



## Métodos para incrementar el número de resecciones en el hepatocarcinoma

Fernando Pardo\*, Fernando Rotellar, Pablo Martí y Bruno Sangro

Servicio de Cirugía Hepatobiliopancreática y Trasplantes, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España

La incidencia del hepatocarcinoma (HCC) está en aumento en el mundo occidental. En las últimas décadas, no sólo la eclosión del virus C es responsable de este considerable aumento, también se ha demostrado una fuerte relación entre el síndrome metabólico y la aparición de HCC sobre hígado precirrótico o incluso sobre esteatohepatitis no alcohólica. La primera decisión terapéutica en el HCC viene dada por la definición de resecabilidad. Los HCC se pueden resecar mediante hepatectomías limitadas o mediante trasplante. Los casos considerados irresecables necesitarán de tratamientos paliativos como quimioembolización, embolización con radioesferas, destrucción percutánea con alcohol o radiofrecuencia, o bien tratamiento médico mediante nuevos fármacos, como el sorafenib.

Desde una perspectiva histórica, cuando comenzaron los programas de trasplante hepático, se resecó todo lo que se podía y se trasplantó lo que no se podía resecar, habitualmente por tamaño tumoral<sup>1</sup>. Con ello, los resultados del trasplante no consiguieron superar el 25% de supervivencia a 2 años, y se consideró que el trasplante no era una buena solución para el HCC.

La resección del HCC tiene la ventaja frente al trasplante de que evita la estancia en lista (con el posible crecimiento del tumor), tiene una supervivencia a largo plazo aceptable, por encima del 50% en la mayoría de las series, y seleccionando bien los pacientes la mortalidad postoperatoria es muy baja. Sin embargo, la tasa de resecabilidad del HCC es baja y la recidiva es habitual porque la enfermedad de base continúa (aunque se puede tratar mejor que la recidiva post-trasplante). Por su parte, el trasplante ofrece una mejor supervivencia a largo plazo, con escasa recidiva si se cumplen determinados criterios de selección<sup>2-4</sup>, y cura la hepatopatía. Frente a ello, el trasplante tiene una mortalidad asociada importante derivada no sólo del procedimiento en sí, sino también de la recidiva de la enfermedad viral y de los efectos adversos de la inmunodepresión a largo plazo (síndrome metabólico, tumores de novo, etc.). La imposibilidad de tener injertos disponibles para todos los pacientes es lo que hace que debamos seleccionar qué pacientes son susceptibles de trasplante y cuáles se beneficiarán de cirugía resectiva.

### Selección de pacientes: estadificación

La elección del tratamiento depende del estadio tumoral y de la función hepática. Naturalmente, factores como la multifocalidad, la invasión vascular o la extensión extrahepática del tumor, condicionan la resecabilidad, pero el factor más importante para determinar

la resecabilidad es la función hepática. El grado de evolución de la cirrosis determina qué pacientes pueden ser resecados y cuáles no.

La primera clasificación que integró los aspectos tumorales (TNM) y los relacionados con la hepatopatía (*Child-Pugh*) fue la de Okuda et al<sup>5</sup>. De los 4 factores valorados sólo el tamaño hace referencia al HCC en sí. Los otros 3 (ascitis, bilirrubina y albúmina) están relacionados con la severidad de la hepatopatía. Esta clasificación, sin embargo, olvida importantes factores como la multinodularidad o la invasión vascular, y no valora distintos tamaños del HCC.

Se han propuesto muchas otras clasificaciones para estadificar el HCC. La más extendida en occidente es la conocida como Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC)<sup>6</sup>, adoptada por la European Association for the Study of the Liver (EASL)<sup>7</sup> y por la American Association for the Study of Liver Disease (AASLD)<sup>8</sup>, que recomienda diferentes tratamientos dependiendo del estadio de la enfermedad. Inicialmente, se diseñó para la resección del HCC y, posteriormente, se convirtió en algoritmo terapéutico. De acuerdo con este algoritmo, el papel de la resección en el tratamiento del HCC queda muy limitado: sólo serían susceptibles de resección tumores de pequeño tamaño, con buen estado general y buena función hepática. Sin duda, estos casos tienen una excelente supervivencia tras resección, pero muchas series han demostrado que la resección de tumores mayores o con peor función hepática o con hipertensión portal es factible, con aceptable morbilidad y con supervivencias notables<sup>9-11</sup>. En la serie del International Cooperative Study Group on Hepatocellular Carcinoma (MD Anderson CC, Mayo Clinic, Hôpital Beaujon, Kyoto University, Queen Mary Hospital Hong Kong), que incluye pacientes resecados con tumores > 5 cm o más de 3 nódulos (por encima de criterios de Milán, es decir, por encima del estadio A de la clasificación BCCLC), la supervivencia a 5 años fue de un 39%, con una morbimortalidad similar a la del grupo en estadio A<sup>9</sup>. En la serie de Torzilli<sup>10</sup>, los pacientes resecados en estadios B y C de la clasificación BCCLC tienen una supervivencia a 3 años del 80 y el 74%, respectivamente, no diferente estadísticamente de los pacientes en estadios 0 y A (81%). La clasificación BCCLC no ha sido validada en estudios prospectivos e incluye un factor, el *performance status*, subjetivo, que no distingue bien la sintomatología debida al tumor de la debida a la enfermedad hepática y que es difícil de analizar retrospectivamente. Por otra parte, la hipertensión portal, de la que hablaremos más adelante, no debería incluirse en el algoritmo de decisión terapéutica.

