

Tratamiento quirúrgico del hepatocarcinoma en el paciente cirrótico: ¿resección o trasplante?

J. Santoyo, M.A. Suárez, J.L. Fernández, M. Jiménez, C. Ramírez, A. Pérez Daga, J.A. Bondia y A. de la Fuente
Servicio de Cirugía General y Digestiva. Cirugía HBP y Trasplante Hepático. Hospital Carlos Haya. Málaga.

Resumen

La cirrosis es una enfermedad preneoplásica (la probabilidad de desarrollar un hepatocarcinoma a los 5 años es del 20%). El tratamiento curativo del hepatocarcinoma es la exéresis quirúrgica radical mediante resección o trasplante. No existen estudios prospectivos y aleatorizados que comparen la resección frente al trasplante. La supervivencia global a 5 años, con ambas técnicas en casos seleccionados, es superior con el trasplante (60-80%) que con la resección (30-50%). Además, la recurrencia tumoral a largo plazo es muy superior con la resección (70-100%) que con el trasplante (10-20%). En circunstancias ideales de tratamiento (adecuada selección, baja morbilidad, disponibilidad de órganos, etc.), el trasplante es una técnica superior, ya que trata simultáneamente la enfermedad tumoral y la enfermedad primaria. No obstante, la recidiva de la enfermedad original (virus C) y los efectos de la inmunosupresión crónica pueden empeorar los resultados a largo plazo.

Palabras clave: Hepatocarcinoma. Hepatectomía. Trasplante hepático.

(Cir Esp 2001; 70: 42-47)

Introducción

El hepatocarcinoma (HC) es el tumor primitivo del hígado más frecuente, estimándose que hay más de un millón de nuevos casos al año en todo el mundo, y con una tendencia creciente. En nuestro entorno la gran mayoría de los HC asientan sobre un hígado cirrótico (VHB, VHC, alcohol), calculándose que la probabilidad de desarrollar

Correspondencia: Dr. J. Santoyo.
Servicio de Cirugía General y Digestiva. Hospital Carlos Haya.
Av. Carlos Haya, s/n. 29010 Málaga.
Correo electrónico: jsantoyo@hch.sas.cica.es

Aceptado para su publicación en abril de 2001.

SURGICAL TREATMENT OF HEPATOCARCINOMA IN CIRRHOTIC PATIENTS. RESECTION OR TRANSPLANTATION?

Cirrhosis is a preneoplastic disease and the probability of developing hepatocarcinoma at 5 years is 20%. Curative treatment of hepatocarcinoma is radical surgical excision through resection or transplantation. No prospective randomized studies comparing resection with transplantation have been published. When these techniques are performed in selected patients, overall 5-year survival is higher with transplantation (60-80%) than with resection (30-50%). Moreover, tumoral recurrence in the long term is much higher with resection (70-100%) than with transplantation (10-20%). When the circumstances of treatment are ideal (appropriate patient selection, low morbidity and mortality, available organs, etc.) transplantation is the superior technique since it treats both the tumoral and the underlying disease simultaneously. Nevertheless, recurrence of the original disease (hepatitis C virus) and the effects of chronic immunosuppression may adversely affect the long-term results.

Key words: Hepatocarcinoma. Hepatectomy. Liver transplantation.

un HC es de un 3-6% anual. España es una zona de incidencia intermedia, estimándose una tasa de 6-8 nuevos casos por 100.000 habitantes/año¹. Esto supondría que en España habría unos 2.400-3.600 nuevos casos al año, de los que aproximadamente 240-360 (10%) podrían ser candidatos a tratamiento quirúrgico².

En los últimos años han surgido una gran cantidad de alternativas terapéuticas para estos tumores³⁻⁵. Aunque clásicamente se ha considerado que el tratamiento curativo de primera línea es la resección quirúrgica, de forma reciente está emergiendo el trasplante hepático como una opción más eficaz^{5,7}.

No existen, hoy día, datos fiables sobre biología tumoral que nos permita conocer de antemano cuál va a ser la capacidad de crecimiento o de invasividad del HC. Sin embargo, se ha podido estudiar el tiempo de duplicación

tumoral, que es variable según las características histológicas de cada tumor (1-19 meses), aunque se estima que la media es de unos 6 meses. Aproximadamente, un tercio de los HC pequeños presentan un crecimiento rápido (tiempo de duplicación tumoral de 60 días), por lo que tardarían 3-4 meses en exceder de 5 cm. El resto de tumores presenta un ritmo de crecimiento más lento (tiempo de duplicación entre 150 y más de 300 días)^{8,9}. En el mejor de los casos, en tumores pequeños, subclínicos (pT1-2), la supervivencia espontánea del HC a los 3 años es del 50%, siendo prácticamente de 0% a los 5 años^{10,11}. Por tanto, cualquier tratamiento con intencionalidad tanto curativa como paliativa debe tener en cuenta estos datos y ofrecer una mejora significativa respecto a la supervivencia espontánea.

