκτομή παρουσιάζει μεγάλα ποσοστά (50%) υποτροπής, συνήθως σε άλλη θέση από την παλαιότερη βλάβη.⁹⁹ Το γεγονός αποδίδεται στην παρουσία πολλών δυσπλαστικών και δυνητικά νεοπλασματικών βλαβών (πολυεστιακή ανάπτυξη του ΗΚΚ) στο κίρρωτικό ήπαρ ή σε ενδοηπατική διασπορά πριν από την επέμβαση.

Πίνακας 4. Αλγόριθμος χειρουργικής αντιμετώπισης ηπατοκυτταρικού καρκίνου (ΗΚΚ). Σε κίρρωση σταδίου B ή C κατά Child-Pugh και σε παρουσία πυλαίας υπέρτασης δεν συνιστάται εκτομή (από Fausto,⁸⁴ τροποποιημένο).



7. ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΕΚΤΟΜΗΣ ΜΕ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ

Η απάντηση στο ερώτημα μεταμόσχευση ή μερική εκτομή στην αντιμετώπιση του ΗΚΚ δεν είναι εύκολη, αφού δεν υπάρχουν προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες σύγκρισης των δύο μεθόδων.¹⁰⁰⁻¹⁰²

Για τη μεταμόσχευση απαιτείται αναμονή, ενώ, αντίθετα, η χειρουργική εκτομή μπορεί να γίνει άμεσα. Τα ποσοστά επιβίωσης μετά από μεταμόσχευση μειώνονται ανάλογα με το χρόνο αναμονής για ανεύρεση μοσχεύματος. Η επιβίωση είναι καλύτερη μετά από εκτομή σε σχέση με τη μεταμόσχευση για όσους περιμένουν να υποβληθούν σε μεταμόσχευση >12 μήνες. Κατά τους περισσότερους συγγραφείς,¹⁰³ η μεταμόσχευση ήπατος υπερέχει σε ασθενείς με κίρρωση του ήπατος και με μικρούς σε μέγεθος και λίγους σε αριθμό όγκους.^{104,105} Ο ΗΚΚ με διάμετρο <3 cm έχει μικρή πιθανότητα να γίνει ανεγχειρήτος κατά την αναμονή.^{75,106} Η εγχειρητική θνητότητα (τις πρώτες 30 ημέρες μετεγχειρητικά) είναι <5% λόγω μερικής ηπατεκτομής και <10% σε μεταμόσχευση.¹⁰² Όμως, η πενταετής συχνότητα υποτροπών του ΗΚΚ ανέρχεται σε 55% για τη μερική εκτομή και σε 20% για τη μεταμόσχευση. Σε άλλη μελέτη, η 5ετής επιβίωση με εκτομή βρέθηκε 26% και με μεταμόσχευση 69%.¹⁰⁷ Το 86% των θανάτων μετά από μερική ηπατεκτομή οφείλεται σε υποτροπή του ΗΚΚ, ενώ έως το 42% των θανάτων μετά από μεταμόσχευση οφείλεται σε υποτροπή της υποκείμενης χρονίας ιογενούς λοίμωξης (παλαιότερα ηπατίτιδα Β, ενώ τα τελευταία χρόνια ηπατίτιδα C) σε έδαφος χρήσης ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων.

Η προσέγγιση της θεραπείας εξαρτάται σημαντικά από την εμπειρία του κέντρου, την παρουσία έμπειρων χειρουργών ήπατος και τη δυνατότητα διενέργειας μεταμόσχευσης (επάρκεια μοσχευμάτων). Σε χώρες όπου δεν διενεργείται μεταμόσχευση (π.χ. Άπω Ανατολή), για θρησκευτικούς και οικονομικούς λόγους, η διάγνωση του ΗΚΚ σε πρώιμο στάδιο με προληπτικό έλεγχο επιτρέπει τη χειρουργική εκτομή του. Στις Δυτικές χώρες, όπου δεν είναι εκτεταμένη η έγκαιρη διάγνωση του ΗΚΚ, η εφαρμογή της χειρουργικής εκτομής είναι περιορισμένη (5%). Γενικά, για τη διενέργεια μεταμόσχευσης θα πρέπει ο όγκος να μην είναι χειρουργικά εξαιρέσιμος ή ο ασθενής να έχει σημαντική ηπατική ανεπάρκεια, που καθιστά αδύνατη την εκτομή του ΗΚΚ.

Σε ασθενείς με ΗΚΚ χωρίς κίρρωση (αποτελούν το 5% στη Δύση και μέχρι το 40% στην Ασία) η μερική ηπατεκτομή είναι προτιμότερη, εκτός αν η εντόπιση του όγκου τον καθιστά μη εξαιρέσιμο, οπότε η μεταμόσχευση έχει θέση. Σε μελέτη 126 ασθενών χωρίς κίρρωση, που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση ήπατος λόγω ΗΚΚ και οι οποίοι ανα-

φέρονται σε 16 δημοσιεύσεις τα τελευταία 35 χρόνια, το 75% των υποτροπών παρουσιάστηκε τα πρώτα 2 χρόνια και η 5ετής επιβίωση ήταν 39,4% και 11,2%, αντίστοιχα, για τον ινοπεταλοειδή και τον κλασικό ΗΚΚ.¹⁰⁸ Πάντως, οι περισσότερες από τις περιπτώσεις αυτές αφορούσαν σε προχωρημένους μεγάλους όγκους.

8. ΕΚΤΟΜΗ ΠΡΙΝ ΑΠΟ ΤΗ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ

Για τον περιορισμό της αναμονής για ανεύρεση μοσχεύματος έχει προταθεί η εκτομή του όγκου και αναμονή για μεταμόσχευση μέχρι την υποτροπή ή την επιδείνωση της ηπατικής λειτουργίας.¹⁰⁹⁻¹¹² Μερικοί ασθενείς μπορεί να μην υποτροπιάσουν ποτέ¹¹³ και άλλοι μπορεί να βοηθηθούν όσον αφορά στην υποκείμενη νόσο τους με τη χορήγηση αιτιολογικής θεραπείας (αντι-ιική αγωγή, διακοπή οινόπνεύματος κ.λπ.).¹¹⁴ Επιπλέον, οι σύγχρονες χειρουργικές τεχνικές μειώνουν (αλλά δεν μηδενίζουν) τα παλαιότερα προβλήματα από την προηγούμενη χειρουργική επέμβαση. Όμως, οι περισσότεροι ασθενείς θα υποτροπιάσουν ή θα επιδεινωθεί η κίρρωσή τους και θα μεταμοσχευτούν με νοσηρότητα ή και θνητότητα, κόστος και μέγεθος ΗΚΚ αυξημένα και συνεπώς με μικρότερα ποσοστά ίασης.^{115,116} Σε περιπτώσεις όπου η αναμονή για μεταμόσχευση δεν υπερβαίνει τους 6-12 μήνες¹¹⁷ η μεταμόσχευση ήπατος προτιμάται, ενώ όταν υπερβαίνει τους 18 μήνες μπορεί να επιχειρηθεί η εκτομή, επιφυλάσσοντας τη μεταμόσχευση για αντιμετώπιση πιθανής υποτροπής ή επιδείνωσης της ηπατικής λειτουργίας.^{118,119}

9. ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΗΠΑΤΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟ ΚΑΤΑ ΠΡΟΤΕΡΙΑΙΟΤΗΤΑ

Προγνωστικοί παράγοντες για εξαίρεση από τη λίστα ασθενών με ΗΚΚ βρέθηκαν η ηλικία, το μέγεθος του ΗΚΚ, ο δείκτης MELD (βαθμολογία τελικού σταδίου ηπατικής νόσου –model for end-stage liver disease– με βάση τη χολερυθρίνη, την κρεατινίνη και το χρόνο προθρομβίνης) και οι τιμές της α₁-εμβρυϊκής πρωτεΐνης.¹²⁰ Με βαθμολογία MELD <8, δεν παρατηρείται μετεγχειρητική (30 ημέρες) θνητότητα σε κίρρωτικούς ασθενείς που υποβάλλονται σε εκτομή του ΗΚΚ, ενώ αν η διάμετρος του όγκου είναι <5 cm, η 5ετής επιβίωση ανέρχεται σε 80%.¹²¹ Με βαθμολογία <10 μπορεί να βοηθήσουν οι περιοχικές θεραπείες. Οι ασθενείς με ΗΚΚ στις ΗΠΑ μεταμοσχεύονται με βάση το σύστημα MELD, αλλά πριμοδοτούνται με μονάδες, με βάση το μέγεθος και τον αριθμό των όζων, για να συσχετιστεί η βαθμολογία τους καλύτερα με την αναμενόμενη μετά από τη μεταμόσχευση επιβίωσή τους.¹²²⁻¹²⁴ Η μεταμόσχευση

