

Original

Factores pronósticos del hepatocarcinoma en el hígado no cirrótico tras su resección: presentación de 51 casos ☆

Victoria Ardiles*, **Rodrigo Sánchez Clariá**, **Óscar M. Mazza**, **Miguel A. Ciardullo**, **Juan Pekolj** y **Eduardo De Santibañes**

Servicio de Cirugía General, Sector de Cirugía Hepatobiliopancreática, Hospital Italiano, Buenos Aires, Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 20 de abril de 2009

Aceptado el 19 de noviembre de 2009

On-line el 21 de enero de 2010

Palabras clave:

Cáncer hepático celular

Hepatectomía

Hígado no cirrótico

Factores pronósticos

R E S U M E N

Introducción: La presentación, el tratamiento y el pronóstico del hepatocarcinoma dependen de la presencia o la ausencia de cirrosis. Existen pocos estudios de hepatocarcinoma en pacientes sin cirrosis.

Objetivo: Analizar una serie consecutiva de pacientes operados por hepatocarcinoma en hígado no cirrótico e identificar los factores de pronóstico de la recidiva y la supervivencia.

Material y método: Se operó a 51 pacientes entre 1990 y 2006. Se organizó una base de datos retrospectiva hasta el año 2001 y prospectiva desde esa fecha. Se evaluaron los resultados de la cirugía. Se realizaron análisis univariado y multivariado para identificar los factores asociados con la supervivencia y el tiempo libre de enfermedad.

Resultados: Treinta y tres pacientes eran de sexo masculino (mediana de edad de 49,8 años). Al 72,5% se le realizó una hepatectomía mayor. La mortalidad intrahospitalaria fue del 0% y la morbilidad del 43%. El tiempo de supervivencia fue del 90, el 75 y el 67% a uno, a 2 y a 3 años. El tiempo libre de enfermedad fue del 65, el 41 y el 37% a uno, a 2 y a 3 años. En el análisis univariado, la invasión vascular y la infiltración ganglionar fueron estadísticamente significativas para la supervivencia, pero ninguno de éstas fue significativa en el estudio multivariado.

Conclusiones: La resección hepática mayor es un tratamiento seguro para el tratamiento del hepatocarcinoma en el hígado no cirrótico. Tanto la presencia de invasión vascular como la infiltración ganglionar están estadísticamente relacionadas con la supervivencia, pero no se identificaron como factores pronósticos independientes de ésta.

© 2009 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

*Trabajo presentado en forma oral en la Academia Argentina de Cirugía.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: victoria.ardiles@hospitalitaliano.org.ar (V. Ardiles).

Prognostic factors after resection of hepatocellular carcinoma in the non-cirrhotic liver: Presentation of 51 cases

ABSTRACT

Keywords:

Hepatocellular carcinoma
Hepatectomy
Non-cirrhotic liver
Prognostic factors

Background: Clinical presentation, treatment and prognosis of hepatocellular carcinoma depend on presence or absence of cirrhosis. In the literature there are few reports of hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic patients.

Objective: To describe a consecutive series of resected patients with hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic liver and to identify prognostic factors of recurrence and survival.

Material and methods: Between 1990 and 2006, 51 patients were operated on. Data were retrospectively analysed from a prospectively collected database. Single and multivariate analyses were performed to identify factors associated with survival and disease-free survival.

Results: Thirty-three patients were male, median age 49.8 years. A major hepatectomy was performed in 72%. Morbidity was 43% and mortality was 0%. One-, two- and three-year survival rates were 90%, 75% and 67%, respectively. One-, two- and three-year disease-free survival rates were 65%, 41% and 37%, respectively. Presence of vascular invasion and of positive nodes was statistically significant for survival in univariate analysis but had no statistical significance in multivariate analysis.

Conclusions: Major hepatic resection is a safe treatment for hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic patients. Both vascular invasion and presence of positive nodes were associated with poor survival. However, neither of them represented an independent variable.

© 2009 AEC. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El hepatocarcinoma es uno de los tumores malignos más frecuentes, afecta a medio millón de personas por año a nivel mundial y representa la tercera causa de muerte por cáncer¹.

La cirrosis por sí misma se ha considerado una enfermedad preneoplásica independientemente de su etiología², pero entre el 10–49% de los hepatocarcinomas se desarrolla en ausencia de cirrosis hepática^{3–7}.