La presente revisión se centrará en este grupo de pacientes con cirrosis y HC pequeños en los que es posible realizar un tratamiento quirúrgico con intencionalidad curativa. Las opciones terapéuticas fundamentalmente paliativas, para la gran mayoría de los HC, no serán analizadas. El debate actual se centra, por tanto, en decidir qué opción terapéutica es la mejor para estos pacientes con tumores limitados, la resección o el trasplante. Dado que no existe ningún estudio prospectivo y aleatorizado (nivel de evidencia I) que compare ambas opciones, las opiniones se basan en series retrospectivas bien analizadas y en opiniones de expertos (nivel de evidencia III-IV).

Resección del hepatocarcinoma

A partir de la experiencia de las series orientales, se ha considerado que el tratamiento estándar curativo del HC es la resección hepática parcial. Los excelentes resultados obtenidos en series chinas y japonesas¹²⁻¹⁴ se lograron también en series europeas a medida que se aplicaron las mismas técnicas (resecciones limitadas) y similares criterios de selección (tumores pequeños y buena función hepática)¹⁵⁻¹⁷. No obstante, a pesar de los programas de detección precoz en pacientes cirróticos con alfafetoproteína (AFP) y ecografía, la tasa de candidatos a resección sigue siendo inferior al 10%.

Indicaciones de resección

Hoy día, se acepta que los mejores candidatos a resección quirúrgica son aquellos con una buena función hepática (Child-Pugh A), sin hipertensión portal (gradiente de presión hepática < 10 mmHg), y con tumores únicos bien delimitados, periféricos y de diámetro inferior a 5 cm¹⁸⁻²¹. Pacientes cirróticos con estadios Child-Pugh más avanzados (B-C) o con hipertensión portal tienen una elevada mortalidad perioperatoria. La resección de tumores en pacientes con estadios Child-Pugh más avanzados²², con tumores más grandes²³, o multifocales²⁴, es técnicamente factible, pero los resultados en términos de morbimortalidad postoperatoria y recurrencia son invariablemente peores^{25,26}.

Diagnóstico preoperatorio

Un aspecto esencial para decidir el tratamiento más idóneo es la estadificación tumoral preoperatoria. Los estudios de imagen actuales (ecografía con potenciadores de señal, TC helicoidal, TC lipiodol, RM-gadolinio, ecografía intraoperatoria, etc.), son muy sensibles en la detección de nódulos incluso de 1 cm de diámetro. Con estos estudios es posible conocer de forma bastante correcta el estadio TNM, que en definitiva será en el que nos basaremos para decidir el tratamiento. No obstante, a partir del examen de hígados cirróticos en el trasplante, se ha podido observar que en un elevado porcentaje de casos (30-50%), los estudios preoperatorios de imagen proporcionan una infraestadificación tumoral, sobre todo del pT, ya sea por la existencia no sospechada de otros nódulos o por la presencia de invasión vascular^{27,28}. Esta infraestadificación es, en alguna medida, responsable de la recidiva temprana del HC tras la resección parcial. Por otro lado, se ha comprobado que la actual clasificación TNM tiene escaso valor pronóstico tras la resección del HC²⁹.

Estrategia quirúrgica

Un aspecto importante es la selección de la técnica quirúrgica. Desde el punto de vista funcional y oncológico, parece demostrado que la técnica de resección de elección es la segmentectomía hepática^{30,31}. Resecciones más amplias (lobectomías, hepatectomías mayores) conllevan un mayor riesgo de insuficiencia hepática postoperatoria, sin un mayor beneficio oncológico. Por otro lado, resecciones más económicas (subsegmentectomías, tumorectomías) están asociadas en algunos estudios a un mayor riesgo de recidiva precoz³¹⁻³³. En muchos estudios, sin embargo, no se ha observado una correlación entre la distancia del margen de resección y la recurrencia²⁶. Recientemente, se está intentando minimizar la manipulación intraoperatoria del tumor, con objeto de evitar la diseminación de células tumorales.