ασθενών με ΗΚΚ, κατά προτεραιότητα, μειώνει τα ποσοστά απόσυρσης από τη λίστα κατά την πολύμηνη αναμονή για ανεύρεση μοσχεύματος.¹²⁵ Έτσι, όταν πληρούνται τα κριτήρια του Μιλάνου, λαμβάνουν 22 μονάδες, οι οποίες αυξάνονται για κάθε τρίμηνο αναμονής.^{126,127} Όμως, το 1/5 όσων μεταμοσχεύθηκαν με βάση αυτό το σύστημα της επιλογής των ασθενών δεν είχαν ΗΚΚ, ενώ συχνά οι ασθενείς με ΗΚΚ προτιμώνται έναντι εκείνων με κίρρωση, με τη δικαιολογία του επείγοντος.¹²⁸

10. ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΑΠΟ ΖΩΝΤΑ ΔΟΤΗ

Το πρόβλημα της αναμονής μέχρι την ανεύρεση μοσχεύματος έχει επιχειρηθεί και με τη χρήση μοσχεύματος από δότη με αμυλοειδωση, χρόνια ιογενή λοίμωξη χωρίς ιστολογικές βλάβες και από ζώντα δότη.¹²⁹ Η μεταμόσχευση από ζώντα δότη είναι πολύ ελκυστική, αφού αντιμετωπίζει το πρόβλημα της αναμονής και της έλλειψης μοσχευμάτων. Επιπλέον, ο ασθενής βρίσκεται σε πιο πρώιμο στάδιο της νόσου γιατί δεν περιμένει στη λίστα αναμονής και το μόσχευμα (35–40% του ήπατος) προέρχεται από υγιή δότη και είναι καλύτερης ποιότητας και εν δυνάμει λειτουργικότητας.¹³⁰ Μετά από την πρώτη επιτυχή προσπάθεια,¹³¹ έγιναν >3.000 μεταμοσχεύσεις. Ο τρόπος αυτός μεταμόσχευσης ήπατος είναι πολύ διαδεδομένος στην Ιαπωνία,¹³² ενώ μόνο το 5% των μεταμοσχεύσεων ήπατος για ΗΚΚ στις ΗΠΑ διενεργούνται από ζώντα δότη.^{133–136} Τα αποτελέσματα, γενικά, είναι παρόμοια με τη χρήση πτωματικού μοσχεύματος, ενώ ισχύουν και στη μορφή αυτή οι περιορισμοί των κριτηρίων του Μιλάνου.^{137–139} Ωστόσο, η μεταμόσχευση από ζώντα δότη παρουσιάζει θνητότητα για τον υγιή δότη 0,2–0,5%.^{140–143} Επιπλέον, η νοσηρότητα είναι σημαντική (15–30%), στο 12–14,5% (Ιαπωνία και ΗΠΑ, αντίστοιχα) εμφανίζεται σημαντική μετεγχειρητική επιπλοκή και στο 1% απαιτείται επανάληψη της εγχείρησης για επιπλοκές του χοληφόρου συστήματος, αποφρακτικό ειλέο, αιμορραγία ή σήψη.^{144,145} Σε μεταμόσχευση του δεξιού λοβού του ήπατος (είναι η συνηθέστερη) παρουσιάζεται σχετικά μεγαλύτερη νοσηρότητα και παράταση της παραμονής στο νοσοκομείο. Η βελτίωση των χειρουργικών τεχνικών μπορεί να μειώσει τη νοσηρότητα των δοτών, αλλά η πιθανότητα κακής εξέλιξης στη μετεγχειρητική περίοδο δεν μπορεί να αποκλειστεί.¹⁴⁶ Έτσι, τα αποτελέσματα μπορεί να γίνουν χειρότερα απ' ό,τι με τη χρήση πτωματικού μοσχεύματος.^{147,148} Η μεταμόσχευση από ζώντα δότη σε ασθενείς με μεγαλύτερο ΗΚΚ από το μέγεθος των κριτηρίων του Μιλάνου έδωσε σχετικά καλά αποτελέσματα (3ετής επιβίωση 50%),¹⁴⁹ πιθανόν λόγω της άμεσης διενέργειάς της, και ίσως αυτή να είναι η κύρια ένδειξή της.¹⁵⁰ Επιπλέον, μπορεί να μεταμοσχευθούν και άτομα με ΗΚΚ κακής βιολογικής συμπεριφοράς, που δεν

θα ελάμβαναν άμεσα πτωματικό μόσχευμα. Γενικά, παραμένει ως λύση για επιλεγμένες περιπτώσεις, αφού οι δότες είναι περιορισμένοι λόγω ασυμβατότητας ομάδων αίματος, ιατρικών αντενδείξεων και ψυχοκοινωνικών θεμάτων.

Έχει υπολογιστεί ότι, εάν συνυπολογιστούν η απόσυρση από τη λίστα αναμονής (4% το μήνα), η αναμενόμενη επιβίωση (70% στα 5 χρόνια) και η θνητότητα του δότη (0,3–0,5%), η μεταμόσχευση από ζώντα δότη είναι χρήσιμη εάν η αναμονή για πτωματικό μόσχευμα υπερβαίνει τους 7 μήνες.¹⁵¹

11. ΘΕΡΑΠΕΙΑ «ΩΣ ΓΕΦΥΡΑ» ΠΡΟΣ ΤΗ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ

Ο περιορισμένος αριθμός μοσχευμάτων κατέστησε αναγκαία τη δοκιμή διαφόρων θεραπευτικών προσεγγίσεων ως γέφυρα προς τη μεταμόσχευση μέχρι την ανεύρεση του κατάλληλου δότη, για να προληφθεί η εξέλιξη του όγκου με αγγειακή διήθηση ή και εξωηπατικές μεταστάσεις. Τα αποτελέσματα της χειρουργικής εκτομής αναφέρθηκαν παραπάνω.

Η χρήση χημειοεμβολισμού, έγχυσης αλκοόλης ή θερμοκαυτηρίασης με ραδιοκύματα πριν από τη μεταμόσχευση θεωρητικά θα μπορούσε να βελτιώσει την επιβίωση μέσω του ελέγχου ανάπτυξης του ΗΚΚ κατά την περίοδο αναμονής για τη μεταμόσχευση, που είναι στα περισσότερα κέντρα αρκετά μεγάλη (6 και πλέον μήνες).¹⁵² Οι στόχοι περιλαμβάνουν τη μείωση του μεγέθους του όγκου για να περιληφθεί στα κριτήρια μεταμόσχευσης, τη μη αύξηση του ΗΚΚ όσο αναμένεται η μεταμόσχευση και, πάνω απ' όλα, τη βελτίωση της μετεγχειρητικής περιόδου χωρίς νόσο και της επιβίωσης.^{153,154} Οι στόχοι αυτοί δεν επιτυγχάνονται πάντοτε.¹⁵⁵

Ο εμβολισμός με ή χωρίς περιοχική χημειοθεραπεία εφαρμόζεται σε κίρρωτικούς ασθενείς σταδίου Α κατά Child-Pugh, όταν δεν υπάρχει δυνατότητα μεταμόσχευσης ή χειρουργικής εκτομής (συνήθως σε βλάβες διαμέτρου <3 cm) ή για την αντιμετώπιση του πόνου ή της αιμορραγίας από ρήξη του ΗΚΚ.¹⁵⁶ Ο χημειοεμβολισμός δεν είναι δυνατός να εφαρμοστεί σε μη αντιρροπούμενους ασθενείς, γιατί μπορεί να προκαλέσει εκδήλωση οξείας ηπατικής ανεπάρκειας. Έχει επιχειρηθεί χημειοεμβολισμός μικρών και λίγων σε αριθμό όγκων πριν από τη μεταμόσχευση, επειδή αναστέλλει την ανάπτυξη του όγκου κατά την περίοδο αναμονής, μειώνει την αγγειοβρίθεια του όγκου και ελαττώνει τον κίνδυνο διαφυγής καρκινικών κυττάρων κατά τη διάρκεια της μεταμόσχευσης. Ο χημειοεμβολισμός είναι συνήθως καλώς ανεκτός και συνοδεύεται από πολύ καλά αποτελέσματα σε επιλεγμένους (κλασικά

κριτήρια του Μιλάνου) ασθενείς (διετής, ελεύθερη νόσου επιβίωση, 84%).¹⁵⁷⁻¹⁶⁷ Σε άλλες μελέτες, ο προεγχειρητικός χημειοεμβολισμός δημιουργεί μεν αξιοσημείωτη (αλλά συνήθως μερική) νέκρωση του όγκου, αλλά δεν βρέθηκε σε μετα-ανάλυση να ωφελεί όσον αφορά στην επιβίωση σε σύγκριση με τους ιστορικούς ασθενείς, ενώ μπορεί να δημιουργεί αυξημένο κίνδυνο άμεσων μετεγχειρητικών φλεγμονωδών επιπλοκών (π.χ. πνευμονία).¹⁶⁸ Δεν υπάρχουν προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες που να θέτουν με σαφήνεια τη θέση του εμβολισμού με ή χωρίς περιοχική χημειοθεραπεία.

