

Patrones de calidad en el manejo del carcinoma hepatocelular mediante resección hepática: criterios de selección y resultados en una unidad de referencia de cirugía hepatobiliar

Ángel Moya^a, Rafael López-Andujar^a, Fernando San Juan^a, Alfonso Serralta^a, Manuel de Juan^a, Eugenia Pareja^a, Francisco Orbis^a, Miguel Rayón^b y José Mir^a

^aUnidad de Cirugía y Trasplante Hepático. Hospital Universitario La Fe. Valencia.

^bServicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario La Fe. Valencia. España.

Resumen

Introducción. Los resultados de la resección hepática parcial (RH) como tratamiento definitivo del carcinoma hepatocelular (CHC) pueden depender en gran medida de la adecuada selección de los pacientes y de la técnica quirúrgica. Para una mejor aplicación de estos métodos se han constituido en los últimos años unidades de referencia de cirugía hepática (UR).

Objetivo. Evaluar los resultados de la RH en el CHC en una UR con pautas de selección y manejo definidos, orientados a la consecución de resultados estandarizados.

Pacientes y método. Seleccionamos a 51 pacientes para tratamiento quirúrgico mediante RH. Los criterios de indicación fueron distintos para el grupo A (no cirróticos, 24 pacientes) y el grupo B (cirróticos, 27 pacientes).

La técnica quirúrgica estuvo estandarizada. Utilizamos como criterios de calidad: la morbilidad, la mortalidad, la supervivencia total y libre de enfermedad y la recidiva.

Resultados. La morbilidad fue del 18% (9 pacientes), no significativa en el número y tipo de complicaciones entre los 2 grupos. La mortalidad fue del 25,5% (13 pacientes), un 4% operatoria y un 16% por recidiva, no significativa entre los 2 grupos. La mediana de seguimiento fue de 20,5 meses. La supervivencia acumulada fue del 87, el 64 y el 48% a 1, 3 y 5

años (sin significación estadística entre los grupos). La supervivencia acumulada libre de enfermedad fue del 82, el 46 y el 41% a 1, 3 y 5 años (sin significación estadística entre los grupos). La recidiva se produjo en 14 pacientes (27,5%), sin diferencias significativas entre los grupos A y B. La recidiva apareció en un tiempo medio de 19 ± 45 meses (rango, 5-40 meses). La acumulada a 5 años fue del 48%.

Conclusiones. El esquema de actuación quirúrgica con relación a la RH para el CHC dentro de una UR ha permitido obtener unos resultados equiparables a los estándares de excelencia. Unas adecuadas selección e indicación, junto con las técnicas quirúrgicas disponibles, nos han permitido obtener unos resultados similares en pacientes cirróticos y no cirróticos.

Palabras clave: Tumores hepáticos. Carcinoma hepatocelular. Resección hepática. Patrones de calidad.

QUALITY STANDARDS IN THE MANAGEMENT OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA WITH LIVER RESECTION: SELECTION AND OUTCOME CRITERIA IN A LIVER SURGERY REFERENCE UNIT

Introduction. The results of partial hepatic resection (HR) as definitive treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) could depend on the appropriateness of selection criteria and surgical technique. To improve the application of these methods, in last few years liver surgery referral units (RU) have been created.

Objective. To evaluate the results of the HR in HCC in an RU with clearly defined selection and management criteria aimed at achieving standard results.

Patients and method. We selected 51 patients for surgical treatment with HR. Distinct indication criteria were used in group A (24 non-cirrhotic patients) and

Correspondencia: A. Moya Herranz.
Estornell, 40. Colinas de San Antonio. 46184 San Antonio de Benageber. Valencia. España.
Correo electrónico: moya_ang@gva.es

Manuscrito recibido el 24-11-2003 y aceptado el 19-2-2004.

group B (27 cirrhotic patients). The surgical technique was standardized. The quality criteria used were morbidity, mortality, overall and disease-free survival and recurrence.

Results. Morbidity was 18% (nine patients). There were no significant differences in the number or in the kind of complications between the 2 groups. Mortality was 25.5% (13 patients); 4% in the perioperative period and 16% due to recurrence, without significant differences between the groups. The median follow-up period was 20.5 months. The accumulated survival rate was 87%, 64% and 48% at 1, 3 and 5 years (without differences between the groups). The accumulated disease-free survival rate was 82%, 46% and 41% at 1, 3 and 5 years (without differences between the groups). Recurrence was observed in 14 patients (27.5%) without significant differences between groups A and B. The mean time to recurrence was 19 ± 45 (5-40) months. The accumulated recurrence rate at 5 years was 48%.

