

ARTICULOS ORIGINALES

Resultados a corto y largo plazo de la Resección Hepática por Hepatocarcinoma. Análisis de 232 Resecciones Consecutivas.

Eloy Ruiz*, Juvenal Sanchez**, Juan Celis*, Eduardo Payet*, Francisco Berrospi*, Ivan Chavez*, Frank Young*

RESUMEN

ANTECEDENTES: Para evaluar la morbilidad, mortalidad post operatoria sobrevida y recurrencia luego de las resecciones hepáticas por carcinoma hepatocelular (HCC) se realizó un análisis en 232 pacientes consecutivos con HCC resecados entre enero de 1990 y Diciembre del 2006 en el departamento de abdomen del Instituto de Enfermedades Neoplásicas (INEN). **MÉTODOS:** La sobrevida global y libre de enfermedad fue calculada por el método de Kaplan-Meier, los factores pronósticos fueron evaluados utilizando análisis univariado y multivariado (Cox).

RESULTADOS.- La media de edad fue 36 años, 44.2 tuvieron infección por virus de la hepatitis, solo el 16.3% tuvo cirrosis. La media de AFP fue de 5,467 ng/ml. la mediana del tamaño del HCC fue 15 cms.

La mayoría de pacientes tuvo una resección hepática mayor (74.2% tuvo 4 o más segmentos resecados).

La morbilidad y mortalidad post operatoria fue de 13.7% y 5.3% respectivamente. Después de una media de seguimiento de 40 meses el 53.3% de los pacientes presentó recurrencia. La sobrevida global a 1, 3 y 5 años fue de 66.5%, 38.7% y 26.7% respectivamente. La sobrevida libre de enfermedad a 1, 3 y 5 años fue de 53.7%, 27.6% y 19.9%.

En análisis multivariado, la presencia de múltiples nódulos ($p < 0.000$), la cirrosis ($p < 0.001$) y la invasión vascular macroscópica ($p < 0.001$) fueron factores independientes asociados a una pobre sobrevida.

CONCLUSION: La resección quirúrgica es el tratamiento de elección para el hepatocarcinoma y puede realizarse en el Departamento de Abdomen del INEN con baja morbi-mortalidad y adecuada sobrevida.

PALABRAS CLAVES: Resección hepática, Morbilidad Mortalidad post operatoria, sobrevida global, sobrevida libre de enfermedad, factores pronósticos.

Rev Gastroenterol Perú; 27: 223-235

SUMMARY

BACKGROUND: To evaluate the short and long term outcome of liver resections for hepatocellular carcinoma a retrospective analysis was performed on 232 consecutive patients with hepatocellular carcinoma resected between January 1990 and December 2006 at the Department of Abdomen of the Instituto de Enfermedades Neoplásicas of Lima Peru.

METHODS: Disease-free survival (DFS) and overall survival (OS) were determined by Kaplan-Meier method, Prognostic factors were evaluated using univariate and multivariate analysis

RESULTS: The median age was 36 years. 44.2% were associated with hepatitis B, only 16.3% had cirrhosis. The median size of the tumors was 15 cm. The median value of AFP

* Departamento de Abdomen

** Departamento de Patología

Instituto Especializado de Enfermedades Neoplásicas 'Eduardo Cáceres Graziani'
eruziz@inen.sld.pe

was 5,467 ng/ml. The majority of patients underwent a major hepatectomy (74.2 % had four or more segments resected)

Overall morbidity and mortality were 13.7% and 5.3% respectively. After a median follow-up of 40 months, tumour recurrence appeared in 53.3% of the patients. The 1, 3, and 5 year overall survival rates were 66.5%, 38.7% and 26.7% respectively. The 1, 3, and 5 year disease-free survival rates were 53.7%, 27.6%, and 19.9%. On multivariate analysis, presence of multiple nodules ($p<0.000$), cirrhosis ($p=0.001$), and macroscopic vascular invasion ($p=0.001$) were found to be independent prognostic factors related to a worse long-term survival.

CONCLUSIONS: Surgical resection is the optimal therapy for large HCC and can be safely performed with a reasonable long-term survival.

KEYWORDS: Liver resection. Postoperative complications, survival, prognostic factors.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma hepatocelular (HCC) es la neoplasia maligna que se origina en los hepatocitos maduros, es el sexto cáncer más común en el mundo, el tercer cáncer digestivo y la tercera causa de muerte por cáncer. Cada año se diagnostican aproximadamente 626,000 casos nuevos, debido a su pésimo pronóstico el número de muertes (598,000) es casi igual a la incidencia. El 82 % de los casos se presenta en países en vías de desarrollo, donde la tasa de incidencia es de hasta 37.9 por 100,000 (China), La incidencia es baja en los países desarrollados (3.4 x100,00 en el Norte de Europa)^{(1) (2)}

El factor de más alto riesgo para HCC es la infección con virus de la hepatitis B y C (países de alta y baja incidencia respectivamente)⁽³⁾

Al momento del diagnóstico el HCC puede ser agrupado en 3 categorías, el HCC localizado resecable (cuando no hay enfermedad extra hepática y el tumor puede ser extirpado en su totalidad con bordes de sección libres de neoplasia), el HCC localizado irresecable (si el tumor no puede resecarse, existe hipertensión portal o la función del hígado remanente es inadecuada) y el HCC diseminado (cuando hay enfermedad metastásica a distancia) .

El HCC localizado irresecable y el diseminado no tienen opción de curación y son tratados paliativamente con Quimioterapia y/o Radioterapia.⁽³⁾ El HCC localizado resecable es el único potencialmente curable, dependiendo del tamaño puede ser tratado con una hepatectomía total y trasplante hepático, hepatectomía parcial, ablación con radiofrecuencia o etanolización. De todos estos métodos, la cirugía continúa siendo el tratamiento de elección.⁽³⁾

El HCC en el Perú no es infrecuente, Lima es la ciudad que tiene la incidencia más alta del continente americano (4.78 x 100,000)⁽⁴⁾, además desde que el factor de riesgo más importante para HCC en nuestro país, es el estado de portador crónico del virus de la hepatitis B (5) y esta infección es endémica en muchos departamentos^{(6) (7) (8)} es probable que la incidencia de esta neoplasia sea aun mayor.

El Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), como centro de referencia a nivel nacional del Ministerio de Salud, atiende cada año un promedio de 70 pacientes nuevos con HCC.

Todos los pacientes con HCC localizado admitidos al Departamento de Abdomen del INEN son tratados con resección hepática independientemente del tamaño del tumor siempre y cuando la función del futuro hígado remanente sea la adecuada y no haya hipertensión portal. Debido a que no hay un tratamiento efectivo se ha resecado inclusive en presencia de trombo vascular macroscópico o de metástasis linfática regional. Ocasionalmente se han realizado resecciones paliativas por ruptura de tumor, dolor o hipoglucemia severa.

El presente estudio tiene por finalidad principal evaluar la morbilidad y mortalidad post operatoria, la sobrevida, el patrón de recurrencia y los factores pronósticos que influyen en la sobrevida del HCC resecado en nuestra institución.

MATERIAL Y METODOS

Desde 1989 en el Departamento de Abdomen del Instituto de Enfermedades Neoplásicas todos los pacientes sometidos a resección hepática son incluidos en una base de datos prospectiva (Visual Fox) en la que se consigna información sobre:

- Evaluación pre operatoria (examen físico, bioquímica hepática, tiempo de protombina, graduación según Child-Pugh, Riesgo Quirúrgico)
- Marcadores tumorales
- Antecedentes de infección por virus de la hepatitis B y C
- Hallazgos operatorios
- Tipo de resección hepática
- Sangrado intra operatorio y transfusión peri operatoria.
- Tiempo operatorio
- Hallazgos anatomo patológicos
- Estadios TNM-AJCC
- Morbilidad y mortalidad post operatorias y causa de muerte
- Recurrencia, Tratamiento de la recurrencia
- Seguimiento

De esta base de datos se seleccionaron los archivos de los pacientes con HCC que tuvieron resección hepática entre Enero de 1990 y Diciembre del 2006.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Todos los datos continuos (AFP, edad, tamaño del tumor, estancia hospitalaria, tiempo operatorio, número de unidades de sangre transfundida) fueron expresados como mediana o promedio (+ desviación estándar) y comparados con el t test para datos no apareados.

Las variables categóricas fueron comparadas usando el chi cuadrado o F de Fisher.

La sobrevida global y libre de enfermedad se calculó por el método de Kaplan Meir, para evaluar las diferencias entre grupos se usó el Log-rank test.⁽⁹⁾

Las muertes hospitalarias fueron incluidas en el análisis de sobrevida global pero fueron excluidas en el análisis de sobrevida libre de enfermedad.

Las variables clínico patológicas de potencial valor pronóstico fueron dicotomizadas y analizadas mediante el Long rank test para medir su efecto en la sobrevida. Para identificar los factores pronósticos independientes, todas las variables que en el análisis univariado estuvieron significativamente asociadas con la sobrevida fueron incluidas en un análisis multivariado usando el modelo proporcional de Cox. (10) Las diferencias fueron consideradas significativas si el valor de p fue menor de 0.05.

Todos los análisis estadísticos fueron realizados con el paquete SPSS (Versión 11.0, SPS inc, Chicago, IL)

DEFINICION OPERACIONAL

Abreviaturas y Acrónimos

HCC	:	Hepato carcinoma
AFP	:	Alfa Feto Proteina
AJCC	:	American Joint Committee on Cancer
DE	:	Desviación Estándar
R0	:	Resección R0
R2	:	Resección R2
RFA	:	Ablación por radiofrecuencia.
INEN	:	Instituto enfermedades neoplásicas.
VHB	:	Virus de la hepatitis B
VHC	:	Virus de la hepatitis C
THO	:	Transplante de hígado ortotópico

Resección con intención curativa ó Resección R0: cuando se logró la remoción quirúrgica completa del HCC con un margen de hígado libre de infiltración neoplásica.

Resección Paliativa ó Resección R2: si luego de la resección del HCC quedó enfermedad residual macroscópica en el hígado remanente.

Morbilidad y mortalidad post operatoria: Todas las complicaciones y muertes dentro de 30 días de la cirugía o

durante la misma estancia hospitalaria después de la resección hepática.

Técnica quirúrgica.

La operación se realiza a través de una incisión sub costal bilateral con extensión hacia el apéndice xifoides, en ningún caso se extendió la incisión hacia el tórax.

Luego de explorar prolijamente la cavidad abdominal para descartar enfermedad extra hepática se evaluó la localización del tumor, el tamaño y calidad del futuro hígado remanente, desde el 2000 se complementa el examen con ecografía hepática intra operatoria.

Si el tumor es resecable se realiza la maniobra de Pringle por 15 minutos para pre-acondicionamiento y luego se procede a realizar control del flujo sanguíneo aferente y eferente para lo cual se desprende la placa hiliar, se disecan las estructuras del hilio hepático y se controla a las venas supra hepáticas fuera del hígado. Con la finalidad de evitar una posible embolia tumoral desde el 2001 empleamos el abordaje anterior⁽¹¹⁾ con o sin maniobra de Hanging.⁽¹²⁾ FIG 1, 2, 3, 4.