Η καταστροφή του όγκου (ablation) επιχειρείται και με την περιοχική έγχυση αλκοόλης^{169,170} ή την καυτηρίαση με ραδιοσυχνότητες (radiofrequencies).^{171,172} Τα αποτελέσματα σε ΗΚΚ διαμέτρου <4 cm είναι όμοια με αυτά της χειρουργικής εκτομής.¹⁷³ Η έγχυση αλκοόλης¹⁷⁴⁻¹⁷⁶ ή η καυτηρίαση¹⁷⁷⁻¹⁸¹ μπορεί να βοηθούν παροδικά στην αντιμετώπιση του ΗΚΚ εν αναμονή μοσχεύματος, αλλά η επιβίωση δεν βελτιώνεται.¹⁸² Επιπλέον, με την εφαρμογή των περιοχικών θεραπειών ο θεωρητικός κίνδυνος είναι ο ενοφθαλμισμός καρκινικών κυττάρων, όπως συμβαίνει σπάνια και με τη διαδερμική βιοψία του ήπατος. Ο κίνδυνος αυτός είναι μεγαλύτερος σε μη διαφοροποιημένους όγκους και σε περιφερικά ευρισκόμενους.^{183,184} Όμως, ο κίνδυνος αυτός δεν είναι αποδεδειγμένος και η μέθοδος αξίζει να μελετηθεί εντός πρωτοκόλλου.¹⁸⁵

Ο συνδυασμός χημειοεμβολισμού και διαδερμικής έγχυσης αλκοόλης πριν από τη μεταμόσχευση (multimodal treatment) δημιουργεί νέκρωση του όγκου και συνοδεύεται από βελτιωμένη ελεύθερη νόσου επιβίωση.¹⁸⁶

12. ΥΠΟΤΡΟΠΗ ΤΗΣ ΧΡΟΝΙΑΣ ΙΟΓΕΝΟΥΣ ΛΟΙΜΩΞΗΣ ΣΤΟ ΜΟΣΧΕΥΜΑ

Η υποτροπή της χρόνιας ιογενούς λοίμωξης στο μόσχευμα μπορεί να οδηγήσει σε ταχεία ανάπτυξη κίρρωσης, που επηρεάζει τη λειτουργία του μοσχεύματος και την επιβίωση του ασθενούς.¹⁸⁷ Έτσι, η αντίληψη ότι με τη μεταμόσχευση αντιμετωπίζεται ο ΗΚΚ και η υποκείμενη κίρρωση του ήπατος δεν ισχύει πάντοτε, όπως συμβαίνει στη συνήθη περίπτωση της λοίμωξης με τον ΗCV. Η υποτροπή της ηπατίτιδας C επηρεάζει τα μακροχρόνια αποτελέσματα της μεταμόσχευσης.¹⁸⁸⁻¹⁹¹ Ακόμη και σε όσους μπορούν να λάβουν αγωγή με ιντερφερόνη και ριμπαβιρίνη, τα αποτελέσματα είναι χειρότερα σε σχέση με εκείνους που λαμβάνουν θεραπεία πριν από τη μεταμόσχευση.¹⁹² Το πρόβλημα με την υποτροπή της ηπατίτιδας B μπορεί να αντιμετωπιστεί με τη χορήγηση νουκλεοσιδικών/νουκλεοτιδικών παραγώγων και αντι-HBs σφαιρίνης.¹⁹³

13. ΣΥΝΟΔΟΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Ο κίνδυνος διασποράς καρκινικών κυττάρων στην επέμβαση της μεταμόσχευσης ευνοεί θεωρητικά την υποτροπή του όγκου και συνεπώς ενισχύει την ιδέα της συνοδού χημειοθεραπείας μετά από τη μετεγχειρητική περίοδο.¹⁹⁴ Πράγματι, ο χρόνος διπλασιασμού του όγκου είναι πολύ μικρότερος μετά από τη μεταμόσχευση σε σχέση με τον ΗΚΚ χωρίς θεραπευτική παρέμβαση (40 έναντι 270 ημερών).¹⁹⁵ Σε μη τυχαιοποιημένες μελέτες, η συνοδός χημειοθεραπεία φάνηκε να βοηθά.¹⁹⁶⁻²⁰² Όμως, στη μοναδική τυχαιοποιημένη μελέτη με χορήγηση δοξορουβικίνης η μετεγχειρητική χημειοθεραπεία δεν ωφέλησε,²⁰³ ενώ φαίνεται να ευνοεί την υποτροπή της χρόνιας ιογενούς λοίμωξης, όταν αυτή υπάρχει.²⁰⁴ Η χρήση αναστολέων της τυροσινικής κινάσης ίσως αποδειχθεί στο μέλλον βοηθητική. Η χρήση ραδιοσημασμένου μονοκλωνικού αντισώματος (Licartin) ενδέχεται να δώσει καλά αποτελέσματα, όταν μελετηθεί επαρκώς.²⁰⁵ Η χορήγηση σωματοστατίνης ή οκτρεοτιδίου δεν βοηθά.²⁰⁶

14. ΦΑΡΜΑΚΑ ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΟΛΗΣ

Για τη μείωση του κινδύνου υποτροπής, η χορηγούμενη ανοσοκατασταλτική αγωγή για την πρόληψη της απόρριψης του μοσχεύματος μειώνεται κατά το μέγιστο δυνατό. Η χρήση του sirolimus ίσως να υπερέχει, αφού το φάρμακο παρουσιάζει επιπρόσθετα και αντιογκογόνο δράση.²⁰⁷⁻²¹¹

15. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Στους μη κίρρωτικούς ασθενείς με ΗΚΚ και σε όσους κίρρωτικούς έχουν καλή ηπατική λειτουργία η χειρουργική εκτομή παραμένει η θεραπεία εκλογής. Η μεταμόσχευση του ήπατος είναι θεωρητικά η θεραπευτική αντιμετώπιση εκλογής του ΗΚΚ σε καλά επιλεγμένους ασθενείς, με σκοπό την ίαση. Σε αυτούς τους ασθενείς, τα αποτελέσματα είναι ανάλογα της μεταμόσχευσης λόγω μη νεοπλασματικής ηπατικής νόσου. Οι τυχαίως ανευρισκόμενοι ΗΚΚ σε μεταμόσχευση λόγω επιπλοκών της κίρρωσης του ήπατος έχουν την καλύτερη πρόγνωση. Σύμφωνα με τα σύγχρονα δεδομένα, ευνοϊκά αποτελέσματα από πλευράς υποτροπής και επιβίωσης επιτυγχάνονται στους κίρρωτικούς ασθενείς με <3 όγκους (ΗΚΚ), διαμέτρου <3 cm, συνολικής διαμέτρου <5 cm, χωρίς αγγειακή διήθηση και χωρίς λεμφαδενικές ή άλλες μεταστάσεις. Ακόμη, η μεταμόσχευση έχει θέση σε ασθενείς χωρίς κίρρωση με μη εξαιρέσιμους λόγω θέσης ΗΚΚ. Κατά την αναμονή για ανεύρεση μοσχεύματος, πρέπει να εκτιμάται ανά τρίμηνο εάν ο ΗΚΚ παραμένει στα επιτρεπτά όρια. Σε κέντρα όπου η αναμονή για ανεύ-

ρηση μοσχεύματος υπερβαίνει τους 6–12 μήνες, η λήψη μοσχεύματος από ζώντα δότη αποτελεί αποδεκτή λύση. Σε πολλά κέντρα εφαρμόζεται περιοχική θεραπεία με ραδιοσυχνότητες ή με εμβολισμό με σκοπό την καθυστέρηση της αύξησης του μεγέθους του ΗΚΚ κατά το χρόνο

της αναμονής για ανεύρεση μοσχεύματος. Επίσης, ίσως μελλοντικά να βοηθήσει στη μείωση της αναμονής η χρήση πτωματικού μοσχεύματος για 2 λήπτες, αφού το 40% του φυσιολογικού ήπατος αρκεί για τον καθέναν.⁸⁴

ABSTRACT

Liver transplantation for hepatocellular carcinoma

S.P. DOURAKIS

2nd Department of Medicine, Medical School, University of Athens, "Hippokration" General Hospital, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2009, 26(1):7–22