Los objetivos de la técnica quirúrgica son realizar la resección completa del tumor, con márgenes sanos, preservar el máximo de parénquima hepático funcional, y minimizar la hemorragia (transfusión) intraoperatoria, asociada a morbilidad postoperatoria y a riesgo teórico de recidiva. En general, la resección en el paciente cirrótico es más compleja, ya que la anatomía hepática está muy distorsionada y, además, existe una mayor tendencia hemorrágica por la hipertensión portal y la coagulopatía³⁴. Usualmente, se realiza con control ecográfico intraoperatorio, que nos permite el diagnóstico de nódulos no sospechados, y nos informa de las relaciones vasculares con el tumor. La transección hepática se hace con técnicas de clampaje pedicular (Pringle) intermitente³⁰. Los refinamientos en la técnica quirúrgica y los progresos en la tecnología aplicada a la cirugía hepática han contribuido decisivamente en una mejora de los resultados perioperatorios y a largo plazo^{35,36}.

Supervivencia

En épocas previas la mortalidad postoperatoria de las resecciones en pacientes cirróticos era muy elevada (10-

TABLA 1. Resultados de series recientes que comparan la resección frente al trasplante en hepatocarcinomas seleccionados

Autor, publicación	Año	Número RX/TX neoadyuvante	Tratamiento neoadyuvante	Resección (%)				Trasplante (%)			
				Supervivencia		Supervivencia libre de enfermedad		Supervivencia		Supervivencia libre de enfermedad	
				3 años	5 años	3 años	5 años	3 años	5 años	3 años	5 años
Yamamoto et al, Cancer ⁵²	1999	294/270	—	71	47	24	14	76	63	63	54
Llovet et al, Hepatology ⁵³	1999	77/87	No	62	51	39	25	82	69	82	< 69
Figueras et al, J Am Coll Surg ⁵⁴	2000	35/85	QE	57	51	44	31	74	60	72	60

RX: resección. TX: trasplante. QE: quimoembolización.

20%, e incluso superior). Más recientemente, la mejor selección de los enfermos (Child-Pugh A) y avances en las técnicas quirúrgicas y anestésicas hacen que la mortalidad perioperatoria sea frecuentemente inferior al 5%. De hecho, en series orientales actuales la mortalidad es incluso menor, con una tendencia hacia el 0%^{18,36}.

Con una adecuada selección del paciente y de la técnica de resección quirúrgica del HC sobre cirrosis, actualmente es posible obtener una supervivencia global a 5 años superior al 30-50% en la mayoría de las series^{18-21,32-36}. En casos muy seleccionados (pT1-2) la supervivencia global a largo plazo es del 70%⁵.

Recurrencia

No obstante, el reverso de estas estimulantes cifras es la elevada tasa de recidiva tumoral. Debido a la progresión de la hepatopatía, y que el hígado cirrótico sigue generando tumores, la supervivencia a 5 años libre de enfermedad suele ser inferior al 10-20%, y la tasa acumulada de recurrencia del 70-100%³⁷, con una incidencia anual de recurrencia estimada del 15-25%^{13,26,29,34,37}. De los factores pronósticos de recidiva tumoral estudiados (tamaño tumoral, número de nódulos, bilobularidad, cápsula, satélisis, valor de AFP, invasión vascular, presencia de cirrosis, grado de actividad inflamatoria, tipo de resección, transfusión intraoperatoria, estadio pTNM, etc.), el factor que invariablemente ha demostrado ser más significativo ha sido la invasión vascular tanto macroscópica como microscópica²⁶. El tamaño tumoral también es importante, ya que un mayor diámetro tumoral está asociado a la presencia de satélisis, multifocalidad e invasión vascular. Los factores técnicos que el cirujano puede controlar para disminuir la recidiva son realizar una técnica meticulosa minimizando la hemorragia, conseguir unos márgenes sanos (> 1cm), y evitar la excesiva manipulación del tumor^{38,39}.

Tratamiento de la recidiva

Tras la resección, los esfuerzos deben dirigirse hacia la detección precoz de la recurrencia, ya que muchos de estos pacientes (entre un 10 y un 48%) con recidivas tumorales aisladas pueden ser correctamente tratados mediante reresección hepática, siendo la supervivencia de nódulos solitarios similar a la de la primera resección⁴⁰. También se puede realizar trasplante hepático, alcohóli-

zación percutánea u otros métodos paliativos (quimoembolización, radiofrecuencia, etc.).