El sistema CLIP (Cancer of the Liver Italian Program Group) incluye como factores el *Child-Pugh*, el número de nódulos y su extensión, la presencia de trombosis portal y los valores de alfafetoproteína<sup>12</sup>. El sistema se basó en un estudio retrospectivo de 435 pacientes y, posteriormente, fue validado de forma prospectiva en 196 pacientes intervenidos entre 1995 y 1997<sup>13</sup>. Diversas series han confirmado su importancia como estratificación pronóstica<sup>14,15</sup>, aunque también se

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fpardo@unav.es (F. Pardo).

ha cuestionado su falta de discriminación, tanto para tumores pequeños (la supervivencia con *score* 0 es sorprendentemente baja) como cuando el *score* es superior a 4 (no hay grandes diferencias entre los estadios 4, 5 y 6)<sup>16,17</sup>.

Quizá la clasificación más sencilla e integradora sea la propuesta por la sociedad japonesa, basada a su vez en la clasificación de la IHPBA (International Hepato-Pancreato-Biliary Association). Esta última propone 3 criterios: tumor único, tamaño < 2 cm y ausencia de invasión vascular. El cumplimiento de los 3 criterios sería el T1 y de ninguno el T4. El estadio I correspondería al T1 y el estadio IV-A al T4, o cualquier T con N+ y el IV-B a cualquier T o N con M+. La clasificación japonesa propone un *score* de 0 a 5 sumando los puntos de la IHPBA (0 para el estadio I, 1 para el II, 2 para el III y 3 para el IV) al Child (0 para el A, 1 para el B y para el C). Esta clasificación distingue claramente 6 grupos de pacientes (de 0 a 5 puntos de *score*), con supervivencias significativamente diferentes a 3, 5 y 10 años para cada uno de ellos<sup>17</sup>.

### Objetivos de la intervención quirúrgica

Los objetivos de la cirugía son la realización de una cirugía oncológica, la protección del parénquima remanente y la prevención de la morbimortalidad.

Con la morbimortalidad se han relacionado múltiples factores como el volumen remanente hepático, la edad, la comorbilidad (enfermedad cardiovascular, diabetes, función renal), las transaminasas, la transfusión o el grado de hipertensión portal. Los autores japoneses son especialmente sensibles a la presencia de ascitis o las cifras de bilirrubina (debe ser < 2 mg/dl) y dan gran importancia al test de retención del verde indocianina, hasta el punto de decidir el tipo de resección posible según este test: trisecciónectomía si es normal, bisegmentectomía entre 10 y 19% de retención, segmentectomía entre 20 y 29%, resección en cuña entre 30 y 39% y sólo enucleación si está por encima del 40%<sup>18</sup>.

Además de estos factores preoperatorios hay factores intraoperatorios que influyen en la morbimortalidad de la resección del HCC: la cuantía y localización de la resección, el volumen remanente hepático, la duración de la intervención y la duración del pinzamiento, la hipotensión y utilización de fármacos inotrópicos, y las pérdidas hemáticas.

En este sentido, podemos actuar de distintas formas para mejorar la técnica operatoria: utilización de la ecografía peroperatoria para determinar la cuantía de la resección, mínima movilización hepática, pinzamiento intermitente, disector ultrasónico o hemodilución normovolémica.

Hoy en día, la morbilidad se mantiene por debajo del 30% y la mortalidad no debería superar el 5%. Con ello, la supervivencia al año debería estar alrededor del 90% y a los 5 años del 60%.

### Factores limitantes de la resección del hepatocarcinoma

Establecido que los requisitos para una resección segura son un parénquima hepático remanente suficiente y un función hepática adecuada (Child A), las contraindicaciones para la resección vendrían dadas por el tamaño tumoral, la estadificación quirúrgica y el grado de hipertensión portal.