Effective treatment for hepatocellular carcinoma (HCC) includes liver resection and liver transplantation. Partial hepatectomy is the therapy of choice in patients with HCC and non-cirrhotic liver. Selection strategies for liver transplantation have evolved based on the size and number of tumors, which are surrogates for vascular invasion. For most cirrhotic patients who fulfill the Milan criteria (1 nodule <5 cm in diameter or 2–3 nodules, all <3 cm, without macroscopic vascular invasion), liver transplantation is the ultimate treatment option. These criteria provide excellent survival rates of over 70% at 5 years with a recurrence rate of approximately 10%. Liver transplantation restores liver function and ensures the removal of all hepatic foci of tumor and the tissue with a high oncogenic potential for early tumor recurrence. Patients who meet the above criteria should be transplanted within 6 months. Because of the present lack of available organs, living-donor liver transplantation is an alternative for avoiding the long pretransplantation waiting time. Locoregional ablating techniques, such as percutaneous ethanol injections and radiofrequency or chemoembolization are used to downstage or to control local tumor growth, to ensure that patients continue to fulfill the Milan criteria for transplantation. In conclusion, liver transplantation should be regarded as the treatment of choice for selected patients with HCC who are not candidates for surgical resection and in whom malignancy is confined to the liver.

Key words: Chemoembolization, Hepatocellular carcinoma, Liver transplantation, Radiofrequency ablation

Βιβλιογραφία

- ZAMAN SN, MELIA WM, JOHNSON RD, PORTMANN BC, JOHNSON PJ, WILLIAMS R. Risk factors in development of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Prospective study of 613 patients. *Lancet* 1985, i:1357–1360
- LLOVET JM, BRUIX J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003, 37:429–442
- ABOU-ALFA GK, SCHWARTZ L, RICCI S, AMADORI D, SANTORO A, FIGER A ET AL. Phase II study of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2006, 24:4293–4300
- OMATA M, TATEISHI R, YOSHIDA H, SHIINA S. Treatment of hepatocellular carcinoma by percutaneous tumor ablation methods: Ethanol injection therapy and radiofrequency ablation. *Gastroenterology* 2004, 127(Suppl 1):S159–S166
- EBARA M, OKABE S, KITA K, SUGIURA N, FUKUDA H, YOSHIKAWA M ET AL. Percutaneous ethanol injection for small hepatocellular carcinoma: Therapeutic efficacy based on 20-year observation. *J Hepatol* 2005, 43:458–464
- SUTHERLAND LM, WILLIAMS JA, PADBURY RT, GOTLEY DC, STOKES B, MADDERN GJ. Radiofrequency ablation of liver tumors: A systematic review. *Arch Surg* 2006, 141:181–190
- LOPEZ P, VILLANUEVA A, LLOVET JM. Updated systematic review of randomized controlled trials in hepatocellular carcinoma, 2002–2005. *Aliment Pharmacol Ther* 2006, 23:1535–1547
- LLOVET JM, BURROUGHS A, BRUIX J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2003, 362:1907–1917
- BRUIX J, SHERMAN M. Practice guidelines committee, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005, 42:1208–1236
- EL-SERAG HB. Epidemiology of hepatocellular carcinoma in USA. *Hepatol Res* 2007, 37(Suppl 2):S88–S94
- EL-SERAG HB, SIEGEL AB, DAVILA JA, SHAID VH, CAYTON-WOODY M, McBRIDE R ET AL. Treatment and outcomes of treating of hepatocellular carcinoma among Medicare recipients in the United States: A population-based study. *J Hepatol* 2006, 44:158–166
- BRUIX J, SHERMAN M. Management of hepatocellular carcinoma

- ma. *Hepatology* 2005, 42:1208–1236
13. NEUHAUS P, JONAS S, BECHSTEIN WO, WEX C, KLING N, SETTMACHER U ET AL. Transplantation for hepatocellular carcinoma. *Transplant Proc* 1999, 31:469–471
 14. STARZL TE, MARCHIORO TL, VONKAULLA KN, HERMANN G, BRITAIN RS, WADDELL WR ET AL. Homotransplantation of the liver in humans. *Surg Gynecol Obstet* 1963, 117:659–676
 15. PICHLMAYR R. Is there a place for liver grafting in malignancy? *Transplant Proc* 1988, 20(Suppl):82–84
 16. IWATSUKI S, GORDON RD, SHAW BW Jr, STARZL TE. The role of liver transplantation in cancer therapy. *Ann Surg* 1985, 202:401–407
 17. O'GRADY JR, POLSON RJ, ROLLES K, CALNE RY, WILLIAMS R. Liver transplantation for malignant disease. Results in 93 consecutive patients. *Ann Surg* 1988, 207:373–379
 18. RINGE B, WITTEKIND C, BECHSTEIN WO, BUNZENDAHL H, PICHLMAYR R. The role of liver transplantation in hepatobiliary malignancy. A retrospective analysis of 95 patients with particular regards to tumor stage and recurrence. *Ann Surg* 1989, 209:88–93
 19. OLTHOFF KM, MILLIS JM, ROSOVE MH, GOLDSTEIN LI, RAMMING KP, BUSUTIL RW. Is liver transplantation justified for the treatment of hepatic malignancies? *Arch Surg* 1990, 125:1261–1268
 20. PENN I. Hepatic transplantation for primary and metastatic cancers of the liver. *Surgery* 1991, 110:726–735
 21. SCHAFER DF, SORRELL MF. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 1999, 353:1253–1257
 22. RINGE B, PICHLMAYR R, WITTEKIND C, TUSCH G. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma: Experience with liver resection and transplantation in 198 patients. *World J Surg* 1991, 5:270–285
 23. OJOGHO ON, SO SK, KEEFFE EB, BERQUIST W, CONCEPCION W, GARCIA-KENNEDY R ET AL. Orthotopic liver transplantation for hepatocellular carcinoma. Factors affecting long-term patient survival. *Arch Surg* 1996, 131:935–939
 24. MOLMENTI EP, KLINTMALM GB. Liver transplantation in association with hepatocellular carcinoma: An update of the International Tumor Registry. *Liver Transpl* 2002, 8:736–748
 25. MARSH JW, DVORCHIK I, SUBOTIN M, BALAN V, RAKELA J, POPECHITELEV EP ET AL. The prediction of risk of recurrence and time to recurrence of hepatocellular carcinoma after orthotopic liver transplantation. A pilot study. *Hepatology* 1997, 26:444–450
 26. COLELLA G, RONDINARA GF, DE CARLIS L, SANSALONE CV, SLIM AO, ASENI P ET AL. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. Prognostic factors associated with long-term survival. *Transpl Int* 1996, 9(Suppl 1):S109–S111
 27. LOINAZ C, GÓMEZ R, GONZÁLEZ-PINTO I, JIMÉNEZ C, MANZANERA M, OCHANDO F ET AL. A decade of liver transplantation in primary liver tumors. *Transplant Proc* 1998, 30:3296–3297
 28. OTTO G, HEUSCHEN U, HOFMANN WJ, KRUMM G, HINZ U, HERFARTH C. Survival and recurrence after liver transplantation versus liver resection for hepatocellular carcinoma. A retrospective analysis. *Ann Surg* 1998, 227:424–432
 29. PICHLMAYR R, WEIMANN A, OLDHAFFER KJ, SCHLITT HJ, TUSCH G, RAAB R. Appraisal of transplantation for malignant tumors of the liver with special reference to early stage hepatocellular carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 1998, 24:60–67
 30. PHILOSOPHE B, GREIG PD, HEMMING AW, CATTRAL MS, WANLESS I, RASUL I ET AL. Surgical management of hepatocellular carcinoma: Resection or transplantation? *J Gastrointest Surg* 1998, 2:21–27
 31. ADAM R, CASTAING D, AZOULAY D, MAJNO P, SAMUEL D, BISMUTH H. Indications and results of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Ann Chir* 1998, 52:547–557
 32. PICHLMAYR R, WEIMANN A, RINGE B. Indications for liver transplantation in hepatobiliary malignancy. *Hepatology* 1994, 20:S33–S40
 33. LLOVET JM, BRUIX J, FUSTER J, CASTELLS A, GARCIA-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, 27:1572–1577
 34. BISMUTH H, CHICHE L, ADAM R, CASCAING D. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Liver resection or transplantation? *Transplant Proc* 1993, 25:1066–1067
 35. PLESSIER A, CODES L, CONSIGNY Y, SOMMACALE D, DONDERO F, CORTES A ET AL. Underscrimadon 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):S86–S90
 36. HSU HC, WU TT, WU MZ, SHEU JC, LEE CS, CHEN DS. Tumor invasiveness and prognosis in resected hepatocellular carcinoma. Clinical and pathogenetic implications. *Cancer* 1988, 6:2095–2099
 37. McPEAKE JR, O'GRADY JG, ZAMAN S, PORTMANN B, WIGHT DG, TAN KC ET AL. Liver transplantation for primary hepatocellular carcinoma: Tumor size and number determine outcome. *J Hepatol* 1993, 18:226–234
 38. BISMUTH H, CHICHE L, ADAM R, CASTAING D, DIAMOND T, DENNISON A. Liver resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients. *Ann Surg* 1993, 218:145–151
 39. 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, 334:693–699
 40. FIGUERAS J, JAURRIETA E, VALLS C, BENASCO C, RAFECAS A, XIOL X ET AL. Survival after liver transplantation in cirrhotic patients with and without hepatocellular carcinoma: A comparative study. *Hepatology* 1997, 25:1485–1489
 41. MIN AD, SAXENA R, THUNG SN, ATILLASOY EO, WOLF DC, SAUTER B ET AL. Outcome of hepatitis C patients with and without hepatocellular carcinoma undergoing liver transplantation. *Am J Gastroenterol* 1998, 93:2148–2153
 42. YOO HY, PATT CH, GESCHWIND JF, THULUVATH PJ. The outcome of liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma in the United States between 1988 and 2001: 5-year survival has improved significantly with time. *J Clin Oncol* 2003, 21:4329–4335
 43. WONG SN, REDDY KR, KEEFFE EB, HAN SH, GAGLIO PJ, PERRILLO RP ET AL. Comparison of clinical outcomes in chronic hepatitis B liver transplant candidates with and without hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2007, 13:334–342

