

TRANSARTERIÁLNÍ CHEMOEMBOLIZACE HEPATOCELULÁRNÍHO KARCINOMU U PACIENTŮ INDIKOVANÝCH K TRANSPLANTACI JATER

TRANSARTERIAL CHEMOEMBOLISATION OF THE HEPATOCELLULAR
CARCINOMA IN PATIENTS INDICATED TO LIVER TRANSPLANTATION

původní práce

Jarmila Laštovičková
Jan Peregrin

IKEM, Praha

Přijato: 15. 4. 2010.

Korespondenční adresa:

MUDr. Jarmila Laštovičková
Základna radiodiagnostiky a inter-
venční radiologie IKEM
Videňská 1958/9, 140 21 Praha 4
e-mail: jala@ikem.cz

SOUHRN

Laštovičková J, Peregrin J. Transarteriální chemoembolizace hepatocelulárního karcinomu u pacientů indikovaných k transplantaci jater

Cíl. Uvést naše vlastní zkušenosti s konvenční chemoembolizací a chemoembolizací pomocí částic uvolňujících léčivo u pacientů s hepatocelulárním karcinomem indikovaných k transplantaci jater.

Metoda. V roce 2008 a 2009 jsme na našem pracovišti provedli chemoembolizaci u 13 pacientů s HCC v terénu jaterní cirhózy indikovaných k transplantaci jater. U sedmi nemocných byla provedena konvenční TACE emulzí lipiodolu s doxorubicinem, u šesti nemocných TACE s použitím částic uvolňujících léčivo s navázaným doxorubicinem.

Výsledky. CT vyšetření provedené za 4–6 týdnů po výkonu prokázalo vyplnění ložiska tumoru lipiodolem u pěti pacientů, rozsáhlé nekrózy tumoru po DEB-TACE rovněž u pěti pacientů. U osmi nemocných již byla provedena OLTx s průměrnou dobou na čekací listině 3,4 měsíce. Pět nemocných je po transplantaci bez známek rekurence tumoru s dobrou jaterní funkcí. Jedna pacientka zemřela v souvislosti s transplantací. U dvou nemocných došlo po transplantaci k rekurenci tumoru jater.

Závěr. TACE je bezpečnou neoadjuvantní terapií u pacientů s HCC indikovaných k transplantaci jater.

Klíčová slova: Transarteriální chemoembolizace, hepatocelulární karcinom, transplantace jater, DC-Bead.

SUMMARY

Laštovičková J, Peregrin J. Transarterial chemoembolisation of the hepatocellular carcinoma in patients indicated to liver transplantation

Aim. Presentation of our own experience with conventional chemoembolisation and chemoembolisation with drug eluting beads in patients with hepatocellular carcinoma before liver transplantation.

Method. 13 patients with hepatocellular carcinoma in cirrhotic liver were treated with transarterial chemoembolization in 2008 and 2009 prior to liver transplantation. There were 7 conventional chemoembolization procedures (lipiodol and doxorubicin) and 6 TACE with doxorubicin loading on drug eluting bead.

Results. On CT examination 4–6 weeks after procedure we found complete lipiodol uptake in the tumor in 5 patients, large tumor necrosis after DEB-TACE also in 5 patients. Eight patients were transplanted with mean period on waiting list 3.4 month. Five patients are without recurrence of tumor with good liver function. One patient died in the early posttransplantation period. Recurrence of hepatocellular carcinoma was found in 2 patients.

Conclusion. TACE is safe method of neoadjuvant therapy in patients with HCC prior to liver transplantation.

Key words: transarterial chemoembolization, hepatocellular carcinoma, liver transplantation, DC Bead.