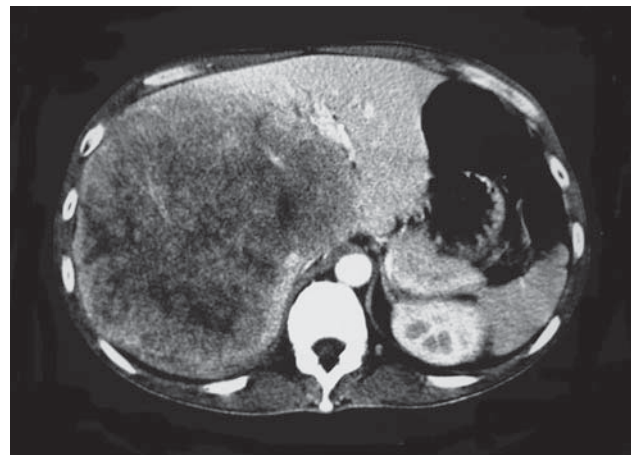


Fig. 1: HCC gigante en segmentos 4,5,6,7,8

La hepatectomía anatómica es el procedimiento de elección, se han realizado resecciones no anatómicas o hepatectomías parciales si el tumor es pediculado o el paciente tiene cirrosis.

La sección del parénquima hepático se efectúa por Kelly-clasia cauterizando y/o ligando los vasos sanguíneos y conductos biliares expuestos.⁽¹³⁾

Luego de extraer la pieza operatoria se revisa la hemostasia, se cauteriza el lecho cruento del hígado con coagulador de argon o tissue link y se deja un sistema de drenaje cerrado.

El paciente es monitorizado durante toda su estancia hospitalaria, el dren se retira cuando se descarta fístula biliar.

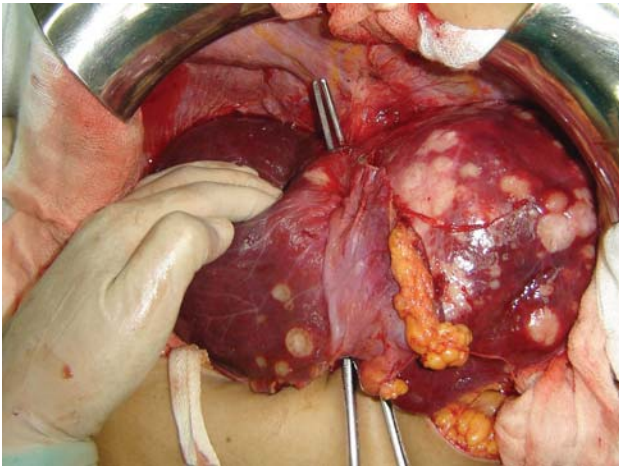


Fig. 2: Clamp vascular entre hígado y pared anterior de vena cava para abordaje anterior (Hanging)

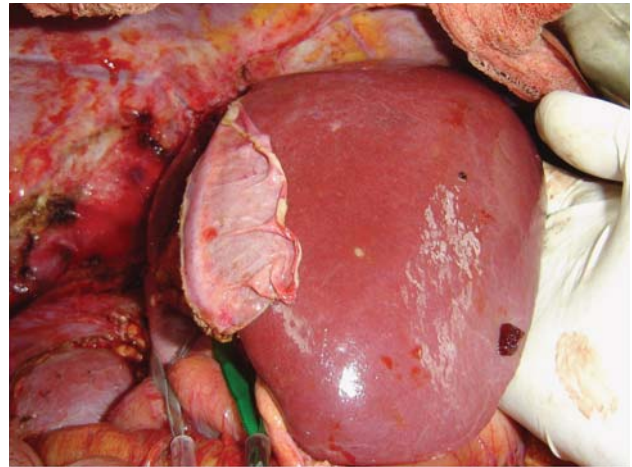


Fig. 3: Remanente hepático luego de Trisegmentectomía Derecha

Seguimiento

Luego del alta, el paciente es evaluado cada semana durante el primer mes, cada 2 meses durante el primer año y cada cuatro meses a partir del tercer año.

Treinta días después de la operación se solicita AFP, pruebas de función hepática y tomografía helicoidal para evaluar la regeneración hepática. En cada evolución posterior se solicita AFP y ecografía abdominal.

Si los niveles de AFP están sobre el límite superior se busca recurrencia con tomografía helicoidal, ecografía, Rx. de pulmones y gamma grafía ósea, si la recurrencia es intra hepática y es factible la re-resección esta se efectúa en el menor tiempo posible, si no es factible se trata con ablación por radiofrecuencia (ARF), inyección percutánea de etanol o quimio embolización intra arterial.

En caso de metástasis pulmonar única se intenta la resección quirúrgica, las metástasis óseas son tratadas con radioterapia, el tratamiento de las recurrencias con quimioterapia no es rutinario.

No utilizamos quimio embolización intra arterial neoadyuvante, no se administra rutinariamente quimioterapia adyuvante excepto en 25 pacientes que fueron reclutados para un protocolo prospectivo con Irofulven, el cual no mostró beneficio.

El paciente es seguido hasta su fallecimiento, en caso de que no acuda a control el servicio de asistencia social realiza la búsqueda respectiva.

Las láminas de patología fueron revisadas por un solo patólogo (J.S.) para: confirmar el diagnóstico, evaluar las características anatómicas patológicas del tumor y determinar la estructura del hígado no tumoral. El tamaño tumoral fue el mayor diámetro del tumor medido durante el estudio macroscópico, el margen de sección microscópico fue considerado positivo si se encontraron células malignas en los márgenes.

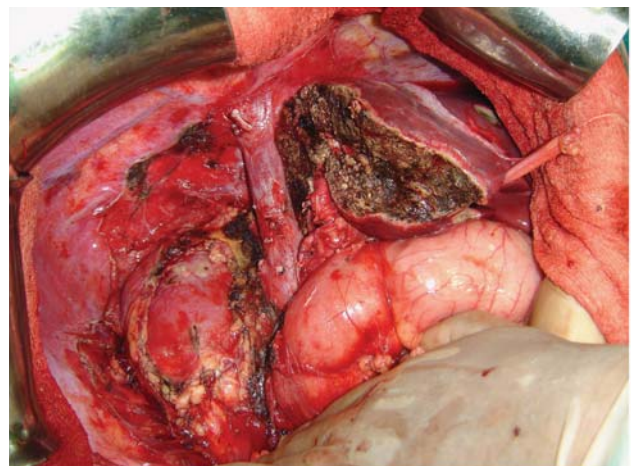


Fig. 4: Lecho operatorio luego de Hepatectomía derecha

Los tumores fueron clasificados patológicamente usando la 6th edición de la AJCC.⁽¹⁴⁾

Tumor Primario

- T1: Tumor solitario sin invasión vascular
- T2: Tumor solitario con invasión vascular o múltiples tumores ninguno mayor de 5cm.
- T3: Múltiples tumores de mas de 5 cm. o tumor que compromete el tronco principal de la porta o vena hepática
- T4: Tumor con invasión directa de órganos adyacentes diferentes a la vesícula o con perforación del peritoneo visceral.