La presentación clínica, el tratamiento y el pronóstico del hepatocarcinoma dependen de la presencia o la ausencia de cirrosis. Existen numerosas publicaciones sobre las características, el tratamiento y el pronóstico del hepatocarcinoma en el hígado cirrótico. Sin embargo, son pocos los estudios sobre esta entidad en el hígado no cirrótico^{4,5,7–13}.

El objetivo de este trabajo es analizar una serie consecutiva de pacientes operados por hepatocarcinoma en hígado no cirrótico, e identificar los factores de pronóstico de la recidiva y la supervivencia.

Material y método

Entre julio de 1990 y marzo de 2006, 51 pacientes con hepatocarcinoma en hígado no cirrótico se operaron con criterio curativo en nuestra institución. Estos pacientes representan el 40% de los pacientes con hepatocarcinoma a los que se les realizó tratamiento quirúrgico (resección o trasplante hepático) durante el mismo período. Los pacientes a los que se les efectuó algún tratamiento paliativo se excluyeron.

La ausencia de cirrosis se confirmó con la anatomía patológica en el postoperatorio.

Se confeccionó una base de datos con recolección retrospectiva hasta el año 2001 y en forma prospectiva desde esa fecha, y se recabaron datos del preoperatorio, el intraoperatorio y el postoperatorio.

Los estudios preoperatorios para el diagnóstico y la estadificación del hepatocarcinoma incluyeron parámetros bioquímicos de función hepática, alfafetoproteína, serología viral, ecografía abdominal y tomografía computarizada toracoabdominal; se efectuó angiografía esplácnea con retorno portal en casos seleccionados.

Se evaluó con ecografía intraoperatoria a la totalidad de los pacientes en estudio, y se realizó resección hepática con pinzamiento temprano de los pedículos vasculares y disección del parénquima con divisor ultrasonico, Kelly-clasía o electrobisturí con irrigación continua de solución fisiológica, según la preferencia del cirujano actuante.

Se consideró resección hepática mayor a la que incluye 3 o más segmentos. Las complicaciones postoperatorias se agruparon según la clasificación de Dindo et al¹⁴.

Todos los estudios de anatomía patológica se registraron consignando datos sobre tamaño tumoral, número de tumores, invasión vascular microscópica, margen quirúrgico e invasión ganglionar. El estadio tumoral se estratificó según la clasificación TNM¹⁵. El grado de diferenciación del tumor se agrupó según la clasificación de Edmondson y Steiner¹⁶. Consideramos hígado enfermo no cirrótico a aquél con esteatosis o fibrosis en el estudio anatopatológico.

El seguimiento se realizó mediante el análisis de las historias clínicas de consultorios externos e internación o entrevista personal o telefónica. Se les realizó a todos los

pacientes análisis de laboratorio con alfafetoproteína y ecografía o tomografía de abdomen cada 4 meses durante el período de seguimiento.

Utilizamos el método de Kaplan-Meier para calcular supervivencias y el Log-Rank test para el estudio univariado. Los factores pronósticos con $p < 0,1$ en el análisis univariado se evaluaron en un estudio multivariado utilizando el modelo de regresión de Cox. Se consideró $p < 0,05$ como significativa.

Resultados

Población en estudio

En la tabla 1 se muestran las características de los 51 pacientes en estudio.

A 10 de los pacientes que se derivaron a nuestra institución se les había realizado previamente una punción biopsia del tumor. En un paciente se realizó una oclusión portal derecha (por ligadura) a fin de hipertrofiar el futuro hígado remanente teórico, ya que se calculó que era insuficiente para el peso del paciente.

Resultados de la cirugía y postoperatorio

Se realizaron 38 hepatectomías mayores y 13 menores (tabla 1).

La mediana del tiempo operatorio fue de 4 h (rango: 2–11 h) utilizando la maniobra de Pringle en 14 pacientes, con una mediana de 30 min (rango: 15–80 min).

El tiempo de internación total fue de 5–17 días (mediana de 8 días) y en unidad de terapia intensiva de 1–10 días (mediana de 2 días).

La mortalidad intrahospitalaria fue del 0% y la morbilidad del 43%. Registramos un total de 33 complicaciones en 22 pacientes: grado I: el 36%, grado II: el 24%, grado III: el 15%, grado IV: el 22%, y grado V: el 0% (tabla 2).