44. HEMMING AW, CATTRAL MS, REED AI, VAN DER WERF WJ, GREIG PD, HOWARD RJ. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2001, 233: 652–659
45. 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, 33:1080–1086
46. DUFFY JP, VANDANIAN A, BENJAMIN E, WATSON M, FARMER DG, GHOBRIAL RM ET AL. Liver transplantation criteria for hepatocellular carcinoma should be expanded. A 22-year experience with 467 patients at UCLA. *Ann Surg* 2007, 246:502–511
47. PARFITT JR, MAROTTA P, ALGHAMDI M, WALL W, KHAKHAR A, SUSKING ET AL. Recurrent hepatocellular carcinoma after transplantation: Use of a pathological score on explanted livers to predict recurrence. *Liver Transpl* 2007, 13:543–551
48. LEUNG JY, ZHU AX, GORDON FD, PRATT DS, MITHOEFER A, GARRIGAN K ET AL. Liver transplantation outcomes for early-stage hepatocellular carcinoma: Results of a multicenter study. *Liver Transpl* 2004, 10:1343–1354
49. MARSH JW, DVORCHIK I, BONHAM CA, IWATSUKI S. Is the pathologic TNM staging system for patients with hepatoma predictive of outcome? *Cancer* 2000, 88:538–543
50. MARSH JW, DVORCHICK I. Liver organ allocation for hepatocellular carcinoma; are we sure? *Liver Transpl* 2003, 9:693–696
51. BRUIX J, FUSTER J, LLOVET JM. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Foucault pendulum versus evidence-based decision. *Liver Transpl* 2003, 9:700–702
52. 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, 235:533–539
53. NEUBERGER J. Developments in liver transplantation. *Gut* 2004, 53:759–768
54. 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 short waiting time. *Liver Transpl* 2006, 12:1716–1719
55. YAO FY, FERRELL L, BASS NM, WATSON JJ, BACCHETTI P, VENOOK A ET AL. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Expansion the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology* 2001, 33:1394–1403
56. FUNG J, MARSH W. The quandary over liver transplantation for hepatocellular carcinoma: The greater sin? *Liver Transpl* 2002, 8:775–777
57. 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, 8:765–774
58. SHETTY K, TIMMINS K, BRENSINGER C, FURTH EE, RATTAN S, SUN W ET AL. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma validation of present selection criteria in predicting outcome. *Liver Transpl* 2004, 10:911–918
59. MAZZAFERRO V. Results of liver transplantation: With or without Milan criteria? *Liver Transpl* 2007, 13:S44–S47
60. www.unos.org/policiesandbylaws/policies.asp?resources
61. 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, 100:2708–2716
62. WAYNE JD, LAUWERS GY, IKAI I, DOHERTY DA, BELGHITI J, YAMAO-KAY ET AL. Preoperative predictors of survival after resection of small hepatocellular carcinomas. *Ann Surg* 2002, 235:722–730
63. CILLO U, VITALE A, BASSANELLO M, BOCCAGNI P, BROLESE A, ZANUS G ET AL. Liver transplantation for the treatment of moderately or well-differentiated hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2004, 239:150–159
64. DURAND F, BELGHITI J, PARADIS V. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Role of biopsy. *Liver Transpl* 2007, 13:S17–S23
65. FURUKAWA H, SHIMAMURA T, SUZUKI T, TANIGUCHI M, YAMASHITA K, KAMIYAMA T ET AL. Living-donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2006, 13:393–397
66. IIZUKA N, OKA M, YAMADA-OKABE H, NISHIDA M, MAEDA Y, MORI N ET AL. Oligonucleotide microarray for prediction of early intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after curative resection. *Lancet* 2003, 361:923–929
67. MARSH JW, FINKELSTEIN SD, DEMETRIS AJ, SWALSKY PA, SASATOMI E, BANDOS A ET AL. Genotyping of hepatocellular carcinoma in liver transplant recipients adds predictive power for determining recurrence-free survival. *Liver Transpl* 2003, 9:664–671
68. MARSH JW, DVORCHIK I. Should we biopsy each liver mass suspicious for hepatocellular carcinoma before liver transplantation? – Yes. *J Hepatol* 2005, 143:558–562
69. EL-SERAG HB, RUDOLPH KL. Hepatocellular carcinoma: Epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology* 2007, 132:2557–2576
70. JUWEID ME, CHESON BD. Positron-emission tomography and assessment of cancer therapy. *N Engl J Med* 2006, 354:496–507
71. HERTLM, COSIMI AB. Liver transplantation for malignancy. *Oncologist* 2005, 10:269–281
72. WIESNER RH, FREEMAN RB, MULLIGAN DC. Liver transplantation for hepatocellular cancer: The impact of the MELD allocation policy. *Gastroenterology* 2004, 127:S261–S267
73. WEITZ J, D'ANGELICA M, JARNAGIN W, GONEN M, FONG Y, BLUMGART L ET AL. Selective use of diagnostic laparoscopy prior to planned hepatectomy for patients with hepatocellular carcinoma. *Surgery* 2004, 135:273–281
74. LLOVET JM, FUSRER J, BRUIX J. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: Resection versus transplantation. *Hepatology* 1999, 30:1434–1440
75. SARASIN FP, GIOSTRA E, MENRHA G, HADENGUE A. Partial hepatectomy or orthotopic liver transplantation for the treatment of resectable hepatocellular carcinoma? A cost-effectiveness perspective. *Hepatology* 1998, 28:436–442
76. LLOVET JM, SCHWARTZ M, MAZZAFERRO V. Resection and liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2005, 25:181–200