Ganglios linfáticos regionales

- N0: no metástasis linfática regional
- N1: Metástasis linfática regional

Metástasis a distancia.

- M0: No metástasis a distancia
- M1: Metástasis a distancia

Estadios AJCC

- I : T1,N0,M0
- II : T2,N0,M0
- IIIA : T3,N0,M0

- IIIB : T4,N0,M0
- IIIC : Cualquier T, N1,M0
- IV : Cualquier T, cualquier N, M1

Para clasificar las resecciones hepáticas se utilizó la nomenclatura de 'The Brisbane 2000 guidelines for liver anatomy and resection' ⁽¹⁵⁾ agrupando nuestros casos en:

TIPO DE RESECCION HEPATICA	Segmentos resecaados (Couinaud)
Hepatectomía parcial.	
Resección de 1 segmento	Cualquier segmento
Bisegmentectomía	Cualquier segmento
Bisegmentectomía 2-3	2,3
Resección de 3 Segmentos	Cualquier segmento
Hemi hepatectomía	
Hepatectomía derecha +/- Seg. 1	4,5,6,7 +/- 1
Hepatectomía izquierda +/- Seg. 1	2,3,4 +/- 1
Hepatectomía extendida	
Hepatectomía derecha extendida +/- Seg. 1	4,5,6,7,8 +/- Seg. 1
Hepatectomía izquierda extendida +/- Seg. 1	2,3,4,5,8 +/- Seg. 1

RESULTADOS

En el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas entre Enero de 1990 y Diciembre del 2006 se realizaron 577 resecciones hepáticas de las cuales 232 fueron por HCC. Tabla 1.

Tabla 1: Indicación para Resección hepática.

Indicación de la resección hepática	Numero (%)
Neoplasia maligna primaria de hígado	332 (57.5)
Hepatocarcinoma	232
Hepatoblastoma	78
Colangio carcinoma intra hepático	13
Sarcoma	9
Neoplasia maligna no primaria de hígado	50 (8.6)
Colangiocarcinoma hilio hepático (Klatskin)	35
Cáncer vesícula	12
Infiltración por Cáncer Riñón	1
Infiltración por Cáncer Gástrico	2
Neoplasia maligna metastásica	119 (20.6)
Metástasis Ca. Colo-rectal	67
Metástasis Ca. no colo-rectal no endocrino	38
Metástasis de Ca. Endocrino	9
Neoplasia benigna	62 (10.74)
Hemangioma	35
Hiperplasia nodular focal	15
Hamartoma mesenquimal	8
Adenoma	2
No neoplasia	21 (3.6)
Absceso	5
Hidatidosis	4
Peilosis	1
Procesos inflamatorios - infecciosos	11
TOTAL	577

De los 232 pacientes que tuvieron resección hepática por HCC se excluyeron 8 pacientes (4 p. por tener otra neoplasia maligna, 2 p. por que recibieron THO luego de la hepatectomía y 2 p. que fueron tratados por recurrencia hepática de HCC operado inicialmente en otro hospital.)

De esta manera el grupo de estudio quedo conformado por 224 pacientes, de los cuales 190 p. tuvieron resección hepática por HCC con intención curativa (Grupo R0) y 34 p. resección hepática con intención paliativa (Grupo R2). Gráfico 1.

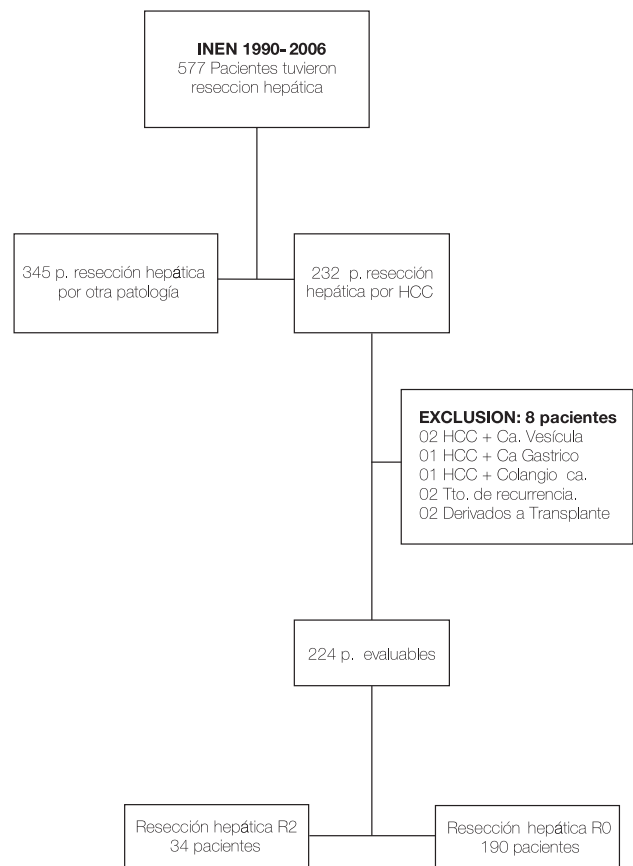


Gráfico 1: Flujograma de distribución de pacientes.

La edad promedio de los pacientes que tuvieron resección hepática con intención curativa (R0) fue de 41.36 años (DE: 21.25, Mediana:36, Rango 87), 60% fueron hombres, 44.2% portadores crónicos del virus de la hepatitis B, 5.3% tuvo infección con el virus de la Hepatitis C, el valor promedio de AFP fue de 107,906 ng/ml (Mediana: 5,467 ng/ml), 87.9 % fue Child A, 12.1% Child B, 16.3% tuvo cirrosis. No se encontró diferencias significativas con las variables demográficas del grupo que tuvo resección hepática con intención paliativa (R2). Tabla 2.