ÚVOD

Transplantace jater je dnes standardní léčebnou metodou pro pacienty s akutním i chronickým ireverzibilním jaterním selháním a některými poruchami metabolismu. Nádorová onemocnění jsou kontraindikací transplantace, jedinou výjimku představují právě některé nádory jater, z nichž nejčastější je hepatocelulární karcinom (HCC). Jeho incidence v posledních desetiletích celosvětově výrazně narůstá. V 90–95% vzniká HCC u pacientů s jaterní cirhózou na podkladě hepatitidy (HBV a HCV) nebo zvýšené konzumace alkoholu, častý výskyt je v cirhóze u pacientů s hemochromatózou (1, 2). Neléčený HCC má velmi špatnou prognózu s mediánem přežití 6–9 měsíců (1). Metodou první volby v léčbě HCC je resekce tumoru, vzhledem k postižení jaterních funkcí a rozsahu tumoru je však možná jen u necelé třetiny pacientů. Ortotopická transplantace jater (OLTx) pak nemocným nabízí nejen kauzální léčbu HCC, ale současně i základního jaterního onemocnění.

Transarteriální chemoembolizace (TACE) je stále častěji užívanou metodou paliativní léčby u pacientů s hypervaskularizovanými maligními tumory jater, u nichž není možná resekce. Spojuje efekt ischemizace nádoru s vysokými lokálními koncentracemi chemoterapeutika. Jako konvenční TACE (c-TACE) je označována chemoembolizace emulzí lipiodolu s chemoterapeutikem, jako DEB-TACE aplikace drug-eluting bead s navázaným chemoterapeutikem. Cílem TACE před transplantací jater je kontrolovat růst tumoru v období, kdy jsou pacienti zařazeni na čekací listině, snížit riziko rekurence tumoru po provedené transplantaci a v některých případech umožnit zařazení pacientů původně přesahujících kritéria k OLTx na čekací listinu po zmenšení tumoru.

MATERIÁL A METODA

V roce 2008 a 2009 jsme na našem pracovišti provedli transarteriální chemoembolizaci celkem u 13 pacientů s diagnózou hepatocelulárního karcinomu indikovaných k transplantaci jater. Jednalo se o 8 mužů a 5 žen ve věku 21–72 let, průměrný věk byl 57 let. Základním jaterním onemocněním byla ve všech případech cirhóza, 4× na podkladě hepatitidy B, 3× hepatitidy C, 1× alkoholická cirhóza, 3× etylická cirhóza v kombinaci s hepatitidou B nebo C. U jednoho pacienta se jednalo o tyrozinémii I. typu. U další nemocné byla prokázána cirhóza nejasné etiologie. Všichni nemocní měli před výkonem provedeno UZ vyšetření, většina s podáním kontrastní látky, CT břicha a CTAG viscerálních tepen, výjimečně MR vyšetření. Sledována byla hladina alfa-fetoproteinu. Pro posouzení funkčního stavu jater byla použita Child-Pughova klasifikace, sledovanými parametry byly hladina bilirubinu, albumin, INR, přítomnost ascitu a encefalopatie. Diagnóza HCC byla stanovena na základě typického obrazu dvou vyšetřovacích metod (UZ, CT, MR), pozitivní biopsie, hladiny AFP nad 200 mg/ml nebo diagnózou chronického jaterního onemocnění s hladinou AFP vyšší než 500 mg/ml bez průkazu tumoru zobrazovacími metodami. Osm pacientů splňovalo kritéria pro transplantaci jater uveřejněná Mazzaferem v Miláně, známá jako Milánská kritéria (tedy jedno ložisko tumoru do 5 cm nebo nejvíce tři ložiska do 3 cm, bez známek vaskulární invaze a extrahepatálních metastáz) (1, 3, 4). Pět