Resultados de anatomía patológica

En un paciente que había recibido quimioembolización en el preoperatorio (y que tenía biopsia preoperatoria positiva) no se evidenció tumor en el estudio anatomo-patológico.

En la tabla 3 se describen otras características anatomo-patológicas.

Resultados de supervivencia y recidiva

El tiempo de seguimiento fue de 2–148 meses (mediana de 21 meses). Se evidenció recidiva en 31 pacientes (hígado [22], pulmón [12], columna [uno], carcinomatosis peritoneal [4], estómago [uno], suprarrenal izquierda [uno] y ganglios mediastinales [uno]). A 2 pacientes se les realizó rerrresección hepática (a uno de ellos 2 rerrresecciones). A 7 pacientes se les realizó quimioembolización de la recidiva y presentaron como complicación de ésta un absceso subfrénico y un absceso hepático (ambos tratados con drenaje percutáneo). Durante el seguimiento, 2 pacientes fallecieron por causas no relacionadas. La supervivencia global a uno, a 2 y a 3 años fue del 90, el 75 y el 67%, respectivamente. El tiempo libre de

Tabla 1 – Características de los pacientes y de la cirugía*

Total de pacientes: 51	n*
Sexo	
Femenino	18
Masculino	33
Edad, mediana (rango)	49,8 (12–77)
Alfafetoproteína	
Normal	15
Aumentada	25 **50 (1,8–35.000)
No dosada	11
HBVAc antic.	4
HBVAc antic + alcohol	1
HCVAc	3
Consumo de alcohol	2
Intervención preoperatoria	
Quimioembolización	3
Ligadura portal	1
Biopsia del tumor	10
Tipo de resección	
Hepatectomía derecha	15
Trisectionectomía derecha	12
Hepatectomía izquierda	7
Trisectionectomía izquierda	4
Hepatectomía central	2
Sectionectomía anterior derecha	2
Sectionectomía posterior derecha	1
Sectionectomía lateral izquierda	1
Segmentectomía	6
Tumorectomía	1
Procedimiento asociado (n=10)	
Laparoscopía estadificadora	2
Termoablación por radiofrecuencia	1
Vaciamiento ganglionar	7
Suprarrealectomía derecha	2
Gastrectomía subtotal	1
Hepaticoyeyunoanastomosis	2
Transfusiones intraoperatorias (n=30)	
GR	27 **2 U (1–6)
PFC	18 **2 U (1–7)
ST	2 **1,5 U (1–2)
Transfusiones postoperatorias (n=14)	
GR	13 **2 U (1–11)
PFC	8 **2 U (2–13)
ST	1–2 U

GR: glóbulos rojos; HBVAC antic.: virus de la hepatitis B, anticuerpo anticore; HCVAc: virus de la hepatitis C, anticuerpo; PFC: plasma fresco congelado; ST: sangre total.

* La información se expresa en número entero, excepto que esté aclarado.

** Mediana (rango).

enfermedad fue del 65, el 41 y el 37% a uno, a 2 y a 3 años, respectivamente (fig. 1).

Análisis de los factores pronósticos

Trece factores se evaluaron para determinar su importancia respecto a supervivencia y a supervivencia libre de enfermedad. Por análisis univariado ninguno fue

Tabla 2 – Complicaciones postoperatorias

Complicación	Pacientes, n	Tratamiento
Insuficiencia hepática	6	Médico
Insuficiencia renal aguda	2	Médico
Ascitis	4	Médico
Absceso intraabdominal*	2	Drenaje percutáneo
Encefalopatía	3	Médico
Derrame pleural	3	Drenaje pleural: 1
Absceso de herida	4	Drenaje
Fístula biliar	3	Drenaje percutáneo: 1
Hemoperitoneo	1	Rehepaticoyeyunoanastomosis: 1**
Neumonía	2	Reoperación (laparotomía + hemostasia)
DBT de difícil tratamiento	1	Médico
ICC	1	Médico
Fiebre sin foco	1	Médico
Total de complicaciones	33	

DBT: diabetes; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva.

* Paciente con sepsis.