#### Tamaño tumoral

El tamaño tumoral y su localización condicionan el tipo de cirugía necesaria para efectuar su resección oncológica. Por este motivo, los sistemas de clasificación del riesgo en función de parámetros, como la función hepática o la hipertensión portal, pierden validez. No es lo mismo resecar un HCC de 4 cm en la lengüeta del segmento III en un Child B que un nódulo de 1 cm profundo entre el V y VIII en un Child A. Y, sin embargo, según algunos algoritmos terapéuticos, el primero

no sería susceptible de resección y el segundo sí. Igualmente, la presencia de hipertensión portal no tendría mayor impacto en la evolución del primer paciente.

Clásicamente, se ha considerado que las resecciones mayores (más de 2 segmentos) en hígado patológico tienen una morbilidad y mortalidad muy altas y no se deben realizar. Sin embargo, recientes trabajos han demostrado que es factible realizar grandes hepatectomías en hígados patológicos o incluso cirróticos sin aumentar considerablemente el riesgo. Así, por ejemplo, el grupo de Hong Kong ha publicado 172 grandes resecciones (67 trisecciónectomías derechas y 105 hepatectomías derechas ampliadas al segmento IV o al caudado), con una morbilidad del 14% y una mortalidad del 8,1%<sup>11</sup>. De los 172 hígados, tan sólo 31 eran normales, el resto tenía hepatitis crónica o cirrosis. En el análisis multivariado de los factores que influyen en la mortalidad, estos autores encuentran que el abordaje convencional tiene una mortalidad 20 veces superior a la del abordaje anterior. Igualmente, otros factores como el Child B, la rotura previa del tumor y el tamaño tumoral menor de 10 cm, también son factores significativamente relacionados con la mortalidad. Este último aspecto es importante: las grandes resecciones en tumores pequeños conllevan un alto riesgo de fallo hepático por el escaso remanente. La técnica quirúrgica de este grupo incluye la utilización de bisturí ultrasónico y pinzado intermitente, así como el abordaje anterior descrito por ellos mismos<sup>19</sup> y el uso de azul de metileno para detectar fugas biliares en la superficie cruenta. Desde el año 2002 no dejan drenaje<sup>20</sup> y son especialmente meticulosos con la nutrición de los pacientes.

El International Cooperative Study Group on Hepatocellular Carcinoma publicó los resultados en 300 pacientes con tumores mayores de 10 cm, encontró una supervivencia global a 5 años del 27%, y llegó a la conclusión de que los factores pronósticos clínicos son poco fiables<sup>21</sup>. La mortalidad en esta serie internacional fue del 5%, a pesar de un 60% de hepatectomías mayores.

#### Multinodularidad

Los mismos criterios de Milán para el trasplante de HCC se han aplicado para la resección tumoral. Así, las guías de la EASL y la AASLD contraindican la resección si el paciente tiene tumor mayor de 3 cm o más de 3 nódulos<sup>22</sup>. Sin embargo, la mayoría de las grandes series mundiales resecan pacientes por encima de este límite y los resultados en cuanto a supervivencia son aceptables y, desde luego, mejores que otros tratamientos paliativos<sup>23-29</sup>. Si es cierto que en la mayoría de ellas, la multinodularidad es un factor pronóstico negativo para recidiva y supervivencia, aunque ambas son mejores que con tratamientos no quirúrgicos. El estudio multicéntrico internacional<sup>30</sup>, que compara los datos de 380 pacientes con tumores mayores de 5 cm o multinodulares con los datos de 404 pacientes con tumores únicos menores de 5 cm, llega a la conclusión de que, efectivamente, la supervivencia y tasa de recidiva son peores en el primer grupo, pero que la resección de estos tumores de mayor tamaño o multinodulares puede llevarse a cabo con morbimortalidad idéntica a los tumores únicos de pequeño tamaño. La supervivencia en este grupo de pacientes es de un 39% a 5 años (el 27% libre de enfermedad), muy superior a la alcanzada por otros tipos de tratamiento. Los autores concluyen que sus datos contradicen fuertemente las recomendaciones del BCLC<sup>30</sup>.

#### Cantidad y calidad del remanente hepático

La calidad, y no sólo la cantidad, de remanente hepático es un factor limitante para la resección del HCC. Un estudio multicéntrico mundial encontró una relación directa entre el grado de fibrosis y la supervivencia de los pacientes resecados, tanto por HCC como por otras causas<sup>31</sup>. El International Cooperative Study Group on Hepatocellular Carcinoma encontró como factores significativos en la su-

pervivencia la alfafetoproteína, la invasión vascular, la multinodularidad y el grado de fibrosis (con menos de 4 en el *score* de Ishak la mediana de supervivencia fue de 24 meses frente a 12,7 meses con *score* superior;  $p = 0,03$ )<sup>21</sup>.