77. 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 drop-out from the waiting list. *Liver Transpl Surg* 2002, 8:873–883
78. KEEFFE EB. Summary of guidelines on organ allocation and patient listing for liver transplantation. *Liver Transpl* 1998, 4:S108–S1014
79. ROAYAIE S, HAIM MB, EMRE S, FISHBEIN TM, SHEINER PA, MILLER CM ET AL. Comparison of surgical outcomes for hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis B versus hepatitis C: A western experience. *Ann Surg Oncol* 2000, 7:764–770
80. MAJNO P, GIOSTRA E, MENTHA G. Management of hepatocellular carcinoma. On the waiting list before liver transplantation: Time for controlled trials. *Liver Transpl Surg* 2007, 13:S27–S35
81. BUELL JF, ROSEN S, YOSHIDA A, LABOW D, LIMSRIHAMRERN S, CRONIN DC ET AL. Hepatic resection: Effective treatment for primary and secondary tumors. *Surgery* 2000, 128:686–693
82. De CARLIS L, GIACOMONI A, PIROTTA V, LAUTERIO A, SLIM AO, SAMMARTINO C ET AL. Surgical treatment of hepatocellular cancer in the era of hepatic transplantation. *J Am Coll Surg* 2003, 196:887–897
83. PAWLIK TM, POON RT, ABDALLA EK, ZORZI D, IKAI I, CURLEY SA ET AL. Critical appraisal of the clinical and pathologic predictors of survival after resection of large hepatocellular carcinoma. *Arch Surg* 2005, 140:450–457
84. FAUSTO N, CAMPBELL JS, RIEHLE KJ. Liver regeneration. *Hepatology* 2006, 43(Suppl 1):S45–S53
85. McCORMACK L, PETROWSKY H, CLAVIEN PA. Surgical therapy of hepatocellular carcinoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005, 17:497–503
86. VAUTHEY JN, CHAOUI A, DO KA, BILIMORIA MM, FENSTERMACHER MJ, CHARNSANGAVEJ C ET AL. Standardized measurement of the future liver remnant prior to extended liver resection: Methodology and clinical associations. *Surgery* 2000, 127:512–519
87. CLAVIEN PA, PETROWSKY H, De OLIVEIRA ML, GRAF R. Strategies for safer liver surgery and partial liver transplantation. *N Engl J Med* 2007, 356:1545–1559
88. FARGES O, BELGHITI J, KIANMANESH R, REGIMBEAU JM, SANTORO R, VILGRAIN V ET AL. Portal vein embolization before right hepatectomy: Prospective clinical trial. *Ann Surg* 2003, 237:208–217
89. OGATA S, BELGHITI J, FARGES O, VARMA D, SIBERT A, VILGRAIN V. Sequential arterial and portal vein embolizations before right hepatectomy in patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 2006, 93:1091–1098
90. ABDALLA EK, HICKS ME, VAUTHEY JN. Portal vein embolization: Rationale, technique and future prospects. *Br J Surg* 2001, 88:165–175
91. KOKUDO N, MAKUUCHI M. Current role of portal vein embolization/hepatic artery chemoembolization. *Surg Clin North Am* 2004, 84:643–657
92. BRUIX J, CASTELLS A, BOSCH J, FEU F, FUSTER J, GARCIA-PAGAN JC ET AL. Surgical resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: Prognostic value of preoperative portal pressure. *Gastroenterology* 1996, 111:1018–1822
93. TSUZUKI T, SUGIOKA A, UEDA M, IIDA S, KANAI T, YOSHII H ET AL. Hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *Surgery* 1990, 107:511–520
94. THE CANCER OF THE LIVER ITALIAN PROGRAM (CLIP) INVESTIGATORS. A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: A retrospective study of 435 patients. *Hepatology* 1998, 28:751–755
95. LLOVET JM, BRU C, BRUIX J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: The BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999, 19:329–338
96. FREEMAN RB, MITHOEFER A, RUTHAZER R, NGUYEN K, SCHORE A, HARPER A ET AL. Optimizing staging for hepatocellular cancer before liver transplantation. *Liver Transpl Surg* 2006, 12:1504–1511
97. LIBBRECHT L, BIELEN D, VERSLYPE C, VANBECKEVOORT D, PIRENNE J, NEVENS F ET AL. Focal lesions in cirrhotic explant livers: Pathological evaluation and accuracy of pretransplantation imaging examinations. *Liver Transpl Surg* 2002, 8:749–761
98. 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, 38:1034–1042
99. KOIKE Y, SHIRATORI Y, SATO S, OBI S, TERATANI T, IMAMURA M ET AL. Risk factors for recurring hepatocellular carcinoma differ according to infected hepatitis virus – An analysis of 236 consecutive patients with a single lesion. *Hepatology* 2000, 32:1216–1223
100. LLOVET JM. Expanding HCC criteria for liver transplant: The urgent need for prospective robust data. *Liver Transpl Surg* 2006, 12:1741–1743
101. LOPEZ PM, VILLANUEVA A, LLOVET JM. Systematic review: Evidence-based management of hepatocellular carcinoma – an updated analysis of randomized controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2006, 23:1535–1547
102. KAIDO T. Characteristics and quality of randomized controlled trials in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Dig Dis Sci* 2007, 52:1108–1113
103. VAN THIEL DH, COLANTONI A, De MARIA N. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma? *Hepatogastroenterology* 1998, 45:1944–1949
104. IWATSUKI S, STARZL TE, SHEAHAN DG, YOKOYAMA I, DEMETRIS AJ, TODO S ET AL. Hepatic resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 1991, 214:221–228
105. BIGOURDAN JM, JAECK D, MEYER N, MEYER C, OUSSOULTZOGLOU E, BACHELLIER P ET AL. Small hepatocellular carcinoma in Child A cirrhotic patients: Hepatic resection versus transplantation. *Liver Transpl Surg* 2003, 9:513–520
106. CHENG SJ, FREEMAN RB, WONG JB. Predicting the probability of progression free survival in patients with small hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl Surg* 2002, 8:323–328
107. RINGE B, WEIMANN A, TUSCH G, PICHLMAYR R. Resection versus transplantation for malignancy of liver and bile duct. In: Wanebo HJ (ed) *Surgery for gastrointestinal cancer*. Lippincott-Raven, Philadelphia, 1997:513–524
108. HOUBEN KW, McCALL JL. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma in patients without underlying liver disease.

- A systematic review. *Liver Transpl* 1999, 5:91–95
109. POON RT, FAN ST, LO CM, LIU CL, LAM CM, YUEN WK ET AL. Long-term survival and pattern of recurrence after resection of small hepatocellular carcinoma in patients with preserved liver function: Implications for a strategy of salvage transplantation. *Ann Surg* 2002, 235:373–382
 110. BELGHITI J, CORTES A, ABDALLA EK, RÉGIMBEAU JM, PRAKASH K, DURAND F ET AL. Resection prior to liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2003, 238:885–892
 111. MAJNO PE, SARASIN FP, MENTHA G, HADENGUE A. Primary liver resection and salvage transplantation or primary liver transplantation in patients with single, small hepatocellular carcinoma and preserved liver function: An outcome-oriented decision analysis. *Hepatology* 2000, 31:899–906
 112. POON RT. Optimal initial treatment for early hepatocellular carcinoma in patients with preserved liver function: Transplantation or resection? *Ann Surg Oncol* 2006, 14:541–547
 113. SHAH SA, GREIG PD, GALLINGER S, CATTRAL MS, DIXON E, KIM RD ET AL. Factors associated with early recurrence after resection for hepatocellular carcinoma and outcomes. *J Am Coll Surg* 2006, 202:275–283
 114. CAMMA C, GIUNTA M, ANDREONE P, CRAXI A. Interferon and prevention of hepatocellular carcinoma in viral cirrhosis: An evidence-based approach. *J Hepatol* 2001, 34:593–602
 115. HU RH, HO MC, WU YM, YU SC, LEE PH. Feasibility of salvage liver transplantation for patients with recurrence hepatocellular carcinoma. *Clin Transpl* 2005, 19:175–180
 116. ADAM R, AZOULAY D, CASTAING D, ESHKENAZY R, PASCAL G, HASHIZUME K ET AL. Liver resection as a bridge to transplantation for hepatocellular carcinoma on cirrhosis: A reasonable strategy? *Ann Surg* 2003, 238:508–518
 117. BACCARANI U, BENZONI E, ADANI C, AVELLINI C, LORENZIN D, SAINZ-BARRIGA M ET AL. Superiority of transplantation versus resection for the treatment of small hepatocellular carcinoma. *Transplant Proc* 2007, 39:1898–1900
 118. LLOVET JM, BRUIX J, GORES GJ. Surgical resection versus transplantation for early hepatocellular carcinoma: Clues for the best strategy. *Hepatology* 2000, 31:1019–1021
 119. KASSAHUN WT, FANGMANN J, HARMS J, HAUSS J, BARTELS M. Liver resection and transplantation in the management of hepatocellular carcinoma: A review. *Exp Clin Transplant* 2006, 4:549–558
 120. FREEMAN RB, EDWARDS EB, HARPER AM. Comparison of liver transplant waiting list removal rates among patients with chronic and malignant liver diseases. *Am J Transplant* 2006, 6:1416–1421
 121. KAMATH PS, KIM WR. The model for end stage liver disease (MELD). *Hepatology* 2007, 45:797–805
 122. FREEMAN RB, WIESNER RH, EDWARDS E, HARPER A, MERION R, WOLFE R ET AL. Results of the first year of the new liver allocation plan. *Liver Transpl Surg* 2004, 10:7–15
 123. 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 drop-out from the waiting list. *Liver Transpl Surg* 2002, 8:873–883
 124. YAO FY, BASS NM, NIKOLAI B, MERRIMAN R, DAVERN TJ, KERLAN R ET AL. A follow-up analysis of the pattern and predictors of drop-out from the waiting list for liver transplantation among patients with hepatocellular carcinoma: Implications for the current organ allocation policy. *Liver Transpl Surg* 2003, 9:684–692
 125. FREEMAN RB Jr, WIESNER RH, HARPER A, McDIARMID SV, LAKE J, EDWARDS E ET AL. The new liver allocation system: Moving toward evidence-based transplantation policy. *Liver Transpl Surg* 2002, 8:851–858
 126. ROAYAIE K, FENG S. Allocation policy for hepatocellular carcinoma in the MELD era: Room for improvement. *Liver Transpl Surg* 2007, 13:536–543
 127. FREEMAN RB, EDWARDS EB, HARPER AM. Waiting list removal rates among patients with chronic and malignant liver diseases. *Am J Gastroenterol* 2006, 6:1416–1421
 128. SHARMA P, BALAN V, HERNANDEZ JL, HARPER AM, EDWARDS EB, RODRIGUEZ-LUNA H ET AL. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: The MELD impact. *Liver Transpl Surg* 2004, 10:36–41
 129. SURMAN OS, HERTL M. Liver donation: Donor safety comes first. *Lancet* 2003, 362:674–675
 130. 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, 346:1074–1082
 131. STRONG RW, LYNCH SV, ONG TH, MATSUNAMI H, KOIDO Y, BALDERSON GA. Successful liver transplantation from a living donor to her son. *N Engl J Med* 1990, 322:1505–1507
 132. TODO S, FURUKAWA H, TODA M, JAPANESE LIVER TRANSPLANTATION STUDY GROUP. Extending indication: Role of living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl Surg* 2007, 13:548–554
 133. KAIHARA S, KIUCHI T, UEDA M, OIKE F, FUJIMOTO Y, OGAWA K ET AL. Living-donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Transplantation* 2003, 75:S37–S40
 134. MALAGO M, SOTIROPOULOS GC, NADALIN S, VALENTIN-GAMAZO C, PAUL A, LANG H ET AL. Living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma: A single-center preliminary report. *Liver Transpl Surg* 2006, 12:934–940
 135. FISHER RA, KULIK LM, FREISE CE, LOK AS, SHEARON TH, BROWN RS Jr ET AL. Hepatocellular carcinoma recurrence and death following living and deceased donor liver transplantation. *Am J Transplant* 2007, 7:1601–1608
 136. PATEL S, ORLOFF M, TSOUFAS G, KASHYAP R, JAIN A, BOZORGZADEH A ET AL. Living-donor liver transplantation in the United States: Identifying donors at risk for perioperative complications. *Am J Transplant* 2007, 7:2344–2349
 137. KAWASAKI S. Living-donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Hepato-gastroenterology* 2002, 49:53–55
 138. STEINMULLER T, PASCHER A, SAUER I, THERUVATH T, MÜLLER A, SETTMACHER U ET AL. Living-donation liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Time to drop the limitations? *Transplant Proc* 2002, 34:2263–2264
 139. TODO S, FURUKAWA H. Living donor liver transplantation for adult patients with hepatocellular carcinoma: Experience in Japan. *Ann Surg* 2004, 240:451–459
 140. SARASIN FP, MAJNO PE, LLOVET JM, BRUIX J, MENTHA G, HADENGUE A. Living donor liver transplantation for early hepato-