** Reinternación por biloma, resolución con drenaje percutáneo.

Tabla 3 – Características anatomopatológicas (n: 50)*

	n **	% **
Diámetro del tumor, rango (mediana)	10–240 mm (80 mm)	
Margen, rango (mediana)	0–30 mm (12 mm)	
Margen menor a 10 mm	20	40
Fibrolamellar	7	14
Nódulo solitario	45	80
Crecimiento invasivo	19	37
Invasión vascular microscópica	15	30
Invasión de la cápsula de Glisson	8	16
Con cápsula propia	13	26
Nódulo satélite	4	8
Ganglios positivos	7	14
TNM		
E I	20	40
E II	8	16
E III a	5	10
E III b	9	18
E III c	7	14
E IV	1	2
Edmonson		
I-II	18	36
III-IV	14	36
No informado	18	28
Hígado remanente (n: 51)		
Sano	29	57
Esteatósico	4	8
Hepatitis crónica activa	1	2
Fibrótico	17	33

E: Edmonson; TNM: tumor, adenopatía, metástasis.

* En un paciente no se evidenció tumor en el estudio anatomopatológico (con quimioembolización previa).

** La información se expresa en número entero y porcentaje, excepto que estéclarificado.

estadísticamente significativo para tiempo libre de enfermedad. Al estudiar la supervivencia, tanto la presencia de ganglios positivos como la invasión vascular microscópica fueron factores asociados estadísticamente significativos. Sin embargo, al llevar estos 2 datos a un estudio multivariado, ninguno de estos factores fue significativo (**tabla 4**).

Discusión

La ausencia de cirrosis se constata en un 10–49% de los pacientes con hepatocarcinoma en los países occidentales^{3–7}. Los factores etiológicos involucrados en la carcinogénesis del hepatocarcinoma en el hígado no cirrótico no se han aclarado aún. En un estudio donde se evaluó la histología del parénquima no tumoral en estos pacientes, encontraron que en la totalidad de los casos existía algún cambio histopatológico (fibrosis, hepatitis, esteatosis, sobrecarga de hierro o focos de displasia) y se indicó que un terreno histológico anormal, especialmente con sobrecarga de hierro y focos de displasia, era predisponente para la formación de este tumor¹⁷. En nuestra serie, el 41% de los pacientes presentó cambios histopatológicos en el parénquima no tumoral. Sin embargo, no encontramos diferencias estadísticamente significativas en cuanto a tiempo libre de enfermedad y supervivencia al compararlo con el de los pacientes con el hígado histológicamente normal.

El rol de la hepatitis B y C se ha enfatizado en varios estudios^{7,18,19}. Nagasue et al⁷ reportan un mayor número de recurrencias en los pacientes con infección por hepatitis C. Nosotros no encontramos diferencias significativas en cuanto a supervivencia ni a tiempo libre de enfermedad en los pacientes con o sin infección por hepatitis B o C. Esto se debe posiblemente al escaso número de pacientes con esta enfermedad en nuestra serie. Recientes estudios indican que tanto la obesidad como la diabetes son factores de riesgo mayores para desarrollar un carcinoma hepatocelular en el

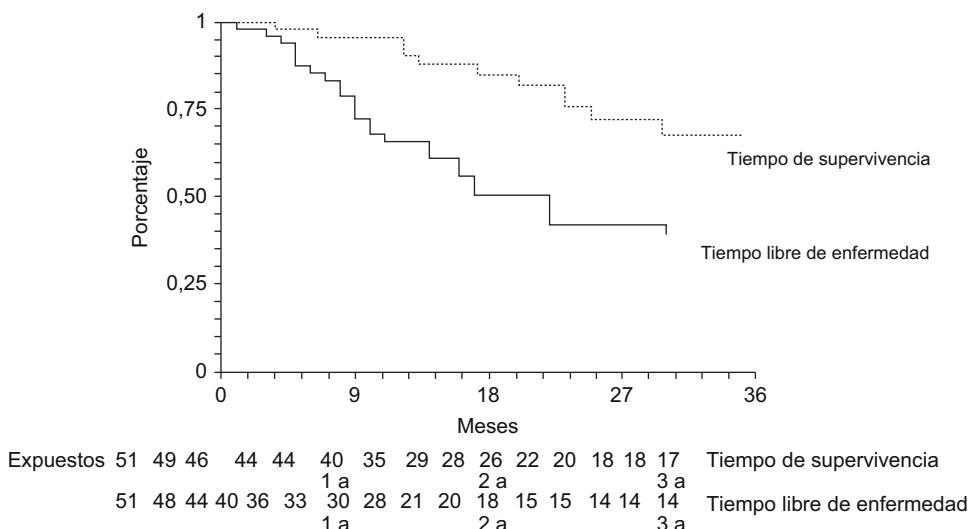


Figura 1 – Tiempo de supervivencia y tiempo libre de enfermedad.

hígado no cirrótico^{20,21}. Asimismo, Verhoef et al determinaron que la colonización del estómago por una cepa de *Helicobacter* está asociada con la inducción del desarrollo de hepatocarcinoma, ya sea por colonización directa o indirecta a través de la secreción de toxinas por la bacteria residente en el estómago²².