Tabla 2: Variables demográficas según tipo de resección (R0 vs, R2)

DEMOGRAFIA	Resección R0 N=190 (%)	Resección R2 N=34 (%)	p
Edad			
Mediana	36	36.5	n.s.
Promedio (DS)	41.36	39.97	
DS	21.25	23.23	
Rango	87	79	
Sexo			
Masculino	114 (60)	21 (62)	n.s.
Femenino	76 (40)	13 (38)	
Portador Hepatitis B (AgHBs +)			
Negativo	105 (57.8)	19 (57.6)	n.s.
Positivo	84 (42.2)	14 (42.4)	
No disponible	1	1	
Portador Hepatitis C (Anti HCV+)			
Negativo	123 (94.6)	23	n.s.
Positivo	7 (5.3)	-	
No disponible	60	11	
AFP (ng/ml)			
No disponible	18	6	n.s.
mediana	5,467	7,333	
Promedio	107,906	209,875	
DS	311,153	511,733	
Rango	0.1-2'613,000	1-2'888,700	
Cirrosis			
Sin cirrosis	159 (83.6)	28 (82.4)	n.s.
Cirrosis	31 (16.3)	6 (17.6)	
Clasificación de Child			
Child A	167 (87.9)	30	n.s.
Child B	23 (12.1)	3	
Child C	-	1	

Según el reporte operatorio de los pacientes con hepatectomía R0 el HCC fue múltiple en el 30%, comprometía ambos lóbulos del hígado en el 33.1%, 16.3% de los pacientes tenía cirrosis, 15.3% trombo vascular macroscópico en la porta y/ vena supra hepática, en 20% se realizó abordaje anterior, el promedio de pérdida sanguínea durante la cirugía fue de 729 cc. (+ 500), el 56.3% no recibió transfusión sanguínea peri operatoria pero el 18% recibió la transfusión de 3 ó más unidades (rango 0 u.- 12 u.), el tiempo operatorio promedio fue de 274 minutos (+ 89).

El 25.78% de los pacientes tuvo hepatectomía parcial, el 53.68% hemi-hepatectomía y el 20.52% hepatectomía extendida. Tabla 4.

El diámetro promedio del HCC resecado con intención curativa fue de 15 cm. (+ 6.2), solo el 3.7% de los HCC resecados tuvo un diámetro menor a 5 cm. mientras que en el 77.1% el diámetro del tumor fue \geq a 10 cm.

El 21% de los HCC resecados tuvo invasión vascular microscópica, en 15.3% la invasión vascular fue macroscópica con compromiso de las bifurcación portal o rama principal de las venas supra hepáticas.

El borde de sección presentó infiltración microscópica en el 5.3%, el 70% tuvo estadios AJCC avanzados (II, III y IV) Tabla 5.

Tabla 3: Hallazgos operatorios, abordaje, transfusión y tiempo operatorio de los pacientes con resección hepática R0.

Hallazgos operatorios	Numero (%)
Numero de Tumores	
Tumor único	133 (70)
Tumor múltiple	57 (30)
Localización	
Unilobar	127 (66.8)
Bilobar	63 (33.1)
Hígado no tumoral	
Cirrosis	31 (16.3)
Sin cirrosis	159 (83.7)
Trombo vascular microscópico	
Ausente	161 (84.7)
Presente (Porta- Supra hepática)	29 (15.3)
Trombo Tumoral en vía biliar	
Presente	7 (3.7)
Ausente	183 (96.3)
Tratamiento quirúrgico	
Abordaje quirúrgico	
Anterior (Hanging)	23 (20)
Convencional	167 (80)
Pérdida sanguínea intra operatoria (cc)	
Promedio (DE)	729 cc. (697)
Mediana	500 cc.
Rango	50cc – 4000cc
Transfusión sanguínea	
No	107 (56.3)
Si	85 (43.7)
Unidades transfundidas (glóbulos rojos)	
Promedio (DE)	1.4u (2.32)
Mediana	0.0u.
Rango	0u.-12u.
0 Unidades G.R.	105
1	21
2	29
\geq 3	35
Tiempo operatorio (minutos)	
Promedio (DE)	274m. (89)

La morbilidad post operatoria luego de resección hepática R0 fue del 13.7%, la insuficiencia hepática y el sangrado post operatorio inmediato fueron las complicaciones más frecuentes.

La mortalidad post operatoria global fue de 5.3%, los pacientes con cirrosis tienen mayor mortalidad post operatoria que los no cirróticos (22.6% vs 1.9% respectivamente). El promedio de estancia hospitalaria post operatoria fue de 7.7 días (+ 4.1). Tabla 6.

Las causas de muerte post operatoria luego de resección hepática R0 se muestran en la tabla 7.

Durante el seguimiento el 50.5% de los pacientes desarrolló recurrencia, la recurrencia intra hepática fue la más frecuente. (55.2%). Tabla 8.

Tabla 4: Tipos de resección hepática en pacientes con Resección R0.

Tipo de Resección hepática	Numero (%)
Hepatectomía parcial	49 (25.78)
Resección 1 segmento	15
S:1	1
S:3	1
S:4	4
S:5	2
S:6	2
S:8	5
Resección 2 segmentos	34
S: 2,3	8
S: 3,4	1
S: 4,5	7
S: 4,8	1
S: 5,6	12
S: 6,7	1
S: 7,8	1
S: 5,8	3
Hemihepatectomía	102 (53.68)
Hepatectomía derecha - S1	61
Hepatectomía derecha + S1	4
Hepatectomía izquierda - S1	20
Hepatectomía izquierda + S1	17
Hepatectomías extendida	39 (20.52)
Trisegmentectomía derecha - S1	25
Trisegmentectomía derecha + S1	2
Trisegmentectomía izquierda - S1	6
Trisegmentectomía izquierda + S1	6
Total	190

Tabla 6: Morbilidad y mortalidad post operatoria resección hepática R0.