- cellular carcinoma: A life-expectancy and cost-effectiveness perspective. *Hepatology* 2001, 33:1073–1079
141. HWANG S, LEE SG, JOH JW, SUH KS, KIM DG. Liver transplantation for adult patients with hepatocellular carcinoma in Korea: Comparison between cadaveric donor and living donor liver transplantations. *Liver Transpl Surg* 2005, 11:1265–1272
 142. EL-METEINI M, FAYEZA A, FATHY M, ABDALAAL A, SAFAAN H, MOSTAFA I ET AL. Living related liver transplantation for hepatocellular carcinoma in Egypt. *Transplant Proc* 2005, 37:3141–3143
 143. LO CM, FAN ST, LIU CL, CHAN SC, WONG J. The role and limitation of living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl Surg* 2004, 10:440–447
 144. TANAKA K, YAMADA T. Living donor liver transplantation in Japan and Kyoto University: What can we learn? *J Hepatol* 2005, 42:25–28
 145. MIDDLETON PF, DUFFIELD M, LYNCH SV, PADBURY RT, HOUSE T, STANTON P ET AL. Living donor liver transplantation – adult donor outcomes: A systematic review. *Liver Transpl Surg* 2006, 12:24–30
 146. UMESHITA K, FUJIWARA K, KIYOSAWA K, MAKUUCHI M, SATOMI S, SUGIMACHI K ET AL. Operative morbidity of living liver donors in Japan. *Lancet* 2003, 362:687–690
 147. LEE KW, PARK JW, JOH JW, KIM SJ, CHOI SH, HEO JS ET AL. Can we expand the Milan criteria for hepatocellular carcinoma in living donor liver transplantation? *Transplant Proc* 2004, 36:2289–2290
 148. KULIK L, ABECASSIS M. Living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004, 127(Suppl 1):S277–S282
 149. GONDOLESI G, MUNOZ L, MATSUMORO C, FISHBEIN T, SHEINER R, EMRE S ET AL. Hepatocellular carcinoma: A prime indication for living donor liver transplantation. *J Gastrointest Surg* 2002, 6:102–107
 150. 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, 239:142–149
 151. CHENG SJ, PRATT DS, FREEMAN RB Jr, KAPLAN MM, WONG JB. Living-donor versus cadaveric liver transplantation for non-resectable small hepatocellular carcinoma and compensated cirrhosis: A decision analysis. *Transplantation* 2001, 72:861–868
 152. MAJNO PE, ADAM R, BISMUTH H, CASTAING D, ARICHE A, KRISAT 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
 153. PORRETT PM, PETERMAN H, ROSEN M, SONNAD S, SOULEN M, MARKMANN JF ET AL. Lack of benefit of pre-transplant loco-regional hepatic therapy for hepatocellular cancer in the current MELD era. *Liver Transpl Surg* 2006, 12:665–673
 154. LEE FT Jr. Treatment of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Locoregional therapies for bridging to liver transplant. *Liver Transpl Surg* 2007, 13:S24–S26
 155. YAO FY, HIROSE R, LA BERGE 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 Surg* 2005, 11:1505–1514
 156. PELLETIER G, DUCREUX M, GAY F, LUBOINSKI M, HAGÈGE H, DAO T ET AL. Treatment of unresectable hepatocellular carcinoma with lipiodol chemoembolization: A multicenter randomized trial. *J Hepatol* 1998, 29:129–134
 157. 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* 1995, 1:242–248
 158. MARTIN M, TARARA D, WU YM, UKAH F, FABREGA A, CORWIN C ET AL. Intrahepatic arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma and metastatic neuroendocrine tumors in the era of liver transplantation. *Am Surg* 1996, 62:724–732
 159. MALUF D, FISHER RA, MARONEY T, COTTERELL A, FULCHER A, TISNADO J ET AL. Non-resective ablation and liver transplantation in patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC): Safety and efficacy. *Am J Transplant* 2003, 3:312–317
 160. 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 Surg* 2003, 9:557–563
 161. 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, 192:687–690
 162. OLDHAFFER 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, 29:953–959
 163. ROUMILHAC D, SERGENT G, PRUVOT FR, TALBODEC N, GAMBLEZ L, ERNST O ET AL. Treatment of hepatocellular carcinoma. Pathologic results after chemoembolization and liver transplantation. *Transplant Proc* 1999, 31:416–417
 164. MAJNO PE, ADAM R, BISMUTH H, CASTAING D, ARICHE A, KRISAT 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
 165. DECAENST, 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 Surg* 2005, 11:767–775
 166. PÉREZ SABORIDO B, MENEU JC, MORENO E, GARCÍA I, MORENO A, FUNDORA Y. Is transarterial chemoembolization necessary before liver transplantation for hepatocellular carcinoma? *Am J Surg* 2005, 190:383–387
 167. SOTIROPOULOS G, MALAGO M, MOLMENTI E, PAUL A, NADALIN S, BROKALAKI EI ET AL. Efficacy of transarterial chemoembolization prior to liver transplantation for hepatocellular carcinoma as found in pathology. *Hepatogastroenterology* 2005, 62:329–332
 168. LESURTEL M, MÜLLHAUPT B, PESTALOZZI BC, PFAMMATTERT, CLA-