nemocných splňovalo rozšířená kritéria pro transplantaci jater z Univerzity v Kalifornii, San Francisco – USCF (tedy jeden tumor do 6,5 cm nebo 3 nádory, z nichž největší nepřesahuje 4,5 cm a celkový průměr všech ložisek nepřesahuje 8 cm) (1,4). Všichni nemocní měli relativně zachovalé jaterní funkce, splňovali kritéria Child-Pughova skóre A nebo B. K indikaci nemocných k léčbě byla použita kritéria Barcelona Clinic Liver Cancer Study Group (BCLC), která rozděluje pacienty do čtyř skupin: skupina A s časným stadiem HCC s asymptomatickým tumorem, skupina B s multinodulárním asymptomatickým nádorem, skupina C se symptomatickým nádorem s vaskulární invazí, skupina D v terminálním stadiu onemocnění. Byly respektovány obecné kontraindikace TACE: kritéria BCLC více než B, bilirubin nad 3 mg/dl, AST a ALT nad pětinašobek normálních hodnot, postižení více než 50% jaterního parenchymu tumorem, portosystémový zkrat nebo hepatofugální krevní tok a kontraindikace aplikace doxorubicinu. Trombóza portální žíly není absolutní kontraindikací, ale výkon by měl být pečlivě zvážěn s ohledem na jaterní funkci (5).

Transarteriální chemoembolizace byla ve všech případech prováděna v místním znecitlivění z femorálního přístupu. Truncus coeliacus byl sondován katétrek typu Cobra nebo Simons o průměru 5F. Selektivní katetrizace větve hepatické tepny zásobující tumor byla provedena stejným katétrek. K superselktivní katetrizaci nádorové tepny byl v případě potřeby používán mikrokatétr Progreat (Terumo, Japonsko). U prvních sedmi pacientů byla provedena c-TACE emulzí Lipiodolu (Guerbet, Francie) s doxorubicinem v dávce 50 až 100 mg. U dalších šesti nemocných byla provedena DEB-TACE. Na chemoembolizační částice DC Bead (Biocompatibles, UK) nejčastěji o velikosti 300–500 μm byl navázán doxorubicin. Dle protokolu byla jedna dávka DC Bead smíchána s 25 ml doxorubicinu (2 mg/ml), který se během 9 hodin naváže na částice z 98%. Před vlastní aplikací byla odstraněna přebytečná tekutina (zbylý objem nemá být menší než 5 ml) a přidána neionická kontrastní látka v odpovídajícím množství. Dávka doxorubicinu při jedné aplikaci byla 50–100 mg.

Cílem chemoembolizace bylo dosažení zástavy toku v tumoru a přírodné tepně. U 12 pacientů byla provedena jedna etapa chemoembolizace, u jedné nemocné dvě.

Kontrolní CT bylo prováděno 4–6 týdnů po provedeném výkonu. U c-TACE bylo hodnoceno vyplnění ložiska tumoru embolizačním materiálem, u DEB-TACE rozsah nekrózy nádoru, tedy okrsků nezvyšujících denzitu v CT obrazu po podání kontrastní látky.

VÝSLEDKY

U 11 pacientů byla chemoembolizace technicky úspěšná, bylo dosaženo zástavy toku v nádorovém ložisku a nejméně oblenění toku v přírodné tepně. U dvou nemocných se vzhledem k vinutí a spazmům přírodné tepny nezdařila superselektivní katetrizace a nebylo dosaženo úplné zástavy toku v nádorovém ložisku. U všech pacientů se po výkonu projevil postembolizační syndrom, v různé míře vyjádřený, avšak vždy dobře kontrolovatelný analgetiky a antipyretiky. Žádné závažné komplikace chemoembolizace ani katetrizačního výkonu jsme v našem souboru nezaznamenali. Na kontrolním CT vyšetření za 4–6 týdnů bylo patrné u pěti nemocných po



▲ Obr. 1

Obr. 1. Pacient se třemi ložisky HCC pravého jaterního laloku v cirhóze. A – C-TACE; B – po chemoembolizaci se ložisko tumoru neplní; C, D, E – kontrolní CT za 4 týdny s ložisky vyplněnými lipiodolem. Nemocný je 13 měsíců po OLTx bez rekurence tumoru s normální jaterní funkcí.

Fig. 1. Patient with three HCC lesions in right hepatic lobe in cirrhosis. A – C-TACE; B – without tumor vascularisation after chemoembolisation; C, D, E – CT 4 weeks later demonstrate lesions supplied with lipiodol. Patient is 13 months after OLTx without tumor recurrence with normal liver function.