Trasplante hepático

Inicialmente, el trasplante hepático se indicó en HC irresecables no seleccionados, con frecuencia de gran tamaño, con invasión vascular, etc.⁴¹⁻⁴⁴. Los resultados fueron decepcionantes, ya que la recidiva precoz era la norma (50% antes de los 3 años) y la supervivencia a largo plazo inferior al 20%. Consiguientemente, durante muchos años se consideró que el HC no era una buena indicación de trasplante. Sin embargo, incluso en estas experiencias iniciales, se observó que los tumores incidentales, encontrados en piezas de hepatectomía, y los HC transplantados en estadios I y II, tenían una supervivencia a 5 años similar a la indicación por patología no tumoral (> 70%)⁴². En el estudio pionero de Bismuth et al⁴⁵, la supervivencia libre de enfermedad de los HC inferior a 3 cm y con uno o dos nódulos era muy superior con el trasplante que con la resección (83% frente a 18%). Estos mismos resultados han sido reproducidos en un gran número de series en las que se aplicó unos criterios estrictos de selección, obteniéndose una supervivencia global y libre de enfermedad a 5 años del 60-80 y el 60-70%, respectivamente⁴⁶⁻⁵⁴. En la tabla 1 se detallan los resultados de los estudios más recientes que comparan la resección con el trasplante.

Selección de pacientes

El trasplante parece especialmente indicado en HC únicos centrales o periféricos inferiores a 5 cm, o múltiples (más de 3 nódulos inferiores a 3 cm de diámetro), unilobulares o bilobulares, sin invasión vascular, y en pacientes cirróticos con cualquier estadio Child-Pugh. El HC debe estar limitado al hígado, por lo que es necesario descartar invasión linfática o metástasis a distancia^{52,55}.

Estadificación preoperatoria

Con los medios de imagen actuales (TC helicoidal, RM, etc.) se puede determinar con bastante certeza el tamaño tumoral (incluso nódulos de 1 cm), el número de

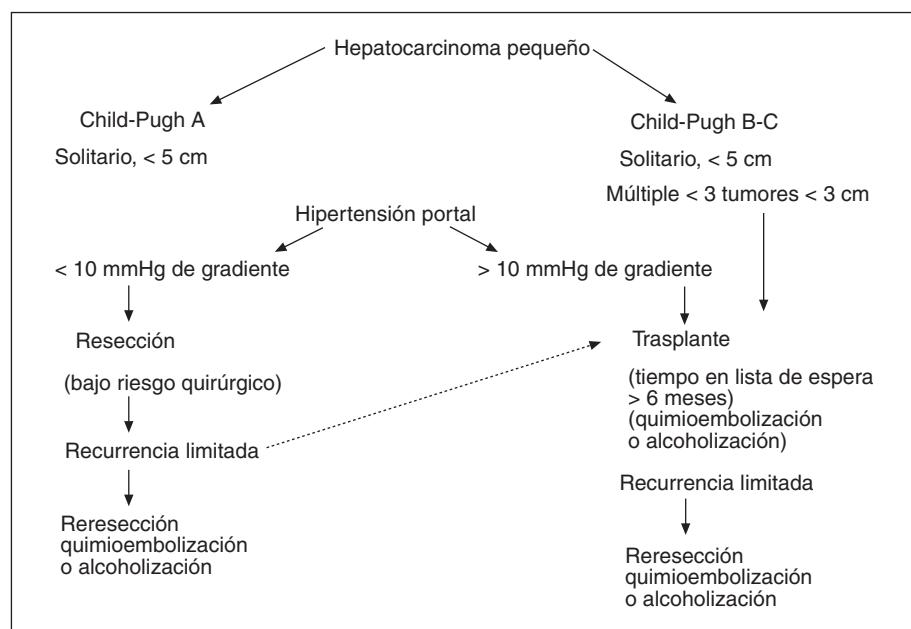


Fig. 1. Esquema de tratamiento para hepatocarcinoma de pequeño tamaño.

TABLA 2. Resultados globales en series recientes de hepatocarcinomas pequeños tratados mediante resección o trasplante

	Resección (%) ^{18-21,25,36-41}	Trasplante (%) ^{45-55,58,59}
Resecabilidad	< 5	> 10
Mortalidad postoperatoria	< 5	< 10
Supervivencia a 6 años	30-50	60-80
Recurrencia a 5 años	70-100	10-15
Salida de lista activa	-	15-30

nódulos y su distribución intrahepática. Sin embargo, es difícil precisar el grado de invasión vascular (salvo que exista una trombosis venosa evidente) y la multifocalidad (tumores infracentimétricos). Por ello, es frecuente que exista una infraestadificación preoperatoria. De hecho, ya ha sido comentado, que en el 30-50% de los HC existe una infraestadificación con respecto al examen final de la pieza de hepatectomía^{27,28}. Por otro lado, existe cada vez más consenso acerca de que la actual clasificación TNM para el HC es inadecuada, ya que tiene poco valor pronóstico al considerar la bilobularidad de los nódulos (pT4) un estadio más avanzado que la invasión vascular (pT2-3)⁵⁶. Para algunos autores, la quimioembolización pretrasplante tendría una doble utilidad y permitiría un control oncológico del crecimiento tumoral y la detección de pequeños focos de HC⁵⁷.