Morbilidad peri operatoria	Numero (%)
Complicados	26/190 (13.7)
No complicados	164/190 (86.0)
Tipo de complicación	
Neumonía	4 (2)
Derrame pleural derecho	1 (0.5)
Sangrado post operatorio inmediato	9 (4.7)
Fístula biliar	5 (2.6)
Absceso intra abdominal	2 (1.0)
Evisceración	1 (0.5)
Insuficiencia hepática	9 (4.7)
Tromboembolia pulmonar	1 (1.0)
Accidente cerebro vascular	1 (1.0)
Mortalidad post operatoria	10/190 (5.3)
En pacientes con cirrosis	7/31 (22.6)
En pacientes sin cirrosis	3/159 (1.9)
Estancia hospitalaria	
Promedio (SD)	7.74 (4.1)

TABLA 7.: Causa de muerte post operatoria.

Causa de muerte	Global(%)	Cirrosis(%)	Sin cirrosis (%)
Accidente cerebro vascular	1	1	1
Sangrado post operatorio	3	-	3
Insuficiencia hepática	3	3	-
Neumonía	2	2	-
Trombo embolia pulmonar	1	1	-
	10/190(5.26)	7/31(22.6)	3/169(1.9)

Tabla 5: Hallazgos anatómicos patológicos en HCC reseccionado con intención curativa. (R0)

Variable	Numero (%)
Tamaño del tumor	
Promedio (DE)	15.00 (6.2)
Mediana	15.00
Rango	2 cm. - 33 cm.
> 0 cm - < 5cm	7 (3.7)
>= 5 cm. - < 10 cm.	36 (18.9)
>= 10 cm. - <15 cm.	41 (21.3)
>= 15 cm.	106 (55.8)
Invasión vascular.	
Ausente	119 (62.6)
Presente	71 (37.4)
Microscópica	42 (22.1)
Macroscópica	29 (15.3)
Infiltración microscópica del borde de sección	
Negativo	180 (94.7)
Positivo	10 (5.3)
T (AJCC)	
T1	63 (33.2)
T2	46 (24.2)
T3	64 (33.7)
T4	17 (8.9)
N (AJCC)	
N0	176 (92.6)
N1	14 (7.4)
M(AJCC)	
M0	187 (98.4)
M1	3 (1.6)
Estadios (AJCC)	
I	58 (30.5)
II	42 (22.1)
III (A-B-C)	83 (43.7)
IV	7 (3.7)

TABLA 8: Patrón de recurrencia luego de resección hepática R0 por HCC.

Recurrencia	Numero (%)	
Si	96 (53.3)	
No	84 (46.7)	
Patrón de recurrencia		
Intra hepática	53 /96 (55.2)	
Extra hepática	32 /96 (33.4)	
Intra y extra hepática	11/96 (11.4)	
Tratamiento de la recurrencia		
Intra hepática	Sintomáticos	15 p.
	Re-resección Hepática	12 p.
	Quimioterapia sistémica	14 p.
	Quimio-embolización	8 p.
Extra hepática	Ablación por radiofrecuencia	4 p.
	Sintomáticos	14 p.
	Re-resección	4 p.
	Quimioterapia sistémica	13 p.
Intra y Extra hepática	Quimioterapia-Radioterapia	1 p.
	Sintomáticos	8 p.
	Hormono terapia	1 p.
	Quimio embolización	1 p.
	Re-resección	1 p.

(*) Se excluyeron las 10 muertes post operatorias por lo que solo se analiza 180 p.

En 12 pacientes que solo tuvieron recurrencia intra hepática se realizo re-resección, todas las re-resecciones fueron hepatectomias parciales o segmentectomías, ningún paciente falleció a consecuencia de la re-resección.

Cuatro pacientes con recurrencia central tuvieron ARF con COOL TIP (Valley Lab- Radionics).

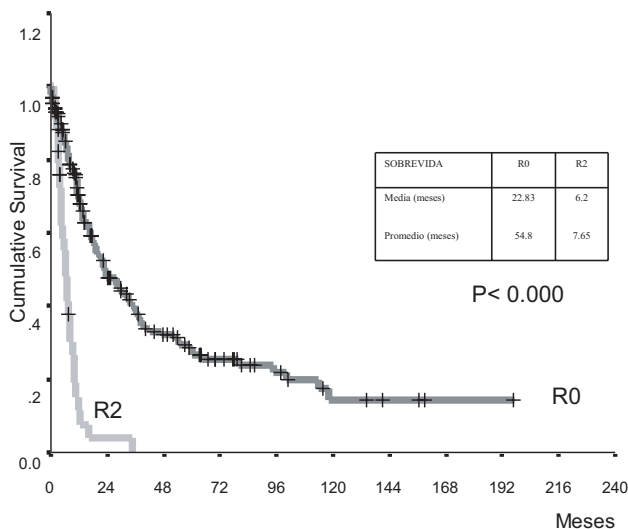
Para los pacientes con resección hepática R0 el tiempo de seguimiento va desde los 6 meses hasta los 196 meses, en este periodo han fallecido 118 pacientes, la sobrevida media es de 22.83 meses, la sobrevida global a 1 año, 3 años y 5 años es 66.49%, 38.69% y 26.65% respectivamente. La sobrevida media para los pacientes con resección R2 fue de 7.65 meses, la sobrevida global al año es de 7.3%, ningún paciente sobrevivió hasta los 3 años. Tabla 9 y Gráfica 2.

La sobrevida libre de enfermedad para Resección R0 a 1, 3 y 5 años fue de 53.56%, 27.60% y 19.90 % respectivamente Tabla 9 y Gráficas 3.