Conclusions. Our procedures for HR in HCC within a RU has allowed us to obtain results comparable to standards of excellence. Appropriate patient selection and indication for surgery, together with the available surgical techniques, allow us to obtain similar results in cirrhotic and non-cirrhotics patients.

Key words: Hepatic tumors. Hepatocellular carcinoma. Quality standards. Hepatic resection.

Introducción

La extirpación quirúrgica del tumor es la mejor opción terapéutica con fines curativos de los pacientes portadores de un carcinoma hepatocelular (CHC). En general, se acepta que la resección parcial del hígado (RH) es el tratamiento de elección en los pacientes con CHC cuando asienta sobre un tejido hepático sano o una hepatitis crónica. Sin embargo, continúa siendo controvertido el tipo de tratamiento quirúrgico más adecuado en los enfermos con una cirrosis subyacente. El trasplante hepático resuelve la enfermedad de base y el tumor, pero sigue habiendo dudas basadas sobre todo en el hecho de la falta de donantes, en los no despreciables índices de morbilidad y en los resultados a largo plazo, que no son del todo satisfactorios, principalmente en los portadores de un virus de la hepatitis C (VHC)¹. Por otra parte, la RH mayor puede comprometer la función hepática en pacientes con cirrosis avanzada.

Un método posible para obtener los mejores resultados en estos pacientes puede ser la constitución de unidades de referencia (UR). Estas unidades deben basarse en unos patrones de calidad. Debemos aceptar como criterios de excelencia en la cirugía hepática unos estándares de morbilidad del 30%, de mortalidad operatoria del 3% y una supervivencia a los 5 años del 50%^{2,3}.

Nuestro grupo de trabajo ha adoptado un árbol de decisión ante CHC resecable en función de criterios clínicos y de una extensión tumoral similares a los expuestos por grupos con amplia experiencia en el manejo de este tumor^{2,4-7}.

Se ha resaltado en muchas ocasiones la historia natural del tumor, pero debemos considerar también muy importante la presencia de la cirrosis hepática por sí sola que, como ya se ha demostrado, motiva una peor respuesta de los pacientes a la intervención quirúrgica e incide de forma negativa en la evolución natural de los pacientes sometidos a cualquier cirugía, y mucho más en los casos de resección hepática⁸.

Objetivos

Evaluar el manejo de los pacientes afectados de CHC y susceptibles de tratamiento quirúrgico curativo, en una unidad especializada de cirugía hepática, con criterios de selección y técnicas quirúrgicas estandarizadas, persiguiendo unos resultados adecuados a corto y largo plazo (patrones de calidad clínica).

Pacientes y método

En el período comprendido entre enero de 1991 y junio de 2003, nuestra unidad atendió a 273 pacientes con CHC considerados susceptibles de tratamiento quirúrgico con intención curativa.

Se aplicaron los criterios de selección (tabla 1) y se excluyeron las indicaciones para trasplante hepático, que son los pacientes portadores de una cirrosis hepática y que llevan injertado un CHC ≤ 5 cm y ≤ 3 nódulos, así como un CHC fibrolamellar en un hígado no cirrótico no resecable con una cirugía más económica. Se seleccionó a 51 pacientes para tratamiento quirúrgico mediante RH con intención curativa, 40 varones y 11 mujeres, con una media de edad de 64 ± 13 años (rango, 25-80 años).

Diferenciamos 2 grupos, que fueron: grupo A, formado por 24 pacientes en los que el hígado no era cirrótico, sano en 16 y en una hepatitis crónica en 8 (6 por VHC y 2 por VHB), y grupo B, formado por 27 casos con hígado con cirrosis hepática: 2 enólicas, 2 criptogénicas, 19 por VHC, 3 VHC más alcoholismo y una hemocromatosis.

Las características clínicas de los grupos se resumen en la tabla 2.

La comparación de las variables clínicas entre los grupos A y B arrojó diferencias estadísticamente significativas en relación con la alfafeto-proteína (AFP) ($p = 0,04$), la AFP mayor de 200 ng/dl ($p = 0,007$) y el tamaño medio del nódulo mayor en los estudios de imagen ($p = 0,002$).