Al igual que en otros estudios^{4,5,10,11}, el tamaño tumoral en nuestra serie (mediana de 80 mm) parece ser mayor que lo habitualmente reportado para los hígados cirróticos^{10,23,24}. Esto se debe a que en ausencia de cirrosis el diagnóstico es generalmente tardío y el tumor ha alcanzado gran tamaño cuando finalmente produce síntomas. Esto genera un alto porcentaje de resecciones hepáticas mayores, las que pueden realizarse con una baja morbilidad. El 72,5% de nuestras resecciones fueron mayores, y presentaron una morbilidad del 43% y una mortalidad del 0%.

Clásicamente, en el hepatocarcinoma asociado a cirrosis se recomienda realizar resecciones anatómicas y no resecciones locales debido a que con las primeras se obtiene un menor índice de recidivas sin incrementar la morbilidad²⁵. Sin embargo, no hay estudios que evalúen el tipo de resección (anatómica versus local) en el hígado no cirrótico. Estudios recientes han demostrado que no es necesario realizar una hepatectomía mayor si se obtiene un buen margen libre de tumor, ya que este último ha sido un factor independiente de recurrencia^{12,26,27}.

A pesar del mayor tamaño tumoral al momento del diagnóstico y el tratamiento, los resultados de supervivencia parecen ser mejores en los hígados no cirróticos que los reportados en resección en casos no seleccionados de hepatocarcinoma en el hígado cirrótico^{10,26,28,29}. En la tabla 5 se pueden observar los resultados de las principales series de resección por hepatocarcinoma en el hígado no cirrótico.

A pesar de que el tiempo de supervivencia a 3 años es de entre el 38–86%, el índice de recidiva permanece alto (mayor del 50% a 3 años en la mayoría de las series). Muchos autores han estudiado los factores pronósticos de supervivencia y recidiva luego de una resección por hepatocarcinoma, incluyendo pacientes con y sin cirrosis. En los pacientes

cirróticos la supervivencia a largo plazo posresección hepática estaría dada fundamentalmente por la enfermedad de base más que por el hepatocarcinoma, por lo que los resultados no son comparables²⁸. En los estudios realizados solamente en hígados no cirróticos los resultados son variables. Bismuth et al⁸ encontraron que el tamaño tumoral y la presencia de cápsula eran factores pronósticos de supervivencia, pero solamente el tamaño tumoral era un factor significativo para recurrencia. Por otro lado, Nagasue et al⁷ obtuvieron como factores independientes de supervivencia la pérdida de sangre, el margen de resección, la presencia de metástasis intrahepáticas y la invasión portal. Sin embargo, los únicos factores pronósticos de recurrencia intrahepática fueron la invasión vascular y la infección por el virus de la hepatitis C. Otros autores^{5,11,12} publicaron resultados semejantes, pero agregaron la disrupción o la ausencia de la cápsula tumoral, el número de nódulos y la presencia de nódulos satélites. En nuestro trabajo estudiamos 13 posibles factores pronósticos por análisis univariado y encontramos que solamente la invasión vascular microscópica y la presencia de infiltración ganglionar tuvieron relación con la supervivencia con significancia estadística. Pero ninguno de estos resultó ser un factor independiente de supervivencia en los estudios multivariados. Esto se debe posiblemente a que la población en estudio es heterogénea y hay muchas variables biológicas que interactúan entre sí. Al intentar homogeneizar la muestra, el número de casos era reducido, por lo que no creemos que sea válido sacar conclusiones al respecto.