Tabla 9: Seguimiento de pacientes con resección hepática R0 y resección hepática R2

Seguimiento	Resección R0 (190 p.)	Resección R2 (34 p.)
Eventos	118 p.	29
Censurados	72 p.	5
Tiempo mínimo de seguimiento	6 meses	1
Tiempo máximo de seguimiento	196 meses	34
Sobrevida global		
Sobrevida media	22.83 meses	7.65
Sobrevida a 1 año	66.49 %	7.3
Sobrevida a 3 años	38.69 %	0
Sobrevida a 5 años	26.65%	0
Sobrevida libre de enfermedad		
Sobrevida media	14.70	-
Sobrevida a 1 año	53.56 %	-
Sobrevida a 3 años	27.60 %	-
Sobrevida a 5 años	19.90 %	-

Gráfica 2: Sobrevida global luego de Resección del HCC. (R0 vs. R2)



Gráfica 3: Sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad luego de resección R0 por HCC.

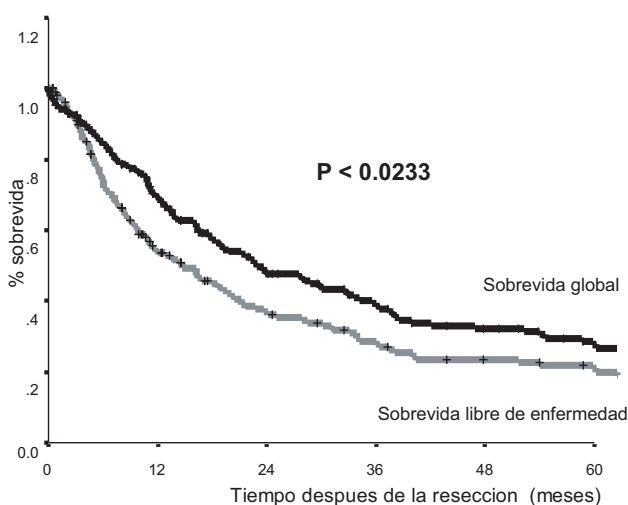
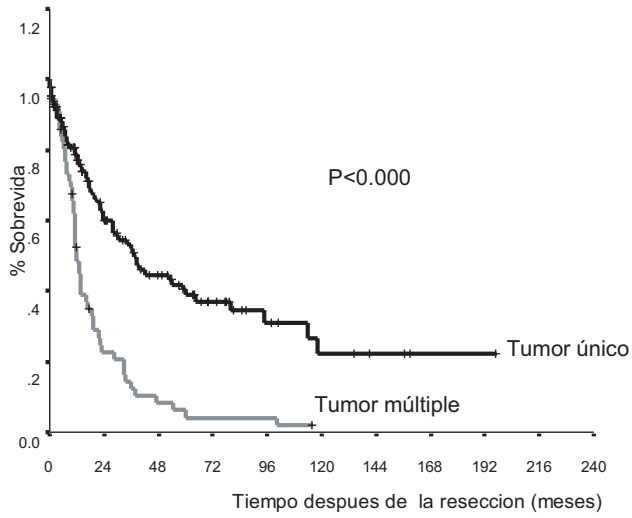


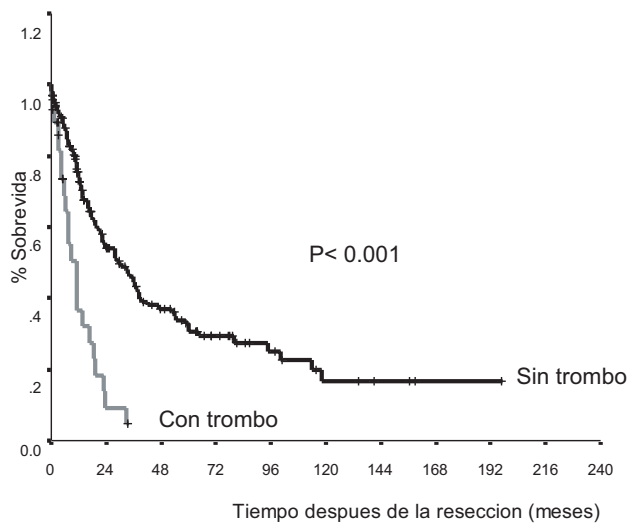
Tabla 10: Factores pronósticos para sobrevida luego de resección de HCC.

Variables	N= 190	Sobrevida media meses	Analisis univariado	Analisis multivariado
Edad				
<= 40	102	22.83	0.24	
> 40	88	23.60		
AFP				
<= 1000	67	27.87	0.81	
>1000	104	21.60		
Sexo				
M	144	27.87	0.21	
F	76	22.30		
AGHBS				
Negativo	104	23.77	0.64	
Positivo	84	22.30		
Child				
A	167	23.6	0.25	
B	23	13.2		
Nº Tumores				
Único	133	37.37	0.0000	0.000
Múltiple	57	12.03		
Localización lobar				
Unilobar	127	34.23	0.0004	
Bilobar	63	13.87		
Transfusión				
Si	85	17.6	0.479	
No	105	28.73		
Tamaño				
< 10 cm.	43	30.03	0.36	
>= 10cm	147	21.23		
Borde sección				
Libre	180	22.83	0.82	
Infiltrado	10	22.5		
Cirrosis				
Con cirrosis	31	7.33	0.0005	0.001
Sin cirrosis	159	27.6		
Trombo macroscopico				
Si	29	10.87	0.000	0.001
No	161	29.77		

Gráfica 4: Sobrevida luego resección hepática R0 en pacientes con tumor único vs. tumor múltiple.



Gráfica 5: Sobrevida luego de resección R0 en pacientes con o sin trombo vascular macroscópico



Gráfica6: Sobrevida luego de resección hepática R0 en pacientes con y sin cirrosis.

