

Avaliação do tratamento dos nódulos do hepatocarcinoma nos pacientes em lista de espera para transplante hepático

Evaluation of the treatment of the hepatocarcinoma nodules in the patients in waiting list for liver transplant

GUSTAVO PILOTTO DOMINGUES SÁ¹; JORGE ROBERTO MARCANTE CARLOTTO, ACBC-RS¹; FERNANDO POMPEU PIZA VICENTINE¹; LUIZ ROMERO¹; DARIO FERNANDES PERDOMO TEJADA¹; ALCIDES AUGUSTO SALZEDAS NETTO, TCBC-SP¹; GASPAR DE JESUS LOPES FILHO, TCBC-SP¹; ADRIANO MIZIARA GONZALEZ, TCBC-SP¹.

R E S U M O

Objetivo: comparar o resultado do transplante de fígado por hepatocarcinoma em pacientes submetidos ou não ao tratamento loco-regional e *downstaging*, em relação à sobrevida e risco de recidiva na fila de transplante. **Métodos:** estudo retrospectivo dos pacientes portadores de hepatocarcinoma submetidos a transplante hepático na região metropolitana de São Paulo, entre janeiro de 2007 e dezembro de 2011, a partir de doador falecido. A amostra foi constituída de 414 pacientes. Destes, 29 foram incluídos na lista por *downstaging*. Os demais 385 foram submetidos ou não ao tratamento loco-regional. **Resultados:** as análises dos 414 prontuários demonstraram um predomínio de pacientes do sexo masculino (79,5%) e com média de idade de 56 anos. O tratamento dos nódulos foi realizado em 56,4% dos pacientes em fila de espera para o transplante. O método mais utilizado foi a quimio-embolização (79%). Os pacientes submetidos ao tratamento loco-regional tiveram redução significativa no tamanho do maior nódulo ($p < 0,001$). Não houve diferença estatística entre grupos com e sem tratamento loco-regional ($p = 0,744$) e em relação à mortalidade entre pacientes incluídos no Critério de Milão ou ao *downstaging* ($p = 0,494$). **Conclusões:** não houve diferença na sobrevida e ocorrência de recidiva associadas ao tratamento loco-regional. Os pacientes incluídos através do processo de *downstaging* apresentaram resultados de sobrevida comparáveis àqueles previamente classificados como Critério de Milão/Brasil.

Descritores: Fígado. Transplante de Fígado. Neoplasias Hepáticas.

INTRODUÇÃO

O hepatocarcinoma (HCC) é a neoplasia maligna mais frequente do fígado e a sexta causa de mortalidade por câncer em todo o mundo, com uma incidência de 750 mil novos casos por ano. Cerca de 90% dos HCC se desenvolvem em fígados cirróticos, principalmente associados às hepatites B ou C. O transplante de fígado (TxH) é hoje considerado o melhor tratamento para o paciente com cirrose hepática portador de HCC¹. Em 1996, Mazzafero *et al.*² propuseram o que viria a ser conhecido como Critério de Milão (CM). Pacientes cirróticos com nódulo único de até 5 cm, ou até três nódulos, sendo o maior de até 3cm, sem invasão macrovascular ou metástases detectáveis, apresentaram sobrevida de 75% em quatro anos². Os conceitos identificados neste estudo foram amplamente adotados e reproduzidos nos principais centros transplantadores do mundo, incluindo o Brasil, que repetiram os bons resultados de sobrevida desta população^{3,4}. Contudo, apenas uma pequena parcela dos pacientes com HCC se enquadra no CM⁵.

Os pacientes em fila de espera para TxH por HCC correm o risco de, pela evolução natural da doença,

ocorrer crescimento do tamanho ou do número de nódulos para além do CM, acarretando exclusão da fila (*drop out*). Com o intuito de evitar o *drop out*, são realizados tratamentos loco-regionais, ou tratamentos-ponte, para a redução do tamanho dos nódulos, em especial quando a espera puder superar os seis meses⁶. Existe ainda um grupo de pacientes cirróticos com HCC que apresentam nódulos maiores do que 5 cm, ou múltiplos nódulos maiores do que 3 cm, mas que conseguem atingir o CM após tratamento loco-regional, com redução no tamanho ou número de nódulos. Este processo, chamado *downstaging*, é controverso e beneficia uma quantidade cada vez maior de pacientes⁷.