En conclusión, los hepatocarcinomas que se desarrollan sobre el hígado no cirrótico en general se diagnostican cuando son voluminosos y requieren grandes resecciones. Éstas pueden realizarse con un alto índice de seguridad independientemente de que el hígado presente algún grado de fibrosis, aunque el índice de recidiva es alto. Diversos factores se han estudiado para identificar el grupo de pacientes con más riesgo de presentar una recidiva. Los resultados obtenidos han sido muy heterogéneos, y queda para futuras investigaciones determinar qué grupo de

Tabla 4 – Análisis univariado y multivariado de factores pronósticos de tiempo libre de enfermedad y supervivencia

Variable	Grupos: n	TLE	Supervivencia
<i>Análisis univariado</i>			
Sexo	Masculino: 33 Femenino: 18	p=0,325	p=0,704
Edad	Menor de 65: 33 Mayor de 65: 18	p=0,528	p=0,214
HVB+	No: 46 Sí: 5	p=0,807	p=0,287
HCV+	No: 48 Sí: 3	p=0,726	p=0,688
Alfafetoproteína*	<100 ng/ml: 28 >100 ng/ml: 12	p=0,621	p=0,169
Transfusión de GR	No: 24 Sí: 27	p=0,442	p=0,428
Diámetro tumoral**	<8 cm: 23 >8 cm: 27	p=0,477	p=0,531
Número de nódulos**	Uno: 45 Varios: 5	p=0,209	p=0,163
Invasión venosa microscópica**	No: 35 Sí: 15	p=0,85	p=0,008
Cápsula**	No: 37 Sí: 13	p=0,088	p=0,305
Margen libre**	<5 mm: 37 >5 mm: 13	p=0,858	p=0,949
Ganglios +**	No: 43 Sí: 7	p=0,388	p=0,032
Hígado remanente	Sano: 29 Enfermo: 22	p=0,226	p=0,0347
<i>Análisis multivariado***</i>			
Invasión venosa microscópica	No: 35 Sí: 15		p=0,075
Ganglios +	No: 43 Sí: 7		p=0,416

GR: glóbulos rojos; HCV: virus de la hepatitis C; HVB: virus de la hepatitis B; TLE: tiempo libre de enfermedad.

* Dosada en 40 pacientes solamente.

** Características anatomo-patológicas sobre 50 pacientes.

*** Se analizaron los factores con p<0,1 en el estudio univariado.

Tabla 5 – Resultados de la resección en hepatocarcinoma en el hígado no cirrótico

Referencia	Hígado no cirrótico, n (%)	Supervivencia global			Supervivencia libre de enfermedad		
		Un año	3 años	5 años	Un año	3 años	5 años
Bismuth et al, 1995 ⁸	79 (36)	74	52	40	71	43	33
Fong et al, 1999 ⁹	123 (30)	83	58	42	—	—	—
Nagashue et al, 2001 ⁷	126 (36)	97	76	50	79	38	31
Verhoef et al, 2004 ⁴	40 (22)	96		68	86		59
Chang et al, 2004 ¹⁰	223 (50)	97	86	70	85	65	54
Lang et al, 2005 ¹¹	33	76	38	—	—	—	—
Laurent et al, 2005 ¹²	108	—	55	43	—	43	29
Dupont-Bierre et al, 2005 ⁵	84 (41)	77	55	44	73	49	49
Xu et al, 2008 ¹³	96	84	62	18	56	40	33
Presente trabajo	51 (40)	90	67	—	65	37	—

pacientes se beneficiarán con una resección y cuáles podrían ser potenciales candidatos a trasplante hepático.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