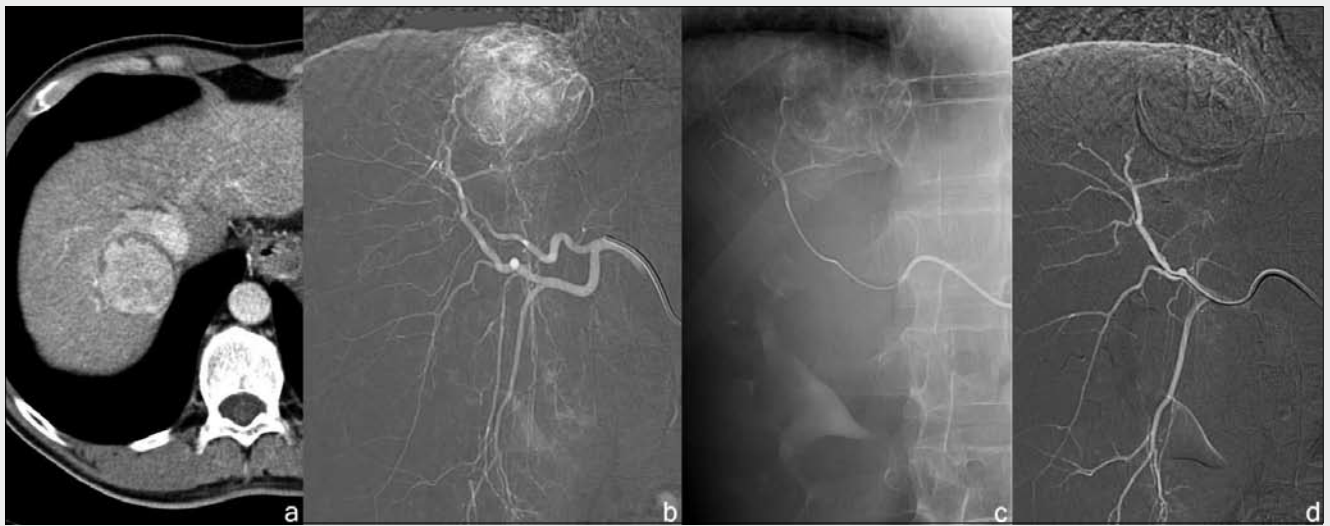
c-TACE vyplnění nádorového ložiska lipiodolem, u jednoho pacienta, kde se nezdařila superselektivní katetrizace, bylo vyplnění částečné. U jedné nemocné se třemi ložisky tumoru byla provedena druhá etapa chemoembolizace s odstupem 3 měsíců pro neuspokojivý nález na CT a pro zvětšující se jedno z původně tří ložisek HCC ještě RF ablace s odstupem 8 měsíců od první chemoembolizace. U pěti nemocných po provedené DEB-TACE došlo k rozsáhlým nekrotickým v ložisku tumoru, u jednoho nemocného byly nekrózy více než 50 %.

U osmi pacientů z našeho souboru již byla provedena OLTx, průměrná doba na čekací listině byla 3,4 měsíce (3, 5–9, 10). V explantátu všech těchto nemocných byly nalezeny rozsáhlé nekrózy v ložiskách tumoru, u jednoho pacienta angioinvasze tumoru s metastázami v uzlinách. Jedna pacientka zemřela v souvislosti s transplantací. Pět nemocných je průměrně 12,4 měsíců (7, 10, 11) po transplantaci bez známek rekurence tumoru s dobrou funkcí jaterního štěpu. U obou nemocných, u kterých se nezdařila superselektivní katetrizace, se v období po transplantaci objevila hilová lymfadenopatie, zvýšení hladiny alfa-fetoproteinu a postupně rekurence tumoru v játrech. Jeden z nich byl pacient s prokázanou angioinvasí a metastázami v uzlinách v explantátu, rekurence tumoru se objevila i přes léčbu sorafenibem. Jeden nemocný (pacient s tyrozinémií) odmítl transplantaci, další čtyři nemocní jsou zařazení na čekací listině.