Nosso objetivo foi de comparar o resultado do TxH por HCC em pacientes submetidos ou não ao tratamento loco-regional e *downstaging* em relação à sobrevida e risco de recidiva.

MÉTODOS

Foram incluídas no banco de dados deste estudo informações referentes aos pacientes portadores

1 - Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, Gastroenterologia Cirúrgica, São Paulo, SP, Brasil.

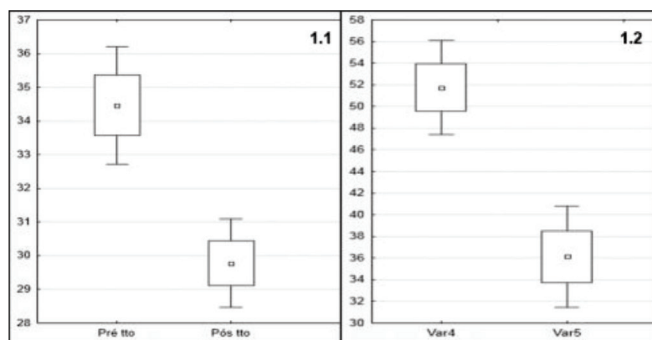


Figura 1. Diferença antes e depois do tratamento: 1.1 antes; 1.2 depois.

de HCC submetidos a TxH na região metropolitana de São Paulo, entre janeiro de 2007 e dezembro de 2011, a partir de doador falecido. O estudo foi aprovado conforme parecer do CEP 81706 de 21/08/2013. A amostra foi constituída de 414 pacientes. Destes, 29 pacientes foram incluídos na lista por *downstaging*. Os demais 385 foram divididos em dois grupos: Grupo com tratamento (submetidos ao tratamento loco-regional) e Grupo sem tratamento (sem tratamento loco-regional). A indicação do tratamento loco-regional não foi obtida, já que esta indicação ficava a cargo de cada equipe de transplante da região metropolitana de São Paulo e a procedência do paciente foi mantida em confidencialidade no banco de dados da Central de Transplantes.

Inicialmente foram comparados os grupos com tratamento e sem tratamento em relação a resultados de sobrevida e recidiva. A seguir, foram comparados os resultados de recidiva e sobrevida entre os pacientes incluídos por *downstaging* com aqueles que sempre estiveram dentro dos CM. As análises estatísticas foram realizadas utilizando-se o *software* estatístico SPSS 20.0. e STATA 12. Os dados foram analisados descritivamente. Para as variáveis categóricas, foram apresentadas frequências absolutas e relativas e para as variáveis numéricas, medidas-resumo (média, quartis, mínimo, máximo e desvio padrão). As associações entre variáveis categóricas foram verificadas empregando-se o teste de Qui-Quadrado. Ao se verificarem diferenças na distribuição, foi utilizado o resíduo ajustado padronizado para identificar as diferenças locais. A comparação de médias entre dois grupos foi realizada utilizando-se o teste t de Student para amostras independentes. Para as variáveis de natureza categórica, foram utilizados modelos de análise de sobrevivência de Kaplan-Meier. Foram estimadas as funções de sobrevivência para cada nível dessas variáveis e, em seguida,

elas foram comparadas utilizando-se o teste de Log Rank (Mantel-Cox). Já para as variáveis de natureza numérica, foram ajustados modelos de regressão de Cox. Para todos os testes estatísticos, foi adotado um nível de significância de 5%.

RESULTADOS

As análises dos 414 prontuários dos pacientes submetidos ao transplante hepático com situação especial por HCC demonstraram um predomínio de pacientes do sexo masculino (79,5%), com média de idade de 56 anos. Até janeiro de 2015, trezentos pacientes estavam vivos (72,5%). Ficaram em lista de espera em média por um ano, aguardando pelo TxH.

O tratamento dos nódulos foi realizado em 56,4% dos pacientes em fila de espera para o TxH. O método mais utilizado foi a quimio-embolização (79%). Os pacientes submetidos ao tratamento loco-regional tiveram redução significativa em mm no tamanho do maior nódulo antes e após o tratamento ($p < 0,001$) (Figura 1.1). Os pacientes submetidos a tratamento loco-regional para *downstaging* também apresentaram redução significativa no tamanho do maior nódulo em mm antes e após o tratamento (Figura 1.2). Não houve interferência na mortalidade pela realização de tratamento dos nódulos no período pré-operatório, conforme demonstrado na tabela 1.