Supervivencia

La mortalidad postoperatoria del trasplante en las series más recientes es inferior al 10-15%, aunque en general algo superior a la mortalidad obtenida con la resección parcial. Cuando se han seleccionado adecuadamente los pacientes, la supervivencia a 5 años es del 60-75%^{48-54,58}, cifras similares a las obtenidas en nuestro país, del 49 y el 66%².

Recurrencia

Cuando se aplican estrictos criterios de selección, la tasa de recurrencia a largo plazo es inferior al 10-15%^{41,53,54}. Los factores pronósticos de recurrencia analizados son similares a los de la resección, es decir, el tamaño (> 5 cm), los valores altos de AFP (> 500), el número de nódulos (> 3-5), la ausencia de cápsula y la invasión vascular, sobre todo macroscópica⁵⁹. La recurrencia tras el trasplante suele ser más extensa y extrahepática que tras la resección, debido a la inmunosupresión, por lo que en general es más difícil su tratamiento^{52,60}.

Tratamiento neoadyuvante y tratamiento en lista activa

Una de las principales limitaciones actuales para efectuar un trasplante en un paciente con HC es la escasez relativa de órganos y el aumento creciente de los tiempos medios en lista activa. Se calcula que entre un 15 y un 25% (3-5% cada mes) de pacientes candidatos a trasplante son sacados de lista por muerte y/o progresión tumoral⁶¹. Éste es un factor a tener en cuenta para realizar los análisis de los resultados del trasplante según la intención de tratamiento, que hace que éstos sean peores a medida que aumenta el tiempo de espera⁵³. Por tanto, cuanto mayor sea el tiempo teórico de permanencia en lista, más importante será ofrecer algún tratamiento como control tumoral para detener la progresión del HC, sobre todo si se prevé un tiempo largo de espera (más de 6 meses). El más utilizado ha sido la quimioembolización, y aunque los resultados no han sido uniformemente satisfactorios, en algunos estudios sí ha sido una estrategia eficaz^{55,61,62}. Otra alternativa es la alcoholización percutánea de los nódulo/s tumoral/es, aunque con esta técnica la experiencia es menor⁶³. Finalmente, algunos pacientes con tumores solitarios y resecables, pueden ser tratados inicialmente con resección y posteriormente rescatados con tras-

TABLA 3. Ventajas y limitaciones de la resección y el trasplante como tratamiento primario del hepatocarcinoma

	Ventajas	Inconvenientes
Resección	Tratamiento inmediato Aceptable supervivencia a largo plazo Baja mortalidad (< 5%)	Baja tasa de resecabilidad (< 10%) Alta recurrencia (70-100%) No trata la cirrosis Difícil estadificación preoperatoria Escasez de órganos y tiempo largo en lista Mortalidad inmediata (10%) Recidiva de la enfermedad primaria (VHC) Coste económicos
Trasplante	Trata simultáneamente el hepatocarcinoma y la cirrosis Alta supervivencia a largo plazo Cifra baja de recidiva	

plante si los signos histológicos son desfavorables o existe recidiva⁶⁴. Hasta ahora, muy pocos pacientes han sido tratados con esta estrategia, por lo que es difícil sacar conclusiones⁶⁵.

Estrategia actual de tratamiento

El objetivo del tratamiento del paciente cirrótico con un HC debe ser conseguir la máxima supervivencia a largo plazo con la mejor calidad de vida posible, y con una mínima mortalidad inmediata⁶⁶. En la decisión del tratamiento deben considerarse los factores ya señalados de estado general, edad, características tumorales, grado de función hepática, tiempo estimado de lista de espera, etc. En la tabla 2 pueden apreciarse algunos resultados globales de resección frente a trasplante en HC pequeños, que deben ser tenidos en cuenta para la elección del tratamiento. En la figura 1 está representado una propuesta de esquema de tratamiento para estos tumores seleccionados.

La resección debe reservarse para HC pequeños (< 5 cm), únicos, periféricos y en los que exista una buena función hepática (Child-Pugh A, sin hipertensión portal). En estos casos es esperable a los 5 años una supervivencia mayor del 50%, y una tasa de recurrencia acumulada mayor del 70%. Dicha recurrencia puede estar limitada al hígado (30-50%) y ser tratada mediante terresección hepática o mediante algún método de destrucción tumoral percutáneo (quimioembolización, alcoholización, radiofrecuencia, etc.). Un número de casos muy seleccionado, con un seguimiento estrecho y con factores de mal pronóstico de recidiva (invasión microvascular, nódulos satélites, etc.) o con recidiva limitada pueden ser evaluados para trasplante.