DISKUSE

Transarteriální embolizace představuje metodu paliativní léčby hepatocelulárního karcinomu, která spojuje efekt ischemizace nádoru s lokálním cytotoxickým efektem chemoterapeutika. Využívá toho, že zatímco normální jaterní parenchym získává většinu zásobující krve (60–80 %) z portálního řečiště, maligní nádory jater jsou téměř výhradně zásobeny větvemi hepatické artérie (2).

TACE je indikována jako standardní léčba u pacientů s neresekabilním středně pokročilým tumorem. Dle kritérií Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) jsou to nemocní ve stadiu B, Child-Pugh A/B, s velkým nebo multifokálním HCC, bez vaskulární invaze nebo extrahepatálních metastáz (5). Llovet et al. byli první, kdo ve své randomizované studii prokázali, že konvenční TACE má statisticky významně lepší výsledky přežití pacientů než prostá embolizace (6). Výhodou TACE je dosažení vysoké koncentrace chemoterapeutika v tumoru, která v netoxických dávkách není možná při systémové chemoterapii. Je známo, že jak hypoxie, tak toxický efekt protinádorového léčiva omezují rozvoj neovaskularizace. Konvenční TACE však bývá často kritizována jako nestandardizovaný výkon (různá chemoterapeutika a dávky, různý embolizační materiál). DEB-TACE dovoluje standardizaci techniky s delším kontaktem chemoterapeutika s nádorovými buňkami.



▲ Obr. 2

Obr. 2. **Pacient s ložiskem HCC pravého jaterního laloku v cirhóze.** A – s kompresí v. cava inf.; B – DEB-TACE; C – superselektivně zavedený katétr Progreat; D – ložisko se neplní

Fig. 2. **Patient with HCC in right hepatic lobe in cirrhosis.** A – inferior v. cava compression; B – Progreat catheter in superselective position; D – the lesion is not supplied

DC Bead je léčivo uvolňující embolizační systém, který byl vyvinut pro dosažení vysoké koncentrace léčiva v tumoru při zachování nízké koncentrace v systémové cirkulaci. DC Beads jsou měkké sférické biokompatibilní neresorbovatelné hydrogelové částice na bázi polyvinylalkoholu, schopné navázat antracyclinové deriváty v předem určené dávce. V terapii HCC se jako chemoterapeutikum užívá doxorubicin, jehož doporučená bezpečná dávka je 100–150 mg pro pacienta (50–75 mg/m² povrchu těla) (7). Léčivo se z vazby na částice uvolňuje více než 14 dnů po aplikaci, maximální koncentrace je dosaženo třetí den po chemoembolizaci a na vysokých hodnotách hladina chemoterapeutika v tumoru udržuje minimálně 7 dnů (7). Výběr velikosti částic se řídí vaskularizací tumoru a přítomností a-v zkratů. Nejčastěji jsou používány částice velikosti 300–500 μm, někdy v kombinaci s částicemi o velikosti 100–300 nebo 500–700 μm. Fatální komplikace byly popsány při užití malých částic u otevřených a-v zkratů. Studie na zvířatech prokázala při použití malých částic rozsáhlé nekrózy, při použití velkých částic byly nekrózy méně komplexní. Aplikace malých částic s využitím efektu toxické i ischemické nekrózy je doporučována při superselektivním uložení katétru, ale není vhodná, pokud katétr není zaveden dostatečně selektivně (7). Vzestup jaterních enzymů první tři dny po DEB-TACE je popisován, k návratu na úroveň před výkonem dochází během několika dnů. Při použití malých DC Beads je vzestup jaterních enzymů více vyjádřen, což je přisuzováno více distální embolizaci a vyřazení kolaterálního oběhu (7). Komplikace se vyskytují v 4, 2–11,4 % (7). Je popisován pleurální výpotek, krvácení z gastroduodenálního vředu, ezofageálních varixů, jaterní selhání, cholecystitis a absces. U všech pacientů se v různé míře objevuje postembolizační syndrom. Při DEB-TACE nebyly pozorovány žádné komplikace systémové toxicity doxorubicinu (7). V našem malém souboru pacientů nedošlo k žádné komplikaci, postembolizační syndrom se objevil u všech nemocných.