La embolización portal preoperatoria es una estrategia de gran impacto a la hora de aumentar el futuro remanente hepático y disminuir la morbilidad de la resección hepática mayor en pacientes cirróticos. Su efectividad en este sentido fue demostrada por diversos estudios tanto orientales como occidentales<sup>32-36</sup> y, de forma prospectiva, por el grupo del Hôpital Beaujon de París<sup>37</sup>. Un reciente metaanálisis confirma la embolización portal como un procedimiento seguro y efectivo para inducir hipertrofia del remanente hepático y disminuir la tasa de fallo hepático postoperatorio<sup>38</sup>. Un estudio retrospectivo del MD Anderson de Texas en pacientes intervenidos por HCC encontró una mortalidad postoperatoria del 18% en el grupo sin embolización portal frente a no mortalidad en los pacientes embolizados preoperatoriamente<sup>39</sup>.

#### Margen tumoral

La cuestión del margen necesario para conseguir buenos resultados es también polémica. Durante mucho tiempo, los estudios japoneses marcaron la pauta de actuación al defender la realización de resecciones anatómicas (de un segmento al menos), basada en la posible diseminación tumoral por vía retrógrada portal<sup>40</sup>. Numerosos estudios, tanto orientales como occidentales, han demostrado menor índice de recidiva tras resecciones anatómicas (segmentarias)<sup>41-46</sup>, pero, de la misma forma, otros estudios no han encontrado esta relación<sup>47</sup>. De hecho, diversos estudios demuestran la misma tasa de recidiva independientemente de la amplitud del margen, posiblemente debido a que la recidiva depende más de la invasión venosa que de la amplitud de la resección<sup>48-50</sup>. Incluso sin margen, con "tumor expuesto", un reciente estudio ha mostrado que ni la supervivencia global ni la libre de enfermedad son peores<sup>51</sup>. El objetivo de la resección anatómica es importante, pero no debe ser en absoluto requisito imprescindible para ofrecer a un paciente la posibilidad de resección.

#### Hipertensión portal

La presencia de hipertensión portal se ha considerado contraindicación para la cirugía resectiva del HCC. En la serie de Bruix et al<sup>52</sup>, la morbilidad tras la resección en pacientes con hipertensión portal es muy alta: la descompensación tras la cirugía ocurrió en 11 de 15 pacientes con gradiente superior a 10 mmHg. Sin embargo, la supervivencia referida por el mismo grupo en 48 pacientes intervenidos en el mismo período fue del 64% a 3 años y no se vio influenciada por la transfusión perioperatoria ni por el tipo de resección<sup>53</sup>. Las guías clínicas, tanto la de la AASLD como la de la EASL, recogen la proposición del BCLC en cuanto a considerar la hipertensión portal una contraindicación para la resección.

Varios estudios cuestionan esta contraindicación. La serie de Fong et al de 412 pacientes encuentra una supervivencia a 5 años del 40% en los pacientes cirróticos Child A, sin tener en cuenta el grado de hipertensión portal<sup>54</sup>. Imamura et al, en una serie de 1.056 hepatectomías consecutivas sin mortalidad, no encuentran relación entre la hipertensión portal y las complicaciones postoperatorias<sup>55</sup>. Jaeck et al recogen, en su estudio, los resultados de 12 series europeas y un total de 1.382 pacientes, y no encuentran relación entre supervivencia e hipertensión portal, excepto en la serie de Llovet<sup>56</sup>. Capusotti et al comparan su experiencia en pacientes con y sin hipertensión portal y concluyen que la hipertensión portal no debe ser una contraindicación para la resección en pacientes Child A, puesto que la supervivencia a corto y largo plazo es idéntica<sup>57</sup>. De la misma manera, Kawano et al encuentran que la presencia de varices esofágicas no influye en absoluto en la supervivencia de los pacientes resecados,

tanto Child A como Child B, y que, por lo tanto, la resección hepática limitada es una buena opción de tratamiento en estos pacientes<sup>58</sup>.

#### Trombosis portal

La presencia de trombosis portal, parcial o completa, se ha considerado una contraindicación absoluta para la resección. De acuerdo con las guías de la EASL y la AASLD, estos pacientes deberían ser considerados únicamente para tratamiento paliativo. Sin embargo, con estos tratamientos la supervivencia apenas alcanza el 10% al año en las mejores series. En series orientales la supervivencia de pacientes resecados con trombosis portal es del 10% a 5 años y la misma supervivencia refiere el International Cooperative Study Group on Hepatocellular Carcinoma<sup>59</sup>. Otras series, como la de Tokio<sup>60</sup>, con tratamientos combinados de quimioembolización y resección, consiguen supervivencias del 42% a 5 años en este tipo de pacientes.