Se utilizó la punción-aspiración con aguja fina (PAAF) preoperatoria en el 36% de los casos y la biopsia en el 38%, por lo que en la mayoría de los pacientes el diagnóstico se basó en los aspectos característicos del tumor en al menos 2 estudios de imagen.

Se aplicaron 2 tipos de tratamientos neoadyuvantes: en 21 casos mediante quimioembolizaciones (8 en no cirróticos y 13 en cirróticos) y en uno una alcoholización percutánea.

La técnica quirúrgica estuvo asimismo protocolizada: realizamos una incisión subcostal bilateral, liberamos al hígado de sus ligamentos,

TABLA 1. Indicaciones de la resección hepática en pacientes con carcinoma hepatocelular

Hígado no cirrótico dejando un remanente del 25%

Hígado cirrótico en estadio Child-Pugh A con:

Bilirrubinemia total ≤ 2 mg/dl

Ascitis ausente o escasa

Remanente $\geq 40\%$ calculado con resonancia magnética

GOT/GPT < 4 N (cuatro veces los valores normales)

GOT: transaminasa glutamicoxalacética; GPT: transaminasa glutamicopirúvica.

TABLA 2. Características clínicas básicas de los pacientes

	Grupo A: hígado normal o hepatitis crónica (n = 24)	Grupo B: cirrosis (n = 27)	Total (n = 51)	p
Sexo, n (% varones)	19 (79)	21 (78)	40 (78%)	NS
Edad (media ± DE)	61 ± 16	66,5 ± 8	64 ± 13	NS
Asintomáticos, n (%)	13 (54)	19 (70)	32 (63%)	NS
Mediana de AFP (ng/dl)	29,5	21,3	25,4	0,04
AFP > 200 ng/dl, n (%)	9 (41%)	2 (7,5%)	11 (21,5%)	0,007
Tamaño medio nódulo mayor	9,1 ± 6,6	4,7 ± 2,3	6,9 ± 4,4	0,002
N.º medio de nódulos	1,9 ± 2	1,6 ± 2	1,7 ± 2	NS
Grado TNM				
T ₁ (n)	1	4	5	NS
T ₂ (n)	18	17	35	NS
T ₃ (n)	5	4	9	NS
T ₄ (n)	0	2	2	NS

AFP: alfafetoproteína; DE: desviación estándar; NS: no significativo.

TABLA 3. Resultados de la resección hepática

	Grupo A: hígado normal o hepatitis crónica (n = 24)	Grupo B: cirrosis (n = 27)	Total (n = 51)	p
Ausencia de transfusión de sangre	8 (33,3%)	14 (52%)	22 (43%)	NS
Complicaciones	17%	18,5%	18%	NS
Mortalidad < 30 días	2	0	2 (4%)	NS
Mortalidad total	7 (29%)	6 (22%)	13 (25,5%)	NS
Recidiva	6 (25%)	8 (29,6%)	14 (27,5%)	NS
Mediana de seguimiento (meses)	23	18	20,5	NS

NS: no significativo.

practicamos una ecografía intraoperatoria y establecimos el tipo de resección a realizar. Cuando llevamos a cabo una hepatectomía mayor anatómica (más de 3 segmentos), disecamos las estructuras del hilio hepático, esqueletizando las del lado que se van a resecar y referenciándolas; correlativamente, llevamos a cabo una disección y ligadura de las venas situadas entre la vena cava inferior y el hígado (*piggy-back*), liberamos la vena suprahepática y le pasamos una cinta, todas estas maniobras en el lado correspondiente. En este momento tenemos controladas todas las estructuras vasculobiliares de entrada y vasculares de salida del hígado. Comenzamos a seccionar el órgano con un bisturí ultrasónico, ligando con seda 3/0 las estructuras más importantes; las más pequeñas se coagulan con bisturí. Sólo si hay una hemorragia apreciable, clampamos la arteria hepática y la vena porta correspondientes; si no, seguimos la sección hasta liberar la porción de hígado que queremos resecar, quedando sólo unido a la tríada portal y a la vena suprahepática, que seccionamos y grapamos con sutura mecánica, para completar la hepatectomía. Para las resecciones menores (menos de 3 segmentos), pasamos una cinta de goma a todo el hilio por si es necesaria la maniobra de Pringle, y practicamos la sección del parénquima directamente, con control intrahepático de las estructuras vasculobiliares, de la misma manera comentada. Al acabar la sección realizamos una hemostasia de las zonas sanguinantes con coagulación o sutura de prolene 4/0 o 5/0, y posteriormente aplicamos cola de fibrina sintética o autóloga en la superficie de corte. Dejamos siempre tubo de drenaje aspirativo. Las hepatectomías mayores fueron más frecuentes en los pacientes no cirróticos (13 frente a 3 casos), así como las hepatectomías menores en los cirróticos (24 frente a 11 casos). La diferencia fue estadísticamente significativa ($p = 0,001$).