Alternativamente, este grupo de pacientes, que son buenos candidatos para resección, también puede tratarse con trasplante como primera opción terapéutica. El factor limitante fundamental será la oferta de órganos y el tiempo de espera para trasplante. Si el tiempo estimado de permanencia en lista activa es inferior a 6 meses, posiblemente no sea necesario un tratamiento neoadyuvante de control tumoral. Si el tiempo de espera estimado es mayor, sí será conveniente emplear algún tratamiento previo, como la resección inicial, la quimioembolización, la alcoholización, o la radiofrecuencia. Dado que el con-

trol tumoral y la supervivencia en los 2-3 años primeros es similar con cualquiera de las tres opciones descritas, parece razonable emplear los métodos percutáneos como mejor tratamiento para el control tumoral, y reservar la resección, que dificultaría el trasplante desde el punto de vista técnico, para casos muy seleccionados.

El trasplante debe ser la opción de primera línea para pacientes cirróticos con tumores pequeños (< 5 cm), con uno o varios nódulos (< 3 y < 3 cm el más grande), y peor función hepática (Child B-C). Si el tiempo estimado de permanencia en lista activa es inferior a 6 meses, posiblemente no sea necesario un tratamiento neoadyuvante de control tumoral. Si el tiempo de espera estimado es mayor, sí será conveniente emplear algún tratamiento previo, como la resección inicial, la quimioembolización, la alcoholización o la radiofrecuencia.

Bibliografía

1. Bosch FX, Ribes J, Borrás J. Epidemiology of primary liver cancer. Sem Liver Dis 1999; 19: 271-285.
2. Registro Español de Trasplante Hepático. Memoria 1999. ONT.
3. Farmer D, Rosove M, Shaked A, Busuttil R. Current treatment modalities for hepatocellular carcinoma. Ann Surg 1994; 219: 236-247.
4. Veenok A. Treatment of hepatocellular carcinoma: too many options? J Clin Oncol 1994; 12: 1323-1334.
5. Lau WY. Primary hepatocellular carcinoma. En: Blumgart L, Fong Y, editores. Surgery of the liver and biliary tract (3.^a ed.). Londres: WB Saunders, 2000.
6. Bruix J. Treatment of hepatocellular carcinoma. Hepatology 1997; 25: 259-262.
7. Mor E, Kaspa RT, Sheiner P, Schwartz M. Treatment of hepatocellular carcinoma associated with cirrhosis in the era of liver transplantation. Ann Int Med 1998; 129: 643-653.
8. Barabara L, Benzi G, Gaiani S, Fusconi F, Zironi G, Siringo S et al. Natural history of untreated small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a multivariate analysis of prognostic factors of tumor growth rate and patient survival. Hepatology 1992; 16: 132-137.
9. Ebara M, Otho M, Shinagawa T, Kimura K, Matsutani S, Marita M et al. Natural history of hepatocellular carcinoma smaller than three centimetres complicating cirrhosis. A study in 22 patients. Gastroenterology 1986; 90: 289-298.
10. Livraghi T, Bolondi L, Buscarini L, Cottone M, Mazzotti A, Morabito A et al. No treatment, resection, and ethanol injection in hepatocellular carcinoma: a retrospective analysis of survival in 391 patients with cirrhosis. J Hepatol 1995; 22: 522-526.
11. Llovet J, Bustamante J, Castells A, Vilana R, Ayuso MC, Sala M et al. Natural history of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma: rationale for the design and evaluation of therapeutics trials. Hepatology 1999; 29: 62-67.
12. Tang ZY, Yu Y, Zhou X, Ma Z, Yang R, Lu J et al. Surgery of small hepatocellular carcinoma. Analysis of 144 cases. Cancer 1989; 64: 536-541.
13. Nagasue N, Kohno H, Chang Y, Taniura H, Yamanoi A, Uchida M et al. Liver resection for hepatocellular carcinoma. Results of a 229 consecutive patients during 11 years. Ann Surg 1993; 217: 375-384.
14. Yamamoto J, Kosuge T, Takayama T, Shimada K, Yamasaki H, Ozaki H et al. Recurrence of hepatocellular carcinoma. Br J Surg 1996; 83: 1219-1222.
15. Bismuth H, Houssin D, Ornowski J, Merigi F. Liver resection in cirrhotic patients: a western experience. World J Surg 1986; 10: 311-317.
16. Franco D, Capussotti L, Smajda C, Bouzari H, Meakins J, Kemeny F et al. Resection of hepatocellular carcinomas. Results in 72 European patients with cirrhosis. Gastroenterology 1990; 98: 733-738.
17. Paquet KJ, Koussuris P, Mercado MA, Kalk J, Muting D, Rambach W. La resección hepática limitada en pacientes cirróticos seleccionados con carcinoma hepatocelular o colangiocelular: un estudio