#### Resultados de la resección

Como vemos, los resultados de la resección vienen determinados por diversos factores, de los cuales el estado del hígado es importante. Cuando comparamos la resección con el trasplante, vemos que la supervivencia es similar a corto plazo, pero no así a largo: los pacientes resecados sobreviven menos a largo plazo porque, entre otras cosas, su hígado patológico sigue siendo fuente de nuevos HCC. En la serie española publicada por el grupo de Bellvitge, que comparó la resección con el trasplante en pacientes con HCC, la supervivencia del paciente es la misma hasta los 18 meses (80%)<sup>61</sup>. Analizando esta serie histórica vemos que el 50% de los pacientes trasplantados son Child A: muchos de ellos podrían, sin duda, ser resecados con criterios más agresivos, teniendo en cuenta que la mayoría eran unilobares y ninguno mayor de 5 cm. De hecho, el mismo grupo publicó su serie de HCC resecados, y encontró una supervivencia del 59% a 5 años, realmente buena comparada con otras series<sup>62</sup>.

La mayoría de las series recientes de resección de HCC presentan supervivencias más que aceptables a largo plazo, con morbilidad muy baja<sup>63-67</sup>. Todas ellas resecan pacientes que superan las indicaciones de las guías clínicas de la EASL y la AASLD. Quizá estas 2 guías no representen el estado actual de la indicación de resección del HCC, no sólo en países orientales (donde siguen más los criterios de Makuchi et al<sup>68</sup>) sino también en occidente<sup>69-71</sup>. Un reciente estudio italiano ha estratificado el riesgo de fallo hepático postoperatorio basándose en el MELD<sup>72</sup>. Mediante un análisis retrospectivo de 466 pacientes intervenidos en 2 centros, han establecido 3 grupos de pacientes: MELD < 9, MELD 9-10 y MELD > 10. Los pacientes con MELD < 9 tuvieron una incidencia de fallo hepático irreversible del 0,4%. En los pacientes con MELD de 9-10, la incidencia de fallo hepático fue de 1,2% para resecciones menores de un segmento, 5,1% para segmentectomías o bisegmentectomías y 11,1% para hepatectomías mayores. En este grupo, además, los pacientes con Na > 140 mEq/l no tuvieron fallo hepático. El grupo de pacientes con MELD > 10 tuvo una incidencia de fallo hepático postoperatorio del 20,3% (el 30% en hepatectomías mayores). Basados en estos resultados, los autores proponen un sencillo algoritmo de decisión quirúrgica: todos los pacientes con MELD < 9 pueden ser sometidos a una hepatectomía mayor, con MELD entre 9 y 10 se pueden hacer desde resecciones limitadas hasta bisegmentectomías, dependiendo de la natremia, y los pacientes con MELD > 10 tienen un riesgo de fallo hepático irreversible superior al 15% para cualquier resección. La sencillez de este algoritmo y su objetividad harán de él una herramienta muy válida a la hora de resecar HCC, si estos datos son confirmados prospectivamente.

#### Conclusión

La cirugía moderna tiene medios para afrontar con éxito resecciones de HCC en pacientes cirróticos con criterios más amplios que los

del siglo pasado. La baja morbilidad que hoy se alcanza permite ampliar los criterios de resección como el mejor tratamiento que se puede ofrecer a estos pacientes, habida cuenta de que nunca tendremos injertos hepáticos para todos ellos. Si queremos mantener nuestras curvas de supervivencia muy altas, dejaremos a muchos pacientes sin tratar adecuadamente. Ha llegado quizás la hora de luchar por los pacientes y no por los resultados.