El seguimiento en consultas externas se realizó de manera programada cada 3 meses en el primer año y luego cada 6 meses, con ecografía y AFP, y anualmente se realiza una tomografía computarizada (TC) toracoabdominal. Cuatro pacientes se perdieron en el seguimiento.

El estudio histopatológico mostró que el tipo tumoral fue trabeculocinar en 49 pacientes y fibrolamelar en 2. Con respecto a las variables anatopatológicas de los 2 grupos, había diferencias significativas en el tamaño del nódulo mayor y en la invasión vascular, que fueron más frecuentes en el grupo A.

Los análisis estadísticos en la comparación de los datos clínicos e histológicos de los 2 grupos de pacientes se ha realizado con los tests

de la t de Student, de la χ^2 , de Fisher y de Mann-Whitney (para variables no paramétricas). La supervivencia total y libre de enfermedad (sin tener en cuenta a los pacientes con recidiva y a los fallecidos) se determinó por el método de Kaplan-Meier. Se utilizó el test de rangos logarítmicos para establecer la diferencia de las curvas de supervivencia. Los valores de $p < 0,05$ fueron considerados estadísticamente significativos.

Resultados

Los resultados de los 2 grupos se resumen en la tabla 3. Durante la cirugía no se transfundió sangre en 8 pacientes (33,3%) del grupo A y en 14 (52%) del B (NS). Las transfusiones medias operatorias de concentrado de hematíes en toda la serie fueron de 1,5 unidades.

Las complicaciones más importantes en el grupo A fueron: 2 insuficiencias hepáticas (una con relación a una sepsis), una hemorragia peritoneal y una insuficiencia respiratoria; en el grupo B fueron: un fallo agudo hepático que precisó un trasplante, 2 infecciones de herida y un absceso intraabdominal.

La mortalidad de la serie fue del 25,5% (13 pacientes). Fue operatoria (< 30 días), en cirugía programada, en 2 casos (4%), por sepsis y pancreatitis aguda. En 11 pacientes (21,6%) la muerte fue más tardía, debida a una recidiva en 8 casos (16%), por descompensación de su cirrosis en uno, por hemorragia peritoneal tras quimioembolización en otro (había recidiva tumoral) y en otro por causa desconocida. El porcentaje de fallecimientos no es diferente entre los 2 grupos.

La mediana de seguimiento de la serie superó el año y medio en ambos grupos. La supervivencia acumulada

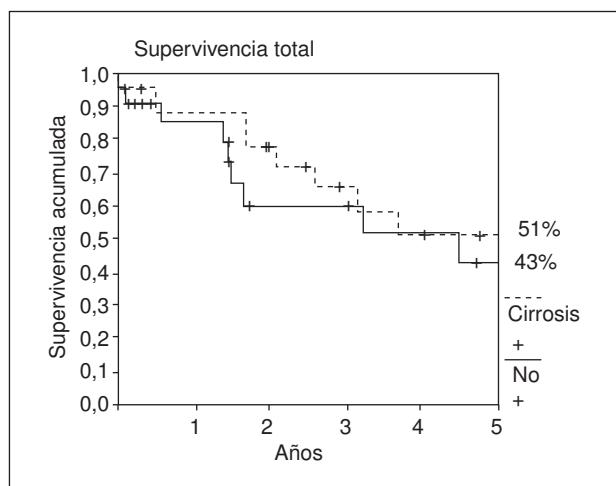


Fig. 1. Supervivencia total.