Malagari et al. prokázala v randomizované prospektivní studii neoddiskutovatelnou roli ischemie v rozvoji nekrózy tumoru a pozitivní efekt lokálně aplikovaného chemoterapeutika navázaného na DC Beads u pacientů ve středně pokročilém stadiu HCC (8). Lammer et al. srovnávali v randomizované multicentrické studii c-TACE a DEB-TACE. Mezi oběma skupinami pacientů nebyl nalezen statisticky významný rozdíl v efektu léčby, i když trend k lepším výsledkům u DEB TACE byl patrný. Statisticky významná byla však redukce poškození jaterních buněk a nežádoucích vedlejších účinků doxorubicinu (9).

Transplantace jater je standardní terapií pro pacienty s HCC v časném stadiu v terénu cirhózy s nemožností resekce tumoru. Prognostická kritéria přežití a rekurence nádoru jsou závislá na velikosti nádoru, počtu ložisek a vaskulární invazi. Při splnění milánských kritérií je přežití pacientů obdobné jako po OLTx bez HCC, tedy pětileté přežití 70 %, rekurence do 15 % (1, 3, 4). K OLTx jsou indikováni dále i pacienti splňující extendovaná kritéria pro transplantaci jater u pacientů s HCC- USCF, u této skupiny pacientů je přežití obdobné jako ve skupině splňující milánská kritéria, ale s vyšším výskytem rekurencí (1, 4).

Transarteriální embolizace je stále častěji užívána u pacientů s HCC zařazených na čekací listinu k OLTx. Jejím úkolem je omezit růst tumoru a vaskulární invazi během čekání pacienta na transplantaci a zabránit vyřazení pacientů z čekací listiny a dále jako neoadjuvantní terapie zlepšit potransplantační výsledky snížením rizika rekurence nádorového onemocnění. V některých případech je cílem TACE zmenšením nádorových ložisek umožnit zařazení na čekací listinu pacientovi, který původně nespĺňoval kritéria pro transplantaci. V našem souboru byli zařazení pacienti splňující Milánská kritéria i pacienti splňující rozšířená kritéria pro transplantaci jater. Žádný z nemocných nebyl během sledování vyřazen z čekací listiny, jen pacient, který odmítl transplantaci, zůstal na čekací listině jako neaktivní.

Přestože užití TACE v předtransplantačním období u pacientů s HCC je obecně akceptováno, neexistuje dosud žádná randomizovaná kontrolovaná studie, která by srovnávala pacienty transplantované pro HCC bez neoadjuvantní terapie a s ní. Belghiti et al. z literárních údajů došli k závěru, že není prokázáno, že by TACE snižovala počet vyřazených nemocných z čekací listiny. Rovněž nenašel důkaz o efektu zařazení pacientů na čekací listinu po zmenšení tumoru. Klinický benefit adjuvantní terapie přichází v úvahu u pacientů, kteří jsou na čekací listině déle než 6 měsíců (4). Do Zoung Kim et al. dochází k závěru, že přežívání pacientů splňujících Milánská kritéria je stejné po OLTx samotné i s TACE před transplantací (10). Hoffmann et al. prezentují randomizovanou multicentrickou studii, která bude srovnávat TACE a kombinaci TACE a sorafenibu jako adjuvantní léčby před OLTx. Její výsledky dosud nejsou publikovány (11).