## Bibliografía

1. Iwatsuki S, Starzl TE, Sheahan DG, Yokoyama I, Demetris AJ, Todo S, et al. Hepatic resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg*. 1991;214:221-8.
2. Mazzaferrro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *N Eng J Med*. 1996;334:693-9.
3. Yao FY, Xiao L, Bass NM, Kerlan R, Ascher NL, Roberts JP. Validation of the UCSF-expanded criteria based on preoperative imaging. *Am J Transplant*. 2007;7:2587-96.
4. Herrero JI, Sangro B, Pardo F, Quiroga J, Iñarribaegui M, Rotellar F, et al. Liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma across Milan Criteria. *Liver Transpl*. 2008;14:272-8.
5. Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, Tomimatsu M, Okazaki N, Hasegawa H, et al. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. *Cancer*. 1985;56:918-28.
6. Llovet JM, Bru C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCCLC staging classification. *Semin Liver Dis*. 1999;19:329-37.
7. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol*. 2001;35:421-30.
8. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2005;42:1208-36.
9. Ng KK, Vaithen JN, Pawlik TM, Lauwers GY, Regimbeau JM, Belghiti J, et al. Is hepatic resection for large or multinodular hepatocellular carcinoma justified? Results from a multi-institutional database. *Ann Surg Oncol*. 2005;12:364-73.
10. Torzilli G, Donadon M, Marconi M, Palmisano A, Del Fabbro D, Spinelli A, et al. Hepatectomy for hepatocellular carcinoma in stage B and C of BCCLC classification: a feasible, safe, and effective treatment. *Arch Surg*. 2008;143:1082-90.
11. Chik BH, Liu CL, Fan ST, Lo CM, Poon RTP, Lam CM, et al. Tumor size and operative risks of extended right-sided hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *Arch Surg*. 2007;142:63-9.
12. The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) Investigators. A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients. *Hepatology*. 1998;28:751-5.
13. The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) Investigators. Prospective validation of the CLIP score: a new prognostic system for patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2000;31:840-5.
14. Levy I, Sherman M, The Liver Cancer Study Group of the University of Toronto. Staging of hepatocellular carcinoma: assessment of the CLIP, Okuda, and Child-Pugh staging systems in a cohort of 257 patients in Toronto. *Gut*. 2002;50:881-5.
15. Ueno S, Tanabe G, Sako K, Hiwaki T, Hokotate H, Fukukura Y, et al. Discrimination value of the new Western prognostic system (CLIP score) for hepatocellular carcinoma in 662 Japanese patients. *Hepatology*. 2001;34:529-34.
16. Llovet JM, Bruix J. Prospective validation of the Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) score: a new prognostic system for patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma [carta]. *Hepatology*. 2000;32:679-80.
17. Kudo M, Chung H, Osaki Y. Prognostic staging system for hepatocellular carcinoma (CLIP score): its value and limitations, and a proposal for a new staging system, the Japan Integrated Staging Score (JIS score). *J Gastroenterol*. 2003;38:207-15.
18. Imamura H, Sano K, Sugawara Y, Kokudo N, Makuchi M. Assessment of hepatic reserve for indication of hepatic resection: decision tree incorporating indocyanine green test. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2005;12:16-22.
19. Liu CL, Fan ST, Lo CM, Poon RT, Wong J. Anterior approach for major right hepatic resection for large hepatocellular carcinoma. *Ann Surg*. 2000;232:25-31.
20. Liu CL, Fan ST, Lo CM, Wong Y, Ng IO, Lam CM, et al. Abdominal drainage after hepatic resection is contra-indicated in patients with chronic liver diseases. *Ann Surg*. 2004;239:194-201.
21. 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;140:450-8.
22. Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. *Hepatology*. 1999;30:1434-40.
23. 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;15:270-85.
24. 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;218:145-51.
25. Pitre J, Houssin D, Kracht M. Resection of hepatocellular carcinomas. Analysis of prognostic factors of a multicenter series of 153 patients. *Gastroenterol Clin Biol*. 1993;17:200-6.
26. Di Carlo V, Ferrari G, Castoldi R, Nadalin S, Marenghi C, Molteni B, et al. Surgical treatment and prognostic variables of hepatocellular carcinoma in 122 cirrhotics. *Hepatogastroenterology*. 1995;42:222-9.
27. Grazi GL, Ercolani G, Pierangeli F, Del Gaudio M, Cescon M, Cavallari A, et al. Improved results of liver resection for hepatocellular carcinoma on cirrhosis give the procedure added value. *Ann Surg*. 2000;234:71-8.
28. Imamura H, Matsuyama Y, Tanaka E, Ohkubo T, Hasegawa K, Miyagawa S, et al. Risk factors contributing to early and late phase intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *J Hepatol*. 2003;38:200-7.
29. Poon RT, Fan ST, Ng IO, Lo CM, Liu CL, Wong J. Different risk factors and prognosis for early and late intrahepatic recurrence after resection of hepatocellular carcinoma. *Cancer*. 2000;89:500-7.