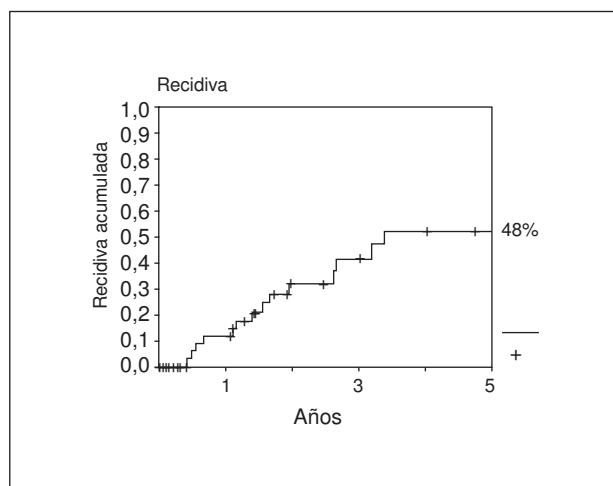


Fig. 3. Recidiva.

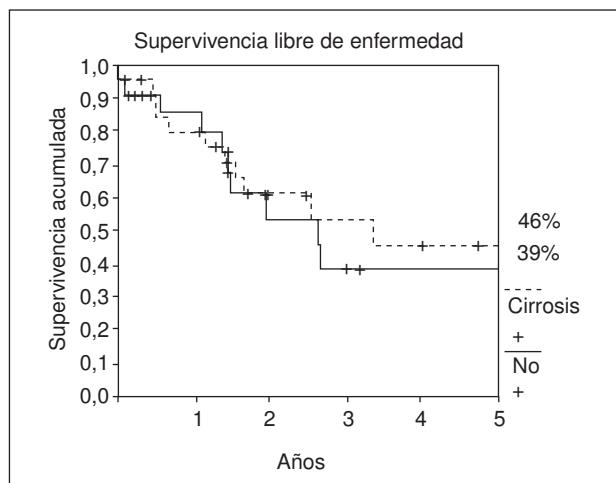


Fig. 2. Supervivencia libre de enfermedad.

fue del 87, el 64 y el 48% a 1, 3 y 5 años (NS entre los grupos) (fig. 1). La supervivencia acumulada libre de enfermedad fue del 82, el 46 y el 41% a 1, 3 y 5 años (NS entre los grupos) (fig. 2).

La recidiva se produjo en 14 pacientes (27,5%), en 6 sin cirrosis y en 8 con esta enfermedad (NS). La recidiva apareció en un tiempo medio de 19 meses, con una mediana de 17 meses (rango, 5-40 meses). La acumulada a los 5 años fue del 48% (fig. 3). El 74,4% de las recidivas aparecieron en los primeros 2 años. El hígado fue el órgano más afectado en 12 pacientes, en la pleura en uno y en el epiplón en otro (fibrolamelar), que fue extirpado sin recurrencia posterior.

Discusión

Las consecución de patrones de calidad clínica debe ser uno de los objetivos básicos de las unidades de refe-

rencia. En el caso de la cirugía hepatobiliar para el tratamiento del CHC, creemos que hay que establecer unos criterios de excelencia basados en la bibliografía, tanto para los no cirróticos como para los cirróticos, a los que hay que seleccionar adecuadamente^{2,5,9}.

Morbilidad

La morbilidad fue del 17% en los pacientes no cirróticos (4 casos), inferior al 22% de Nagasue⁹ (100 casos), al 21% de Torzilli¹⁵ (43 casos) y al 26% de Fan¹⁰ (108 casos). Las complicaciones en estos pacientes pueden relacionarse con las grandes resecciones en consonancia con los grandes tumores que hay que extirpar. Así, hemos tenido un caso con insuficiencia hepática (ictericia, ascitis, edemas maleolares, hipocoagulabilidad) en el contexto de una hepatectomía mayor (más de 3 segmentos), que representa el 4% de nuestros problemas quirúrgicos. La fistula biliar es una complicación importante en las series revisadas (4-7%)^{5,9,11}, muchas veces relacionada con malformaciones anatómicas (conducto biliar desde el lóbulo caudado y drenaje del segmento posterior derecho al conducto biliar izquierdo)¹². Este hecho es considerado excepcional por otros autores, que consideran que la lesión de la vía biliar está más en consonancia con las maniobras quirúrgicas¹³, por lo que puede ser prevenida con un buen manejo de los pedículos del hilio hepático y realizando una exhaustiva comprobación de fugas al acabar la sección del parénquima, maniobras practicadas por nosotros con resultados excelentes, por la ausencia de esta complicación en nuestra serie.