A figura 2 apresenta a análise de sobrevida dos grupos submetidos ou não ao tratamento loco-regional. Não houve diferença estatística entre grupos ($p = 0,744$). Não se verificaram distribuições distintas de recidiva segundo tratamento ($p = 0,220$).

Todos os 414 pacientes do estudo preencheram o Critério de Milão/Brasil com base nos exames pré-operatórios. Destes, 29 (7%) passaram antes por *downstaging*. A tabela 2 mostra que não houve diferença estatisticamente significativa em relação à mortalidade entre pacientes incluídos no Critério de Milão ou aqueles submetidos ao *downstaging*.

Em janeiro de 2015, 72,5% dos pacientes permaneciam vivos após o transplante hepático, com acompanhamento variando entre três e oito anos. A análise de Sobrevida de Kaplan-Meier, apresentada na tabela 3, demonstrou não haver diferença na sobrevida em um, três e cinco anos entre os pacientes submetidos ou não

Tabela 1. Distribuição dos pacientes por status, segundo o tratamento e tipo de tratamento.

	Status atual				Total		p
	Morto		Vivo		N	%	
	N	%	N	%			
Tratamento	106	27,5%	279	72,5%	385	100,0%	0,864
Sim	59	27,2%	158	72,8%	217*	100,0%	
Não	47	28,0%	121	72,0%	168	100,0%	
Tipo de Tratamento	58	27,8%	151	72,2%	209*	100,0%	0,960 ^a
Quimioembolização	46	28,8%	114	71,3%	160	100,0%	
Alcoolização	9	23,7%	29	76,3%	38	100,0%	
Quimio+Radio	2	28,6%	5	71,4%	7	100,0%	
Radioablação	1	25,0%	3	75,0%	4	100,0%	

p - Nível descritivo do teste de Qui-Quadrado ou exato de Fisher⁽⁶⁾; * Em 8 pacientes não havia a informação do método de tratamento utilizado.

ao *downstaging*. Durante o período do estudo, foram observadas 30 (7,2%) ocorrências de recidiva.

DISCUSSÃO

A realização deste estudo se deu pela análise de 593 prontuários de pacientes submetidos ao TxH por hepatocarcinoma no Estado de São Paulo. A data final de dezembro de 2011 foi estabelecida para encerrar um período de cinco anos de transplantes hepáticos após a

Era MELD, em São Paulo. O processo de seleção desta amostra enfrentou dificuldades inerentes ao método de estudo de caráter retrospectivo com análise de prontuários. A ausência de dados foi a principal causa de exclusão de pacientes, justificando o considerável percentual de exclusão da amostra inicial (30,2%). A seleção final de 414 pacientes proporcionou uma casuística bastante relevante quando comparada a outros estudos relacionados ao TxH por HCC, principalmente ao se levar em consideração que estão incluídos apenas pacientes transplantados após a implantação do MELD como critério de alocação.

O perfil do paciente transplantado nesta casuística é de um homem (79,5%) branco (80%) de meia-idade (média de 56 anos), com discreto sobrepeso (IMC: 26,5) e MELD real baixo (média de 12,7). O tempo de espera para a realização do transplante hepático em pacientes portadores de HCC é determinante para um melhor prognóstico, uma vez que a progressão da doença pode excluí-los dos CM e, conseqüentemente, da fila para o transplante. O risco de *drop out* se dá pela progressão intra ou extra-hepática do tumor. Essa taxa varia de 7% a 11%, em seis meses, e se aproxima de 40%, em um ano⁸. Por outro lado, alguns autores sugerem que a demora na fila de espera pode proporcionar uma melhor seleção dos candidatos ao TxH⁹. Pacientes com tumores de comportamento mais agressivo e risco maior de recidiva apresentariam