30. Ng KK, Vaithen JN, Pawlik TM, Lauwers GY, Regimbeau JM, Belghiti J, et al. Is hepatic resection for large or multinodular hepatocellular carcinoma justified? Results from a multi-institutional database. *Ann Surg Oncol*. 2005;12:364-73.
31. Biliomaria MM, Lauwers GY, Doherty DA, Nagorney DM, Belghiti J, Do KA, et al. Underlying liver disease, not tumor factors, predicts long-term survival after resection of hepatocellular carcinoma. *Arch Surg*. 2001;136:528-35.
32. Lee KC, Kinoshita H, Hirohashi K, Kubo S, Iwasa R. Extension of surgical indications for hepatocellular carcinoma by portal vein embolization. *World J Surg*. 1993;17:109-15.
33. Yamakado K, Takeda K, Matsumura K, Nakatsuka A, Hirano T, Kato N, et al. Regeneration of the unembolized liver parenchyma following portal vein embolization. *J Hepatol*. 1997;27:871-80.
34. Wakabayashi H, Okada S, Maeba T, Maeta H. Effect of preoperative portal vein embolization on major hepatectomy for advanced-stage hepatocellular carcinomas in injured livers: a preliminary report. *Surg Today*. 1997;27:403-10.
35. Shimamura T, Nakajima Y, Une Y, Namieno T, Ogashawara K, Yamashita K, et al. Efficacy and safety of preoperative percutaneous transhepatic portal embolization with absolute ethanol: a clinical study. *Surgery*. 1997;81:135-41.
36. Azoulay D, Castaing D, Krissat J, Smail A, Hargreaves GM, Lemoinne A, et al. Percutaneous portal vein embolization increases the feasibility and safety of major liver resection for hepatocellular carcinoma in injured liver. *Ann Surg*. 2000;232:665-72.
37. 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;237:208-17.
38. Abulkhir A, Limongelli P, Healey AJ, Damrah O, Tait P, Jackson J, et al. Preoperative portal vein embolization for major liver resection: a meta-analysis. *Ann Surg*. 2008;247:49-57.
39. Palavecino M, Chun YS, Madoff DC, Zorzi D, Kishi Y, Kaseb AO, et al. Major hepatic resection for hepatocellular carcinoma with or without portal vein embolization: Perioperative outcome and survival. *Surgery*. 2009;145:399-405.
40. Makuuchi M, Hasegawa H, Yamazaki S. Ultrasonically guided subsegmentectomy. *Surg Gynecol Obstet*. 1985;161:346-50.
41. Takayama T, Makuuchi M, Watanabe K, Kosuge T, Takayasu K, Yamazaki S, et al. A new method for zapping hepatic subsegment: counterstaining identification technique. *Surgery*. 1991;109:226-9.
42. Franco D, Smadja C, Kuhwaji F, Grange D, Kemeny F, Traynor O. Segmentectomies in the management of liver tumors. *Arch Surg*. 1988;123:519-22.
43. Castaing D, Garden OJ, Bismuth H. Segmental liver resection using ultrasound-guided selective portal venous occlusion. *Ann Surg*. 1989;210:20-3.
44. Hasegawa K, Kokudo N, Imamura H, Matsuyama Y, Aoki T, Minagawa M, et al. Prognostic impact of anatomic resection for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg*. 2005;242:252-9.
45. Ueno S, Kubo F, Sakoda M, Hiwatashi K, Tateno T, Mataki Y, et al. Efficacy of anatomic resection vs non-anatomic resection for small nodular hepatocellular carcinoma base on gross classification. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2008;15:493-500.
46. Regimbeau JM, Kianmanesh R, Farges O, Dondero F, Sauvanet A, Belghiti J. Extent of liver resection influences the outcome in patients with cirrosis and small hepatocellular carcinoma. *Surgery*. 2002;131:311-7.
47. Nanashima A, Sumida Y, Abo T, Nagasaki T, Tobinaga S, Fukuoka H, et al. Comparison of survival between anatomic and non-anatomic liver resections in patients with hepatocellular carcinoma: significance of surgical margin on non-anatomic resection. *Acta Chir Belg*. 2008;108:532-7.
48. Poon RT, Fan ST, Ng IO, Wong J. Significance of resection margin in hepatectomy for hepatocellular carcinoma. A critical reappraisal. *Ann Surg*. 2000;231:544-51.
49. Yoshida Y, Kanematsu T, Matsumata T, Takenaka K, Sugimachi K. Surgical margin and recurrence after resection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. Further evaluation of limited hepatic resection. *Ann Surg*. 1989;209:297-301.
50. Poon RT, Fan ST, Lo CM, Liu CL, Wong J. Intrahepatic recurrence after curative resection of hepatocellular carcinoma: long-term results of treatment and prognostic factors. *Ann Surg*. 1999;269:216-22.
51. Matsui Y, Terakawa N, Satoi S, Kaibori M, Kitade H, Takai S, et al. Postoperative outcomes in patients with hepatocellular carcinomas resected with exposure of tumor surface. Clinical role of the no-margin resection. *Arch Surg*. 2007;142:596-602.
52. Bruix J, Castells A, Bosch J, Feu F, Fuster J, García-Pagán JC, et al. Surgical resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: prognostic value of preoperative portal pressure. *Gastroenterology*. 1996;111:1018-22.
53. Fuster J, García-Valdecasas JC, Grande L, Tabet J, Bruix J, Anglada T, et al. Hepatocellular carcinoma and cirrhosis. Results of surgical treatment in a European series. *Ann Surg*. 1996;223:297-302.
54. Fong Y, Sun RL, Jarnagin W, Blumgart LH. An analysis of 412 cases of hepatocellular carcinoma at a Western center. *Ann Surg*. 1999;229:790-9.