Las pancreatitis aguda, la hemorragia intraabdominal y los derrames pleurales fueron otras complicaciones descritas en la bibliografía^{5,9}; éstos son problemas frecuentes con cualquier técnica quirúrgica y, por tanto, también aparecieron en nuestra serie y no merecen mayores comentarios.

Las complicaciones publicadas en las series de pacientes cirróticos varían entre el 15 y el 40%^{5,7,10,14-16}, similares a las nuestras, que fueron del 18,5%.

Destacan las infecciones (25%), sobre todo de la herida, aunque son relativamente frecuentes las intraabdominales, como ocurrió en nuestra serie. La insuficiencia hepática (7%) se relaciona con la escasez del tejido hepático remanente⁷ en pacientes con la hepatopatía muy evolucionada, como observamos en un paciente de nuestra serie. Se debe hacer una buena selección de los pacientes con una aceptable función del órgano que puedan ser sometidos a extirpaciones mayores, como ya han demostrado diferentes autores que han estudiado los factores de riesgo que producen la claudicación del hígado^{2,5,7}. Las fistulas biliares (7%) aparecen en el mismo contexto que en los no cirróticos. Las hemorragias intraabdominales (7%) se ven favorecidas por la presencia de diversas anomalías que producen un estado de hipocoagulabilidad¹⁷ que, asociado a la existencia de hipertensión portal (mayor fragilidad de los vasos y aumento de presión dentro de éstos), lleva una mayor posibilidad de hemorragia durante la intervención quirúrgica. Todo esto condiciona la presencia de zonas de hemorragia en sabana, difíciles de controlar durante el acto quirúrgico, que pueden ser el motivo de hemorragias postoperatorias que, además, puede ser favorecido por el pinzamiento del hilio, lo que supone una estasis venosa esplánica con un aumento de la hipertensión de la zona¹⁸. Los derrames pleurales (5%), fundamentalmente derechos, se producen en el contexto de la manipulación quirúrgica y por la propia descompensación hidrópica que aparece con frecuencia en estos pacientes. Las evisceraciones u otros problemas de pared habituales en estos pacientes se producen por el aumento de las infecciones, la hipertensión intraabdominal por ascitis, la hipoproteínaemia y la consecuente mala cicatrización (3%). Todos los casos con complicaciones de nuestra serie de cirróticos (22%) han aparecido con resecciones menores y el 30% en el contexto de un estadio B de Child-Pugh.

La ausencia de mortalidad hospitalaria es un ideal que puede alcanzarse^{5,10,15}, aunque resultados en torno al 3% son aceptables⁸. Esto se consigue con una buena selección y un correcto manejo de los pacientes antes, durante y en el postoperatorio. En nuestra serie se produjo cerca del 4% de muertes en los primeros 30 días tras la cirugía programada (ambos del grupo A). Estos resultados son similares al 4,5% obtenido por otros autores^{19,20}. Las causas principales de muerte son: fracaso hepático, hemorragia intraabdominal, sepsis, hemorragia digestiva y hemorragia cerebral^{7,19,20,21}.

Recidiva tumoral

Es la principal causa de muerte a largo plazo de esta enfermedad²², por regla general supera el 50% de los casos^{9,23-27}, e incluso en algunas series supera el 70-80% de los casos²⁸⁻³⁰. Pero en este último año se han publicado 2 series italianas con índices inferiores al 50%, que debe ser lo ideal^{15,22}, como ocurre en nuestra casuística, con sólo el 27,5% de recidiva. El período medio de reaparición tumoral, como hemos comprobado, está entre el año y los 2 años^{23,26,28,30}, aunque en algunas series es más tardía^{9,15}. Si tenemos en cuenta la