- prospectivo. Br J Surg (ed. esp.) 1991; 6: 44-47
18. Makuchi M, Takayama T, Kubota K, Kimura W, Midirikawa Y, Miyagawa S et al. Hepatic resection for hepatocellular carcinoma. Japanese experience. Hepatogastroenterol 1998; 45 (Supl 3): 1267-1274.
 19. 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.
 20. Balsells J, Charco R, Lazaro JL, Murio E, Vargas V, Allende E et al. Resection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. Br J Surg 1996; 83: 758-761.
 21. Santoyo J, Marín R, Bondia JA, Suárez MA, Fernández Aguilar JL, Jiménez M et al. Resección quirúrgica del hepatocarcinoma. ¿Es éste el mejor tratamiento actual? Cir Esp 2000; 67: 123-128.
 22. Nagasue N, Kohno H, Tachibana M, Yamanoi A, Ohmori H, El Assa O. Prognostic factors after hepatic resection for hepatocellular carcinoma associated with Child-Turcotte class B-C cirrhosis. Ann Surg 1999; 229: 84-90.
 23. Reimbeau JM, Farges O, Bai Yong S, Sauvanet A, Belghiti J. Is surgery for large hepatocellular carcinoma justified? J Hepatol 1999; 31: 1062-1068.
 24. Utsonomiya T, Shimada M, Taguchi K, Hasegawa H, Yamashita Y. Clinicopathologic features and postoperative prognosis of multicentric small hepatocellular carcinoma. J Am Coll Surg 2000; 190: 331-335.
 25. Fong Y, Sun R, Jarnagin W, Blumgart L. An analysis of 412 cases of hepatocellular carcinoma at a Western centre. Ann Surg 1999; 229: 790-800.
 26. Tung Ping-Poon R, Fan ST, Wong J. Risk factors, prevention and management of postoperative recurrence after resection of hepatocellular carcinoma. Ann Surg 2000; 232: 10-24.
 27. Llovet J, Bruix J, Fuster J, Castells A, García Valdecasas JC, Grande L et al. Liver transplantation for small hepatocellular carcinoma: the tumor-node-metastasis classification does not have prognostic power. Hepatology 1998; 27: 1572-1577.
 28. Rizzi PM, Kane PA, Ryder SD, Ramage JK, Gane E, Tan KC et al. Accuracy of radiology in detection of hepatocellular carcinoma before liver transplantation. Gastroenterology 1994; 107: 1425-1429.
 29. Izumi R, Shimizu K, II T, Yagi M, Matsui O, Nonomura A et al. Prognostic factors of hepatocellular carcinoma in patients undergoing hepatic resection. Gastroenterology 1994; 106: 720-727.
 30. Makuchi M, Hasegawa H, Yamazaki. Ultrasonically guided subsegmentectomy. Surg Gynecol Obstet 1985; 161: 346-350.
 31. McIntosh EL, Minuk GY. Hepatic resection in patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Surg Gynecol Obstet 1992; 174: 245-254.
 32. Nonami T, Harada A, Kurokawa T, Nakao A, Tagaki H. Hepatic resection for hepatocellular carcinoma. Am J Surg 1997; 173: 288-291.
 33. Nakajima Y, Shimamura T, Kamiyama T, Kimura J, Sato N, Matsushita M et al. Evaluation of surgical treatment for small hepatocellular carcinoma. Am J Surg 1996; 171: 360-363.
 34. Franco D, Borgonovo G. Liver resection in cirrhosis of the liver. En: Blumgart L, Fong Y, editores. Surgery of the liver and biliary tract (3.^a ed.). Londres: WB Saunders, 2000.
 35. Santoyo J, Bondia JA, Suárez MA, Fernández-Aguilar JL, Marín R, Jiménez M et al. Progresos técnicos en la cirugía hepática. Cir Esp 1995; 57: 571-576.
 36. Fan ST, Lo CL, Lam CM, Yuen WK, Yeung C, Wong J. Hepatectomy for hepatocellular carcinoma: toward zero hospital deaths. Ann Surg 1999; 229: 322-330.
 37. Belghiti J, Panis Y, Benhamou JP, Fekete F. Intrahepatic recurrence after resection of hepatocellular carcinoma. Ann Surg 1991; 214: 114-117.
 38. Adachi E, Maeda T, Matsumata T, Shirabe K, Kinukawa N, Sugimachi K et al. Gastroenterology 1995; 108: 768-775
 39. Nagashima I, Hamada C, Naruse K, Osada T, Nagao T, Kawano N et al. Surgical resection for small hepatocellular carcinoma. Surgery 1996; 119: 40-45.
 40. Tung Ping-Poon R, Fan ST, Lo CM, Li CL, Wong J. Intrahepatic recurrence after curative resection of hepatocellular carcinoma: long term results of treatment and prognostic factors. Ann Surg 1999; 229: 216-222.
 41. Bismuth H, Majno P, Adam R. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. Sem Liver Dis 1999; 19: 311-322.