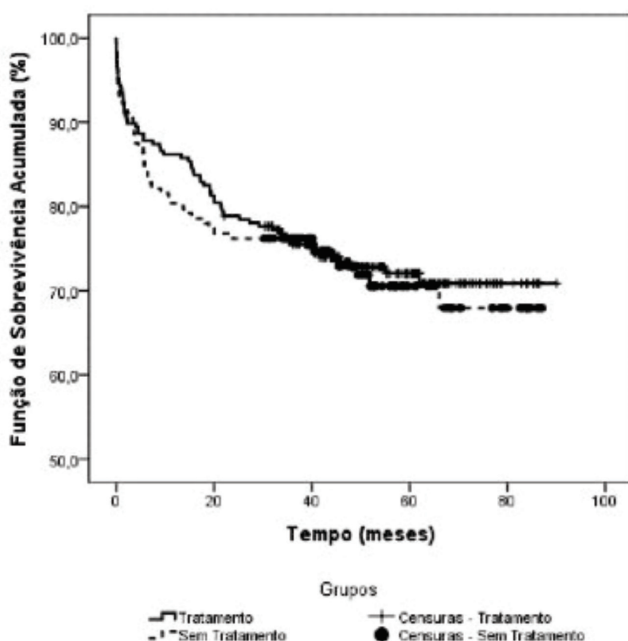
**Figura 2.** Sobrevivência de Kaplan-Meier por tratamento.

Tabela 2. Distribuição dos pacientes por status atual conforme os grupos Critérios de Milão ou realização de downstaging.

	Downstaging		Critério de Milão		Total		p
	N	%	N	%	N	%	
Status atual	29	100,0%	385	100,0%	414	100%	0,494
Morto	8	27,6%	106	27,5%	114	27,5%	
Vivo	21	72,4%	279	72,5%	300	72,5%	

p - Nível descritivo do teste de Qui-Quadrado.

um *drop out* maior devido à progressão mais rápida da neoplasia e não seriam transplantados. Estudos recentes demonstraram aumento na sobrevida após TxH por HCC em pacientes que esperaram mais tempo na fila¹⁰. Aparentemente, pacientes com HCC levam vantagem no atual sistema de alocação de órgãos, quando comparados com pacientes sem tumor, levantando a questão da inclusão de fatores biológicos de mal prognóstico, como a alfafetoproteína, e taxa de crescimento do tumor¹¹. Nesta casuística, não houve associação do tempo na fila de espera com a sobrevida. O tempo médio para a realização do transplante foi de 11,5 meses, nos pacientes vivos, e 13 meses, nos pacientes falecidos ($p > 0,1$). Segundo o Sistema Estadual de Transplantes - SP, o tempo de espera em lista para TxH de pacientes sem situação especial foi de 16,6 meses em média, no mesmo período deste estudo.

O objetivo principal do tratamento das lesões de HCC nos pacientes listados em fila de transplante é evitar o *drop out*, sendo chamado de tratamento ponte. Este método compreende as terapias loco-regionais, que atuam diretamente nos nódulos, e a ressecção cirúrgica. O tratamento do nódulo é recomendado quando a expectativa de espera na fila de transplantes supera os seis meses e tem o objetivo de diminuir o *drop out* e aumentar a sobrevida, além de reduzir os riscos de recidiva do tumor após o TxH^{6,12}. Contudo, alguns serviços têm realizado tratamento em todos os pacientes da fila, em razão da imprevisibilidade do prazo de espera, e essa estratégia apresentou bons resultados¹³. Comparadas aos tratamentos não cirúrgicos, as ressecções hepáticas em pacientes cirróticos listados para transplante implicam altos custos, maior morbimortalidade e só devem ser indicadas em pacientes bem compensados e sem hipertensão portal severa, além de poderem tornar o transplante mais difícil pela manipulação cirúrgica prévia, com maior risco de complicações pós-operatórias⁴.

Ainda assim, a ressecção é o tratamento mais frequentemente realizado como ponte para o TxH em alguns centros de excelência em cirurgia hepática, com morbidade de 39% e mortalidade de 3%¹⁴. Ela apresenta como maior vantagem a retirada de toda a lesão para avaliação histológica, o que pode trazer informações relevantes em relação ao prognóstico. Alguns serviços mantêm o paciente em lista após a ressecção, enquanto outros, como no Brasil, retiram a pontuação extra se houver a ressecção do nódulo e, apenas em caso de recidiva do HCC, a situação especial é restabelecida. Transplantes nesse contexto são conhecidos como Transplante Hepático de Resgate e resultam em piores taxas de sobrevida e alto risco de recidiva¹⁵.