probabilidad acumulada de recidiva, observamos que en nuestros casos es bastante baja, situándose en el 48% a los 5 años, cifra que difiere de la de otros grupos tan importantes como el Hospital Clínico de Barcelona, con el 70%²⁵, el Queen Mary Hospital de Hong Kong con el 60%²⁶ y el Hospital de la Universidad de Bolonia con el 54%²². El lugar de recidiva más frecuente es el hígado (> 80%)^{9,15,26}, aunque habitualmente en forma múltiple; hay casos en que aparecen nódulos únicos, lo que posibilita la rereseción^{9,26}. En nuestra serie se confirma el hígado como el órgano más afectado, pero rara vez es posible la nueva resección por afección múltiple o extrahepática. No había diferencias en el índice de recidiva entre ambos tipos de pacientes en nuestra experiencia, a pesar de que en los pacientes cirróticos la resección es menor. Redaelli et al³¹ comentan que las resecciones preservadoras de tejido mantienen la funcionalidad sin comprometer la radicalidad, por lo que es muy importante buscar el equilibrio entre la amplitud de la resección y la incidencia de recidiva, como parece que hemos obtenido en nuestra serie entre los pacientes cirróticos y no cirróticos.

Supervivencia total

El período medio de supervivencia alcanza los 3 años según un elevado porcentaje de autores^{22,25,26,29}. La acumulada supera el 60% al año y el 25% a los 5 años^{14,23,26,28,30}. En nuestra serie, la mediana es de 20 meses y la acumulada es del 87% en el primer año y del 48% a los 5 años, acercándonos a los excelentes resultados de otros autores^{22,24,25,27} y cerca de los valores establecidos como ideales para esta enfermedad².

Supervivencia libre de enfermedad

Se sitúa entre el 50 y el 70% en el primer año, para descender por debajo del 30% a los 5 años^{14,22,23,25,29} e incluso en algunas series por debajo del 20%^{26-28,30}. En la nuestra llega al 82% al año y al 41% a los 5 años, sin que haya diferencias entre los cirróticos y los no cirróticos. Para Nagasue et al⁹, en los pacientes no cirróticos se sitúa cerca del 80% el primer año, del 31% a los 5 años y del 22% a los 10 años, estos resultados no se diferencian claramente de los de los pacientes cirróticos.

Conclusiones

El esquema de actuación quirúrgica con relación a la RH para el CHC dentro de nuestra unidad de referencia ha permitido obtener unos resultados equiparables a los estándares de excelencia. Unas adecuadas selección e indicación nos ha facilitado obtener unos resultados similares en pacientes cirróticos y no cirróticos. Creemos que las unidades de referencia (por su especialización y número de intervenciones) son herramientas útiles en el tratamiento de los pacientes con CHC.