Výsledky léčby v našem malém souboru pacientů jsou příznivé. Pět pacientů je v průměru 12,4 měsíce po OLTx bez rekurence tumoru s dobrou jaterní funkcí. U dvou nemocných došlo k rekurenci nádorového onemocnění. U jednoho z nich byla prováděna C-TACE, u druhého DEB-TACE, u obou se nezdařila superselektivní katetrizace. Tito pacienti byli transplantováni 1 a 2 měsíce po chemoembolizaci. U jednoho z nich byla v explantátu potvrzena angioinvasze a nádorové postižení uzlin, u druhého došlo k rekurenci tumoru do měsíce

po transplantaci. Nelze vyloučit, že angioinvasze a postižení uzlin bylo u obou pacientů přítomno již před chemoembolizací, ale nebylo diagnostikováno. Náš soubor je však vzhledem k provádění C-TACE u prvních pacientů a DEB-TACE u následujících nehomogenní a pro formulaci závěrů rovněž ještě příliš malý. Výsledky mohou být ovlivněny krátkou průměrnou dobou na čekací listině k OLTx, která činila 3,4 měsíce. Rovněž doba sledování pacientů po OLTx (průměrně 12,4 měsíce) je zatím krátká pro objektivní závěry.

ZÁVĚR

TACE je dle literárních údajů i zkušeností z našeho souboru pacientů bezpečnou metodou neoadjuvantní léčby u nemocných s hypervaskularizovaným HCC indikovaných k OLTx. Pacienti splňující Milánská kritéria pravděpodobně profitují z provedení TACE, pokud je doba od zařazení na čekací listinu do transplantace delší než 6 měsíců. Výhodou DEB-TACE je standardní postup a dávka chemoterapeutika, které je déle ve vysoké koncentraci v tumoru, menší toxicita vůči jaterním buňkám a absence systémových vedlejších účinků chemoterapeutika. Dlouhodobé výsledky a randomizované studie DEB-TACE u pacientů splňujících Milánská kritéria nebo kritéria rozšířená nejsou k dispozici.

LITERATURA

1. **Oliverius M, Studeník P.** Transplantace jater pro hepatocelulární karcinom. *Folia Gastroenterol Hepatol* 2005; 3(1): 69–77.
2. **Golzarian J, Sun S, Sharafuddin MJ.** Vascular Embolotherapy. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag 2006; 129–140.
3. **Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al.** Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J med* 1996; 334: 693–699.
4. **Belghiti J, Carr BI, Greig PD, et al.** Treatment before Liver Transplantation for HCC. *Annals of Surgical Oncology* 2008; 15(4): 993–1000.
5. **Llovet JM, Futer J, Bruix J.** The Barcelona Approach: Diagnosis, Staging, and Treatment of Hepatocellular Carcinoma *Liver Transplantation* 2004; 2(10): 115–120.
6. **Llovet JM, Real MI, Montana X, et al.** Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 1734–1739.
7. **Malagari K.** Drug-eluting particles in the treatment of HCC: chemoembolization with doxorubicin-loaded DC Bead *Expert Rev. Anticancer ther* 2008; 8(10): 1643–1650.
8. **Malagari K, Pomoni M, Kelekis A, et al.** Prospective randomized Comparison of Chemoembolization with Doxorubicin-Eluting Beads and Bland Embolization with BeadBlock for Hepatocellular Carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2009; published online: 24 November 2009.
9. **Lammer J, Malagari K, Vogl T, et al.** Prospective Randomized Study of Doxorubicin-Eluting Bead Embolization in the Treatment of Hepatocellular Carcinoma: Results of the PRECISION V Study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2009; published online: 12 November 2009.
10. **Kim DJ, Choi MS, Lee JH, et al.** Milan criteria are useful predictors for favorable outcomes in hepatocellular carcinoma patients undergoing liver transplantation after transarterial chemoembolization. *World J Gastroenterol* 2006; 12(43): 6992–6997.
11. **Hoffman K, Glimm H, Radeleff B, et al.** Prospective, randomized, double-blind, multi-center, Phase III clinical study on transarterial chemoembolization (TACE) combined with Sorafenib versus TACE plus placebo in patients with hepatocellular cancer before liver transplantation. *BMC Cancer* 2008; 8: 349.