A quimio-embolização é o tratamento padrão ouro para pacientes com HCC em estágio intermediário, de acordo com a Classificação de Barcelona, apresentando boa resposta em 15% a 55% dos pacientes e aumento na sobrevida média de 16 para 20 meses¹⁶. Ela tem sido utilizada como tratamento ponte há alguns anos, e diversos estudos já demonstraram a efetividade deste método. Uma análise feita nas maiores séries indicou que 27% a 57% dos pacientes dentro do CM apresentaram necrose completa da lesão tratada^{17,18}. Pacientes com redução de pelo menos 30% no tamanho do tumor até desvascularização completa após quimio-embolização têm melhor prognóstico no TxH¹⁷. Alguns estudos referem bons re-

Tabela 3. Resultado da análise de sobrevivência de Kaplan-Meier. Estimativa da probabilidade de sobrevida \pm Erro Padrão.

	% Acumulada de sobrevida			p
	1 ano	3 anos	5 anos	
Downstaging				0,961
Não	83,1 \pm 1,9	76,1 \pm 2,2	71,5 \pm 2,4	
Sim	93,1 \pm 4,7	71,9 \pm 8,5	71,9 \pm 8,5	

p - Nível descritivo do teste de Log Rank (Mantel-Cox).

sultados com a radioablação utilizada como tratamento ponte para HCC. A análise dos fígados explantados demonstrou 47% a 75% de necrose completa dos nódulos tratados, principalmente naqueles menores de 3 cm¹⁹. A alcoolização atinge bons resultados em nódulos menores de 3 cm. Branco *et al.*²⁰ demonstraram necrose completa em 64% dos 59 pacientes analisados dentro do CM. Não tiveram bons resultados em nódulos maiores que 3 cm²⁰. Estudos que compararam a quimio-embolização com a radioablação sugerem melhores resultados para a segunda, tanto em relação à resposta dos nódulos quanto ao risco de *drop out*²¹.

O tratamento ponte é capaz de reduzir o *drop out* em até 21%²². Por outro lado, uma resposta inadequada ao tratamento loco-regional demonstrou ser fator preditivo de *drop out* em centros italianos, bem como demonstrou relação com recidiva e morte após o transplante, principalmente se associado à elevação da AFP²¹. A resposta radiológica ao tratamento loco-regional pode ajudar a identificar o comportamento biológico do tumor¹⁷ e a priorizar esses pacientes para o TxH²¹. Poucos estudos demonstraram impacto negativo do tratamento loco-regional na sobrevida. Em um estudo retrospectivo publicado em 2015, Li *et al.*²³ atribuíram piora na sobrevida em cinco anos ao tratamento com quimioembolização realizado como tratamento ponte. No entanto, existem evidências suficientes na literatura para concluir que o tratamento loco-regional proporciona necrose parcial ou total das lesões com consequente redução no tamanho dos nódulos e redução na retirada do paciente da lista de espera. E parece haver uma diminuição das taxas de recidiva nos pacientes com boa resposta ao tratamento loco-regional⁷.

Na presente casuística, 56,4% dos pacientes foram submetidos a algum tipo de tratamento loco-regional durante a espera para o TxH. Destes, em quase 80% a quimio-embolização foi o método de escolha. Após o tratamento loco-regional, houve significativa redução no tamanho dos nódulos. Os pacientes submetidos ao tratamento loco-regional tiveram resultados semelhantes aos pacientes sem tratamento em relação à mortalidade, tanto de forma global, como com individualização dos métodos. A análise de sobrevida em um, três e cinco anos não apresentou diferença significativa entre os grupos submetidos ou não ao tratamento loco-regional ($p=0,744$).

Também não foi observada diferença na ocorrência de recidiva entre os grupos ($p=0,220$).

As terapias loco-regionais também são utilizadas para incluir pacientes no CM por meio da redução do tamanho dos nódulos (*downstaging*)⁷. A quimio-embolização transarterial é a modalidade de tratamento mais adotada nos protocolos de *downstaging*, especialmente em nódulos múltiplos. É recomendado um prazo, após o tratamento, de três a seis meses para a estabilização da lesão antes de o paciente ser listado para transplante. Esse período pode selecionar os pacientes com melhor resposta, com tumores menos agressivos e menor chance de recidiva após o transplante²⁴. Aparentemente, a combinação de terapias loco-regionais diferentes, como quimio-embolização, radioablação, alcoolização, com a ressecção apresentam melhores resultados no *downstaging* (cerca de 70% de sucesso), quando comparada à quimio-embolização isolada (40% de sucesso)²⁵. Estudos prospectivos demonstraram que a sobrevida de pacientes submetidos ao *downstaging* que atingem o CM é similar a daqueles pacientes transplantados sem tratamento^{7,24}. Estudos retrospectivos também chegaram a resultados similares^{26,27}.