- VIEN PA. Transarterial chemoembolization as a bridge to liver transplantation for hepatocellular carcinoma: An evidence-based analysis. *Am J Transplant* 2006, 6:2644–2650
169. LIVRAGHI T, GIORGIO A, MARIN G, SALMI A, DE SIO I, BOLONDI L ET AL. Hepatocellular carcinoma and cirrhosis in 746 patients: Long-term results of percutaneous ethanol injection. *Radiology* 1995, 197:101–108
 170. VILANA R, BRUIX J, BRU C, AYUSO C, SOLÉ M, RODÉS J. Tumor size determines the efficacy of percutaneous ethanol injection for the treatment of small hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1992, 16:353–357
 171. GOLDBERG SN, GAZELLE GS, SOLBIATI L, LIVRAGHI T, TANABE KK, HAHN PF ET AL. Ablation of liver tumors using percutaneous RF therapy. *Am J Roentgenol* 1998, 170:1023–1028
 172. SATO M, WATANABE Y, UEDA S, ISEKI S, ABE Y, SATO N ET AL. Microwave coagulation therapy for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 1996, 110:1507–1514
 173. CASTELLS A, BRUIX J, BRU C, FUSTER J, VILANA R, NAVASA M ET AL. Treatment of small hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: A cohort study comparing surgical resection and percutaneous ethanol injection. *Hepatology* 1993, 18:1121–1126
 174. CASTROAGUDIN JF, DELGADO M, VILLANUEVA A, BUSTAMANTE M, MARTÍNEZ J, OTERO E ET AL. Safety of percutaneous ethanol injection as neoadjuvant therapy for hepatocellular carcinoma in waiting list liver transplant candidates. *Transplant Proc* 2005, 37:3871–3873
 175. 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 Surg* 2005, 11:1117–1126
 176. LLOVET J, 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* 2000, 50:123–128
 177. LU DS, 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, 41:1130–1137
 178. 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, 240:900–909
 179. JOHNSON EW, HOLCK PS, LEVY AE, YEH MM, YEUNG RS. The role of tumor ablation in bridging patients to liver transplantation. *Arch Surg* 2004, 139:825–830
 180. FISHER RA, MALUF D, COTTERELL AH, STRAVITZ T, WOLFE L, LUKETIC V ET AL. Non-resective ablation therapy for hepatocellular carcinoma: Effectiveness measured by intention-to-treat and drop-out from liver transplant waiting list. *Clin Transplant* 2004, 18:502–512
 181. FONTANA RJ, HAMIDULLAH H, NGHIEM H, GREENSON JK, HUSSAIN H, MARRERO J ET AL. Percutaneous radiofrequency thermal ablation of hepatocellular carcinoma: A safe and effective bridge to liver transplantation. *Liver Transpl Surg* 2002, 8:1165–1174
 182. Di BISCEGLIE AM. Pretransplant treatments for hepatocellular carcinoma: Do they improve outcomes? *Liver Transpl Surg* 2005, 11(Suppl 2):S10–S13
 183. 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, 33:1124–1129
 184. 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, 226:441–451
 185. OLDHAFFER 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, 29:953–959
 186. TROISI R, DEFREYNE L, HESSE UJ, PRAET M, DECRUYENAERE J, DE HEMPTINNE B. Multimodal treatment for hepatocellular carcinoma on cirrhosis: The role of chemoembolization and alcoholization before liver transplantation. *Clin Transplant* 1998, 12:313–319
 187. BERENQUER M, LOPEZ-LABRADOR FX, WRIGCH TL. Hepatitis C and liver transplantation. *J Hepatol* 2001, 35:666–678
 188. GAGLIO PJ, MALIREDDY S, LEVITT BS, LAPOINTE-RUDOW D, LEFKOWITZ J, KINKHABWALA M ET AL. Increased risk of cholestatic hepatitis C in recipients of grafts from living versus cadaveric liver donors. *Liver Transpl Surg* 2003, 9:1028–1035
 189. FORMAL LM, TROTTER JF, EMOND J. Living donor liver transplantation and hepatitis C. *Liver Transpl Surg* 2004, 10:347–348
 190. GARCIA-RETORTILLO M, FORNS X, LLOVET JM, NAVASA M, FELIU A, MASSAGUER A ET AL. Hepatitis C recurrence is more severe after living donor compared to cadaveric liver transplantation. *Hepatology* 2004, 40:699–707
 191. FORMAN LM, LEWIS JD, BERLIN JA, FELDMAN HI, LUCEY MR. The association between hepatitis C infection and survival in orthotopic liver transplantation. *Gastroenterology* 2002, 122:889–896
 192. FORNS X, GARCIA-RETORTILLO M, SERRANOT, FELIU A, SUAREZ F, DE LA MATA M ET AL. Antiviral therapy of patients with decompensated cirrhosis to prevent recurrence of hepatitis C after liver transplantation. *J Hepatol* 2003, 39:389–396
 193. ROCHE B, SAMUEL D. Liver transplantation for hepatitis B virus-related liver disease; indications, prevention of recurrence and results. *J Hepatol* 2003, 39(Suppl 1):S181–S189
 194. OKUDA S, OKAZAKI N, NOSE H. Prognostic factors in patients with hepatocellular carcinoma receiving systemic chemotherapy. *Hepatology* 1992, 16:112–117
 195. YOKOYAMA I, CARR B, SAITSU H, IWATSUKI S, STARZL TE. Accelerated growth rates of recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Cancer* 1991, 68:2095–2100
 196. OLTHOFF KM, ROSSOV MH, SHACKLETON CR, IMAGAWA DK, FARMER DG, NORTHCROSS P ET AL. Adjuvant chemotherapy improves survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 1995, 221:734–741

197. 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
198. CARR BI, SELBY R, MADARIAGA J, IWATSUKI S, STARZL TE. Prolonged survival after liver transplantation and cancer chemotherapy for advanced-stage hepatocellular carcinoma. *Transplant Proc* 1993, 25:1128–1129
199. 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, 73:2721–2726
200. CHERQUI D. Role of adjuvant treatment in liver transplantation for advanced hepatocellular carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 1998, 5:35–40
201. DE LA REVILLA NJ, MORENO JM, RUBIO E, DE HERREROS TA, NAVARRETE E, LOPEZ MJ ET AL. Usefulness of chemotherapy as prophylaxis of tumor recurrence after liver transplantation in advanced hepatocellular carcinomas. *Transplant Proc* 2003, 35:1830–1831
202. LOPEZ PM, VILLANUEVA A, ROAYAIE S, LLOVET JM. Neoadjuvant therapies for hepatocellular carcinoma before liver transplantation: A critical appraisal. *Liver Transpl Surg* 2006, 12:1747–1754
203. 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, 5:788–794
204. BASSANELLO M, VITALE A, CIARLEGLIO FA, BROLESE A, ZANUS G, D'AMICO F ET AL. Adjuvant chemotherapy for transplanted hepatocellular carcinoma patients: Impact on survival or HCV recurrence timing. *Transplant Proc* 2003, 35:2991–2994
205. XU J, SHEN ZY, CHEN XG, ZHANG Q, BIAN HJ, ZHU P ET AL. A randomized controlled trial of licartin for preventing hepatoma recurrence after liver transplantation. *Hepatology* 2007, 45:269–276
206. BECKER G, ALLGAIER HP, OLSCHESKI M, ZÄHRINGER A, BLUM HE, HECTOR STUDY GROUP. Long-acting octreotide versus placebo for treatment of advanced HCC: A randomized controlled double-blind study. *Hepatology* 2007, 45:9–15
207. GUBA M, VON BREITENBUCH P, STEINBAUER M, KOEHL G, FLEGEL S, HORNUNG M ET AL. Rapamycin inhibits primary and metastatic tumor growth by antiangiogenesis: Involvement of vascular endothelial growth factor. *Nat Med* 2002, 8:128–135
208. GEOERGER B, KERR K, TANG CB, FUNG KM, POWELL B, SUTTON LN ET AL. Antitumor activity of the rapamycin analog CCI-779 in human primitive neuroectodermal tumor/medulloblastoma models as single agent and in combination chemotherapy. *Cancer Res* 2001, 61:1527–1532
209. MOUSSES S, WAGNER U, CHEN Y, KIM JW, BUBENDORF L, BITTNER M ET AL. Failure of hormone therapy in prostate cancer involves systematic restoration of androgen responsive genes and activation of rapamycin sensitive signaling. *Oncogene* 2001, 20:6718–6723
210. KNETEMAN NM, OBERHOLZER J, AL SAGHIER M, MEEBERG GA, BLITZ M, MA MM ET AL. Sirolimus-based immunosuppression for liver transplantation in the presence of extended criteria for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl Surg* 2004, 10:1301–1311
211. CASADIO F, CROCI S, D'ERRICO GRIGIONI A, CORTI B, GRIGIONI WF, LANDUZZI L ET AL. Toward the definition of immunosuppressive regimens with antitumor activity. *Transplant Proc* 2005, 37:2144–2147

Corresponding author:

S.P. Dourakis, 2nd Department of Medicine, Medical School, University of Athens, "Hippokration" General Hospital, 28 Achaias street, GR-115 23 Athens, Greece
e-mail: spdour@med.uoa.gr

.....