55. Imamura H, Seyama Y, Kokudo N, Maema A, Sugawara Y, Sano K, et al. One thousand fifty-six hepatectomies without mortality in 8 years. *Arch Surg.* 2003;138:1198-206.
56. Jaek D, Bachellier P, Oussoultzoglou E, Weber JC, Wolf P. Surgical resection of hepatocellular carcinoma. Post-operative outcome and long-term results in Europe: an overview. *Liver Transpl.* 2004;10 Suppl 1:S58-63.
57. Capussotti L, Ferrero A, Viganò L, Muratore A, Polastri R, Bouzari H. Portal hypertension: contraindication to liver surgery? *World J Surg.* 2006;30:992-9.
58. Kawano Y, Sasaki A, Kai S, Endo Y, Iwaki K, Uchida H, et al. Short- and long-term outcomes after hepatic resection for hepatocellular carcinoma with concomitant esophageal varices in patients with cirrosis. *Ann Surg Oncol.* 2008;15:1670-6.
59. Pawlik TM, Poon RT, Abdalla EK, Ikai I, Nagorney DM, Belghiti J, et al. Hepatectomy for hepatocellular carcinoma with major portal or hepatic vein invasion: results of a multicenter study. *Surgery.* 2005;137:403-10.
60. Minagawa M, Makuchi M, Takayama T, Ohtomo K. Selection criteria for hepatectomy in patients with hepatocellular carcinoma and portal vein tumor thrombus. *Ann Surg.* 2001;233:379-84.
61. Figueras J, Jaurrieta E, Valls C, Ramos E, Serrano T, Rafecas A, et al. Resection or transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: outcomes based on indicated treatment strategy. *J Am Coll Surg.* 2000;190:580-7.
62. Figueras J, Ibáñez L, Ramos E, Valls C, Serrano T, Camprubí I, et al. La resección es un buen tratamiento del hepatocarcinoma sobre hígado cirrótico en pacientes seleccionados. *Cir Esp.* 2002;71:28-33.
63. Ho MC, Huang GT, Tsang YM, Lee PH, Chen DS, Sheu JC, et al. Liver resection improves the survival of patients with multiple hepatocellular carcinomas. *Ann Surg Oncol.* 2009;16:848-55.
64. Nathan H, Schulick RD, Choti MA, Pawlik TM. Predictors of survival after resection of early hepatocellular carcinoma. *Ann Surg.* 2009;249:799-805.
65. Wang CC, Iyer SG, Low JK, Lin CY, Wang SH, Lu SN, et al. Perioperative factors affecting long-term outcomes of 473 consecutive patients undergoing hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2009;doi:10.1245/s10434-009-0448-y.
66. Cunningham SC, Tsai S, Marques HP, Mira P, Cameron A, Barroso E, et al. Management of early hepatocellular carcinoma in patients with well-compensated cirrhosis. *Ann Surg Oncol.* 2009;doi:10.1245/s10434-009-0364-1.
67. Chok KS, Ng KK, Poon RT, Lo CM, Fan ST. Impact of postoperative complications on long-term outcome of curative resection for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg.* 2009;96:81-7.
68. Makuchi M, Kosuge T, Takayama T, Yamakazi S, Kakazu Y, Miyagawa S, et al. Surgery for small liver cancers. *Semin Surg Oncol.* 1993;9:298-304.
69. Chirica M, Scatton O, Massault PP, Aloia T, Randone B, Dousset B, et al. Treatment of stage IVA hepatocellular carcinoma. *Arch Surg.* 2008;143:538-43.
70. Capussotti L, Ferrero A, Viganò L, Polastri R, Tabone M. Liver resection for HCC with cirrosis: Surgical perspectives out of EASL/AASLD guidelines. *Eur J Surg Oncol.* 2009;35:11-5.
71. Ribero D, Curley SA, Imamura H, Madoff DC, Nagorney DM, Ng KK, et al. Selection for resection of hepatocellular carcinoma and surgical strategy: indications for resection, evaluation of liver function, portal vein embolization, and resection. *Ann Surg Oncol.* 2008;15:986-92.
72. Cescon M, Cucchetti A, Grazi GL, Ferrero A, Viganò L, Ercolani G, et al. Indication of the extent of hepatectomy for hepatocellular carcinoma on cirrosis by a simple algorithm base don preoperative variables. *Arch Surg.* 2009;144:57-63.