Os 29 pacientes analisados neste estudo tiveram sucesso no tratamento loco-regional para *downstaging*, e foram submetidos ao TxH dentro do Critério de Milão/Brasil. Todos os pacientes deste grupo tiveram redução significativa do tamanho do nódulo. Não existiu diferença estatística na sobrevida, quando comparados os grupos de pacientes submetidos ou não ao *downstaging*, que tiveram, respectivamente, 71,9% e 71,5% de sobrevida em cinco anos. Este resultado confirma os dados amplamente divulgados na literatura^{22,24,26,27}.

A taxa de recorrência em nosso estudo não apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos, mas parece haver uma tendência à recidiva no grupo *downstaging* que poderia se confirmar com o aumento da casuística.

Concluimos com nosso trabalho que não existe diferença na sobrevida e na ocorrência de recidiva associadas ao tratamento loco-regional. Os pacientes incluídos através do processo de *downstaging* apresentaram resultados de sobrevida e recidiva comparáveis àqueles previamente classificados como Critério de Milão/Brasil.

ABSTRACT

Objective: to compare the outcome of liver transplantation for hepatocarcinoma in submitted or not to locoregional treatment and downstaging regarding survival and risk of recurrence in transplant waiting list patients. **Methods:** retrospective study of patients with hepatocarcinoma undergoing liver transplantation in the metropolitan region of São Paulo, between January 2007 and December 2011, from a deceased donor. The sample consisted of 414 patients. Of these, 29 patients were included in the list by downstaging. The other 385 were submitted or not to locoregional treatment. **Results:** the analysis of 414 medical records showed a predominance of male patients (79.5%) with average age of 56 years. Treatment of the lesions was performed in 56.4% of patients on the waiting list for transplant. The most commonly used method was chemoembolization (79%). The locoregional patients undergoing treatment had a significant reduction in nodule size greater ($p < 0.001$). There was no statistical difference between groups with and without locoregional treatment ($p = 0.744$) and on mortality among patients enrolled in the Milan criteria or downstaging ($p = 0.494$). **Conclusion:** there was no difference in survival and recurrence rate associated with locoregional treatment. Patients included by downstaging process had comparable survival results to those previously classified as Milan/Brazil criteria.

Keywords: Liver. Liver Transplantation. Liver Neoplasms.

REFERÊNCIAS

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010;127(12):2893-917.
2. 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(11):693-9.
3. Chaib E, Massad E, Varone BB, Bordini AL, Galvão FHF, Crescenzi A, et al. The impact of the introduction of MELD on the dynamics of the liver transplantation waiting list in São Paulo, Brazil. *J Transplant*. 2014;2014:219789.
4. Salvalaggio P, Afonso RC, Pereira LA, Ferraz-Neto BH. The MELD system and liver transplant waiting-list mortality in developing countries: lessons learned from São Paulo, Brazil. *Einstein (Sao Paulo)*. 2012;10(3):278-85.
5. Ulahannan SV, Duffy AG, McNeel TS, Kish JK, Dickie LA, Rahma OE, et al. Earlier presentation and application of curative treatments in hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2014;60(5):1637-44.
6. Cescon M, Cucchetti A, Ravaioli M, Pinna AD. Hepatocellular carcinoma locoregional therapies for patients in the waiting list. Impact on transplantability and recurrence rate. *J Hepatol*. 2013;58(3):609-18.
7. Clavien PA, Lesurtel M, Bossuyt PM, Gores GJ, Langer B, Perrier A; OLT for HCC Consensus Group. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report. *Lancet Oncol*. 2012;13(1):e11-22.
8. 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(10):873-83.
9. Sumie S, Kuromatsu R, Okuda K, Ando E, Takata A, Fukushima N, et al. Microvascular invasion in patients with hepatocellular carcinoma and its predictable clinicopathological factors. *Ann Surg Oncol*. 2008;15(5):1375-82.
10. Schlansky B, Chen Y, Scott DL, Austin D, Naugler WE. Waiting time predicts survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a cohort study using the United Network for Organ Sharing registry. *Liver Transpl*. 2014;20(9):1045-56.
11. Washburn K, Edwards E, Harper A, Freeman RB. Hepatocellular carcinoma patients are advantaged in the current liver transplant allocation system. *Am J Transplant*. 2010;10(7):1643-8.
12. Nicolini D, Svegliati-Baroni G, Candelari R, Mincicelli C, Mandolesi A, Bearzi I, et al. Doxorubicin-eluting bead vs conventional transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma before liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2013;19(34):5622-32.
13. 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(1):123-8.
14. Xu XS, Liu C, Qu K, Song YZ, Zhang P, Zhang YL. Liver transplantation versus liver resection for hepa-

- hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2014;13(3):234-41.
15. Wang HQ, Yang J, Zhang X, Yan L, Yang J. Liver resection in hepatitis B-related hepatocellular carcinoma: clinical outcomes and safety in overweight and obese patients. *PLoS One.* 2014;9(6):e99281.
 16. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: chemoembolization improves survival. *Hepatology.* 2003;37(2):429-42.
 17. Millonig G, Graziadei IW, Freund MC, Jaschke W, Stadlmann S, Ladurner R, et al. Response to preoperative chemoembolization correlates with outcome after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl.* 2007;13(2):272-9.
 18. Tsochatzis E, Garcovich M, Marelli L, Papastergiou V, Fatourou E, Rodriguez-Peralvarez ML, et al. Transarterial embolization as neo-adjuvant therapy pre-transplantation in patients with hepatocellular carcinoma. *Liver Int.* 2013;33(6):944-9.
 19. Rodríguez-Sanjuán JC, González F, Juanco C, Herrera LA, López-Bautista M, González-Noriega M, et al. Radiological and pathological assessment of hepatocellular carcinoma response to radiofrequency. A study on removed liver after transplantation. *World J Surg.* 2008;32(7):1489-94.
 20. Branco F, Brú C, Vilana R, Bianchi L, Alves de Mattos A. Percutaneous ethanol injection before liver transplantation in the hepatocellular carcinoma. *Ann Hepatol.* 2009;8(3):220-7.
 21. Cucchetti A, Cescon M, Bigonzi E, Piscaglia F, Golfieri R, Ercolani G, et al. Priority of candidates with hepatocellular carcinoma awaiting liver transplantation can be reduced after successful bridge therapy. *Liver Transpl.* 2011;17(11):1344-54.
 22. Bhoori S, Sposito C, Germini A, Coppa J, Mazzaferro V. The challenges of liver transplantation for hepatocellular carcinoma on cirrhosis. *Transpl Int.* 2010;23(7):712-22.
 23. Li HL, Ji WB, Zhao R, Duan WD, Chen YW, Wang XQ, et al. Poor prognosis for hepatocellular carcinoma with transarterial chemoembolization pre-transplantation: retrospective analysis. *World J Gastroenterol.* 2015;21(12):3599-606.
 24. Yao FY, Kerlan RK, Hirose R, Davern TJ 3rd, Bass NM, Feng S, et al. Excellent outcome following down-staging of hepatocellular carcinoma prior to liver transplantation: an intention-to-treat analysis. *Hepatology.* 2008;48(3):819-27.
 25. Xiao GQ, Song JL, Shen S, Yang JY, Yan LN. Living donor liver transplantation does not increase tumor recurrence of hepatocellular carcinoma compared to deceased donor transplantation. *World J Gastroenterol.* 2014;20(31):10953-9.
 26. Lei J, Wang W, Yan L. Downstaging advanced hepatocellular carcinoma to the Milan criteria may provide a comparable outcome to conventional Milan criteria. *J Gastrointest Surg.* 2013;17(8):1440-6.
 27. Otto G, Herber S, Heise M, Lohse AW, Mönch C, Bittinger F, et al. Response to transarterial chemoembolization as a biological selection criterion for liver transplantation in hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl.* 2006;12(8):1260-7.
- Recebido em: 22/12/2016
Aceito para publicação em: 28/04/2017
Conflito de interesse: nenhum.
Fonte de financiamento: nenhuma.
- Endereço para correspondência:**
Adriano Miziara Gonzalez
E-mail: amgonzalez@uol.com.br
amgonzalez@terra.com.br