 42. Iwatsuki S, Starzl TE, Sheahan D, Yokoyama I, Demetris A, Todo S et al. Hepatic resection vs transplantation for hepatocellular carcinoma. Ann Surg 1991; 214: 221-229.
 43. 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: 270-285.
 44. Penn I. Hepatic transplantation for primary and metastatic cancers of the liver. Surgery 1991; 110: 726-734.
 45. 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.
 46. Romani F, Saverio L, Rondinara GF, De Carlis L, Rimoldi P, Riolo F et al. The role of transplantation in small hepatocellular carcinoma complicating cirrhosis of the liver. J Am Coll Surg 1994; 178: 379-384.
 47. Schwartz M, Sung M, Mor E, Fisher A, Popescu I, Fiel I et al. A multidisciplinary approach to hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. J Am Coll Surg 1995; 180: 596-603.
 48. Mazzaferro 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 Engl J Med 1996; 334: 693-699.
 49. Colella G, De Carlis GF, Rondinara CV, Sansalone CV, Belli LS, Aseni P et al. Is hepatocellular carcinoma in cirrhosis an actual indication for liver transplantation? Transpl Proc 1997; 29: 492-494.
 50. Gugenheim J, Baldini E, Cassaccia M, Ouzan D, Saint Paul MC, Mouiel J. Résection et transplantation hépatique pour carcinome hepatocellulaire chez les malades atteints de cirrhose. Gastroenterol Clin Biol 1997; 21: 590-595.
 51. Otto G, Heusschen U, Hossmann W, Krumm G, Hinz U, Herfarth C. Survival and recurrence after liver transplantation versus liver resection for hepatocellular carcinoma. Ann Surg 1998; 227: 424-432.
 52. Yamamoto J, Iwasaki S, Kosuge T, Dvorchik I, Shimada K, Marsh W et al. Should hepatomas be treated with hepatic resection or transplantation? Cancer 1999; 86: 1151-1158.
 53. Llovet JM, Fuster J, Bruix J and BCLC group. Intention to treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. Hepatology 1999; 30: 1434-1440.
 54. 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: 580-587.
 55. Figueras J, Jaurrieta E, Valls C, Bebasco, 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.
 56. Marsh W, Dvorchik I, Bihnam CA, Iwatsuki S. Is the pathologic TNM staging system for patients with hepatoma predictive of outcome? Cancer 2000; 88: 538-543.
 57. Valls C, Figueras J, Jaurrieta E, Sancho C, Domínguez J, Benasco C et al. Hepatocellular carcinoma: iodized oil-CT TNM classification. AJR 1996; 167: 477-481.
 58. ELTR. Memoria 5/1968-12/1999.
 59. Klintmalm GB. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. A registry report of the impact of tumor characteristics on outcome. Ann Surg 1998; 228: 479-490.
 60. Regalia E, Fassati LR, Valente U. Pattern and management of recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation. J Hepat Bil Pancr Surg 1998; 5: 29-34.
 61. Magno P, Adam R, Bismuth H, Castaing D, Aricje A, Krissat J et al. Influence of preoperative transarterial lipiodol chemoembolization on resection and transplantation for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. Ann Surg 1997; 226: 688-703.
 62. Harnois D, Steers J, Andrews JC, Rubin J, Pitot H, Burgart L et al. Preoperative hepatic artery chemoembolization followed by orthotopic liver transplantation for hepatocellular carcinoma. Liver Transpl Surg 1999; 5: 192-199.
 63. Bruix J, BLCC group. Radical treatment of hepatocellular carcinoma during the waiting list for orthotopic liver transplantation: a cost effectiveness analysis on an intention to treat basis. Hepatology 1999; 30: A250.
 64. Majno P, Sarasin F, Menthé G, Hadengue A. Primary liver resection and salvage transplantation in patients with single, small, hepatocellular carcinoma. Sem Liver Dis 1999; 19: 311-322.

- llular carcinoma and preserved liver function: an outcome oriented decision analysis. *Hepatology* 2000; 31: 899-906.
65. Majno P, Adam R, Mazafarro V, Regalia E, Mentha G, Morel et al. Liver transplantation for recurrence after resection of solitary hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl Surg* 1999; (Supl A): C18-S67.
66. Sarasin F, Giostra E, Mentha 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.