Bibliografía

1. Moya A, Berenguer M, Aguilera V, San Juan F, Nicolas D, Pastor M, et al. Hepatocellular carcinoma: can it be considered a controversial indication for liver transplantation in centres with high rates of hepatitis C. *Liver Transplantation* 2002;8:1020-7.
2. Bruix J, Llovet JM. Prognostic prediction and treatment strategy in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002;35:519-24.
3. Figueras J, Valls C, Fabregat J, Serrano T, Jaurrieta E. Equipamiento, experiencia mínima y estándares en la cirugía hepato-pancreática (HBP). *Cir Esp* 2002;71:201-6.
4. Noun R, Jagot P, Farges O, Sauvanet A, Belghiti J. High preoperative serum alanine transferase levels: effect on the risk of liver resection in Child grade A cirrhotic patients. *World J Surg* 1997;21:390-5.
5. Torzilli G, Makuchi M, Inoue K, Takayama T, Sakamoto Y, Sugawara Y, et al. No-mortality liver resection for hepatocellular carcinoma in cirrhotic and noncirrhotic patients. *Arch Surg* 1999;134:984-92.
6. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Christensen E, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. *J Hepatol* 2001;35:421-30.
7. Tung-Ping Poon R, Tat Fan S, Mau Lo C, Leung Liu C, Ming Lam C, Kei Yuen W, et al. Extended hepatic resection for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: is it justified? *Ann Surg* 2002;236:602-11.
8. Llovet JM, Beaugrand M. Hepatocellular carcinoma: present status and future prospects. *J Hepatology* 2003;38:S136-49.
9. Nagasue N, Ono T, Yamanoi A, Kohno H, El-Assal ON, Taniura H, et al. Prognostic factors and survival after hepatic resection for hepatocellular carcinoma without cirrosis. *Br J Surg* 2001;88:515-22.
10. Fan ST, Lo CM, Liu CL, Lam CM, Yuen WK, Yeung C, et al. Hepatectomy for hepatocellular carcinoma: toward zero hospital deaths. *Ann Surg* 1999;229:322-30.
11. Kanematsu T, Furui J, Yanaga K, Okudaira S, Shimada M, Shirabe K. A 16-year experience in performing hepatic resection in 303 patients with hepatocellular carcinoma: 1985-2000. *Surg* 2002;131:S153-8.
12. Nakai T, Koh K, Funai S, Kawabe T, Okuno K, Yasutomi M. Comparison of controlled and Glisson's pedicle transactions of hepatic hilum occlusion for hepatic resection. *J Am Coll Surg* 1999;189:300-4.
13. Figueras J, López-Ben S, Lladó L, Rafecas A, Torras J, Ramos E, et al. Hilar dissection versus the Glissonean approach and stapling of the pedicle for major hepatectomies: a prospective, randomized trial. *Ann Surg* 2003;238:111-9.
14. Yeh CN, Chen MF, Lee WC, Jeng LB. Prognostic factors of hepatic resection for hepatocellular carcinoma with cirrhosis: univariate and multivariate analysis. *J Surg Oncol* 2002;81:195-202.
15. Ziparo V, Balducci G, Lucandri G, Mercantini P, Di Giacomo G, Fernandes E. Indications and results of resection for hepatocellular carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2002;28:723-8.
16. Hsia CY, Lui WY, Chau GY, King KL, Loong CC, Wu CW. Perioperative safety and prognosis in hepatocellular carcinoma patients with impaired liver function. *J Am Coll Surg* 2000;190:574-9.
17. Kang YG. Thromboelastography in liver transplantation. *Semin Thromb Hemost* 1995;21:34-44.
18. Robles R, Parrilla P, Ramírez P, Sánchez-Bueno F, López J, Hernández Q. Hemorragia postoperatoria. En: Berenguer Lapuerta J, Parrilla Paricio P, editores. *Trasplante hepático*. Madrid: 1999; p. 203-6.
19. Fuster J, García-Valdecasas, Grande L, Tabet J, Bruix J, Anglada T, et al. Hepatocellular carcinoma and cirrosis. Results of surgical treatment in a european series. *Ann Surg* 1996;223:297-302.
20. Fong Y, Sun RL, Jarnagin W, Blumgart LH. An analysis of 412 cases of hepatocellular carcinoma at a western center. *Ann Surg* 1999;229:790-800.
21. Margarit C, Balsells J, Lázaro JL, Murio E, Charco R, Bonnín J. Resección de hepatocarcinomas en hígado cirrótico. Indicaciones, técnica y resultados. *Cir Esp* 1991;49:405-10.
22. Ercolani G, Grazi GL, Ravaioli M, Del Gaudio M, Gardini A, Cescon M, et al. Liver resection for hepatocellular carcinoma on cirrosis: univariate and multivariate analysis of risk factors for intrahepatic recurrence. *Ann Surg* 2003;237:536-43.
23. 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.
24. Ezaki T, Yamamoto K, Yamaguchi H, Sasaki Y, Ishida T, Mori M, et al. Hepatic resection for hepatocellular carcinoma existing with liver cirrhosis. *Hepatogastroenterol* 2002;49:1363-8.
25. 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.
26. Poon R, Fan ST, Lo CM, Liu CL, Wong J. Long-term survival and pattern of recurrence after resection of small hepatocellular carcinoma in patients with preserved liver function. *Ann Surg* 2002;235:373-82.
27. Yamamoto J, Iwatsuki S, Kosuge T, Dvorchik I, Shimada K, Marsh JW, et al. Should hepatomas be treated with hepatic resection or transplantation? *Cancer* 1999;86:1151-8.
28. Gouillat C, Manganas D, Saguier G, Duque-Campos R, Berard P. Resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: longterm results of a prospective study. *J Am Coll Surg* 1999;189:282-90.
29. Fan ST, Ng I, Poon R, Lo CM, Liu CL, Wong J. Hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Arch Surg* 1999;134:1124-30.
30. Michel J, Suc B, Montpeyroux F, Hachemann S, Blanc P, Domergue J, et al. Liver resection or transplantation for hepatocellular carcinoma? *J Hepatol* 1997;26:1274-80.
31. Redaelli CA, Wagner M, Krahnenbuhl L, Gloor B, Schillin MK, Dufour JF, et al. Liver surgery in the era of tissue-preserving resections: early and late outcome in patients with primary and secondary hepatic tumors. *World J Surg* 2002;26:1126-32.