B I B L I O G R A F Í A

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J. Estimating the world cancer burden. GLOBOCAN 2000. *Int J Cancer*. 2001;94:153–6.
2. Johnson PJ, Williams R. Cirrhosis and the aetiology of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 1987;4:140–7.
3. Margarti C, Hidalgo E, Charco R. Mejoría de los resultados de la resección quirúrgica del hepatocarcinoma. *Gastroenterología y Hepatología*. 2001;24:465–72.
4. Verhoeft C, De Man RA, Zondervan PE. Goog outcome after resection of large hepatocellular carcinoma in the non-cirrhotic liver. *Dig Surg*. 2004;21:380–6.
5. Dupont-Bierre E, Compagnon P, Raoul JL. Resection of hepatocellular carcinoma in non cirrhotic liver: Analysis of risk factors for survival. *J Am Coll Surg*. 2005;201:663–70.
6. Tat Fan S, Ng I, Poon R. Hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Arch Surg*. 1999;134:1124–30.
7. 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.
8. Bismuth H, Chiche L, Castaing D. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic liver: Experience with 68 liver resections. *World J Surg*. 1995;19:35–41.
9. 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.
10. Chang C-H, Chau G-Y, Lui W-Y, Tsay SH, King KL, Wu CW, et al. Long term results of hepatic resection for hepatocellular carcinoma originating from the noncirrhotic liver. *Arch Surg*. 2004;139:320–5.
11. Lang H, Sotiropoulos GC, Dömlund M, et al. Liver resection for hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic liver without underlying viral hepatitis. *Br J Surg*. 2005;92:198–202.
12. Laurent C, Blanc J, Nobili S, Frühauf NR, Paul A, Hüsing J, et al. Prognostic factors and longterm survival after hepatic resection for hepatocellular carcinoma originating from noncirrhotic liver. *J Am Coll Surg*. 2005;201:656–62.
13. Xu L, Huang L, Li BK, Zhang YQ, Li JQ, Yuan YF. Clinicopathological features and long term outcome of Chinese patients with hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic liver. *Dig Surg*. 2008;25:376–82.
14. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: A new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*. 2004;240:214–5.
15. Greene FL, Page DL, Fleming ID, Sa Cunha A, le Bail B, Bioulac-Sage P, et al. AJCC cancer staging manual. 6th ed. Chicago, USA: Springer; 2002; p. 131–4.
16. Edmondson H, Steiner P. Primary carcinoma of the liver: A study of 100 cases among 48.900 necropsies. *Cancer*. 1954;7:462–503.
17. Grando-Lemaire V, Guettier C, Chevret S. Hepatocellular carcinoma without cirrhosis in the west: Epidemiological factors and histopathology of non-tumorous liver. *J Hepatol*. 1999;31:508–13.
18. El-refai A, Savage K, Bhattacharya S, Greene FL, Balch CM, Fleming ID, et al. HCV-associated hepatocellular carcinoma in the non cirrhotic liver. *J hepatol*. 1996;24:277–85.
19. Bernard PH, Blanc JF, Ledinghen V, de Ledinghen V, Rullier A, Balabaud C, et al. Carcinome hépatocellulaire sur foi non cirrhotique: un regain d'intérêt. *Gastroenterol Clin Biol*. 1998;22:371–4.
20. González L, Blanc JF, Sa Cunha A, Rullier A, Saric J, Le Bail B, et al. Obesity as a risk factor for hepatocellular carcinoma in a non-cirrhotic patient. *Semin Liver Dis*. 2004;24:415–9.
21. Caldwell SH, Crespo DM, Kang HS, Al-Osaimi AM, et al. Obesity and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2004;127:S97–103.
22. Verhoeft C, Pot R, De Man R, Zondervan PE, Kuipers EJ, Ijzermans JN. Detection of identical helicobacter DNA in the stomach and in the non-cirrhotic liver of patients with hepatocellular carcinoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2003;15:1171–4.
23. Poon R, Fan S, Wong J. Selection criteria for hepatic resection in patients with large hepatocellular carcinoma larger than 10 cm in diameter. *J Am Coll Surg*. 2002;194:592–602.
24. Grazi G, 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*. 2001;234:71–8.
25. Regimbeau JM, Kianmanesh R, Farges O, Dondero F, Sauvanet A, Belghiti J, et al. Extent of liver resection influences the outcome in patients with cirrhosis and small hepatocellular carcinoma. *Surg*. 2002;131:311–7.
26. Nagasue N, Yamanoi A, El-Assal O, Ohmori H, Tachibana M, Kimoto T, et al. mayor compared with limited hepatic resection for hepatocellular carcinoma without underlying cirrosis: A retrospective analysis. *Eur J Surg*. 1999;165:638–646.
27. Schotman S, De Man R, Stoker J, Zondervan PE, Ijzermans JN, et al. Subcutaneous seeding of hepatocellular carcinoma after percutaneous needle core biopsy. *Gut*. 1999;45:626–7.
28. Bilmoria 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;136:528–33.
29. Capussotti L, Muratore A, Amisano M, Polastri R, Bouzari H, Massucco P, et al. Liver resection for hepatocellular carcinoma on cirrhosis: Analysis of mortality, morbidity and survival-a European Single Center Experience. *Eur J Surg Oncol*. 2005;31:986–93.