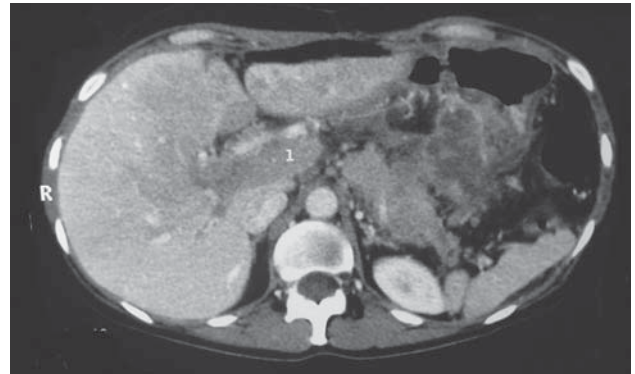
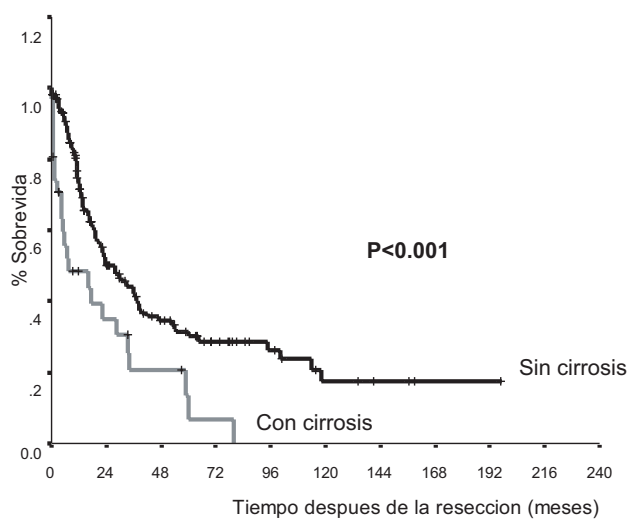


Fig 5: Trombo macroscópico en vena porta izquierda



Fig 6 : HCC multinodular



Fig 7 : Trombo macroscópico en la vena porta izquierda.

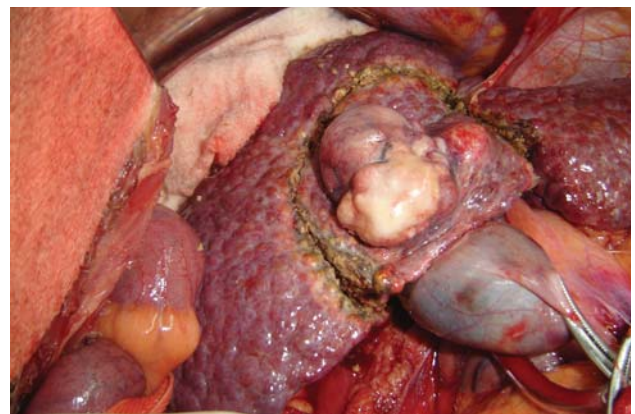


Fig 8 : HCC en higado cirrótico

Según el análisis multivariado la invasión vascular macroscópica (Fig 7), la presencia de múltiples tumores (Fig 6) y la cirrosis (fig 8) fueron factores independientes que influyen en la sobrevida de los pacientes con resección hepática R0, el tamaño del tumor no fue factor pronóstico. Tabla 10, Gráficos 4,5,6.

DISCUSION

El HCC es una neoplasia de distribución mundial que ha duplicado su incidencia en los últimos 20 años⁽¹⁶⁾, se presenta en todo los países, pero con características demográficas, clínico patológicas y etiológicas diferentes.

En los países de baja incidencia el HCC comúnmente se presenta en personas de edad avanzada, con cirrosis y antecedentes de infección con VHC, los tumores son habitualmente pequeños y los valores de AFP no son muy elevados.⁽¹⁷⁾⁽¹⁸⁾

Por el contrario en los países de alta incidencia el HCC afecta a pacientes jóvenes, usualmente sin cirrosis, con antecedentes de infección con VHB, los niveles de AFP son muy elevados y los tumores de grandes dimensiones⁽¹⁷⁾⁽¹⁸⁾ Anular del presente estudio.

Los resultados de este estudio, a similitud de un reporte previo⁽⁵⁾, nos muestran que el patron del HCC en el Perú es similar al HCC de áreas de alta incidencia.

Esto se corrobora al confrontar nuestros resultados con lo reportado por Esnaola⁽¹⁹⁾ quien compara las características clínico patológicas del HCC en pacientes de Estados Unidos, Francia y Japón. Si a los resultados de su serie agregamos los nuestros (columna sombreada de la Tabla 11) encontramos en primer lugar que el número de pacientes es similar (EEUU: 169 p., Francia: 187 p., Japon 230 p., Peru: 190 p.).

Al cotejar los resultados hallamos que: a) nuestros pacientes son mucho mas jóvenes (36 años vs > 60 años), b) tienen un dosaje de AFP que es de 50 a 100 veces mayor, c) los tumores son de mayor dimensión (15 cm vs >3.5 < 8 cm.) y tienen mayor compromiso bilobar, d) la tasa de infección por VHC y el porcentaje de pacientes con cirrosis es menor (5% vs 20-74%) y (16% vs 23-52%) respectivamente y d) el antecedente de infección por VHB es mayor, todas estas características del HCC de países de alta incidencia.⁽¹⁷⁾⁽¹⁸⁾

(*) La tasa de infección por VHB en nuestra serie comprende solo a los pacientes portadores crónicos del VHB (AgHBs +), en cambio en la serie de Esnaola⁽¹⁹⁾ se involucra también a los pacientes que tuvieron infección con VHB pero erradicaron la enfermedad. (Anti HBc +, AgHBs -), por lo tanto el porcentaje de pacientes con infección por VHB en nuestra serie es mayor.

El tiempo que transcurre entre la infección viral y el desarrollo del HCC dura muchos años, inclusive décadas, durante los cuales el paciente solo presenta alteraciones enzimáticas o leves fluctuaciones en los niveles sericos de la AFP producidos por la hiperplasia celular. (Fases de Iniciación, promoción y progresión)⁽¹⁷⁾⁽¹⁸⁾

Tabla 11: Comparación de pacientes y características del HCC según país. (adaptado de Esnaola (19))

VARIABLES	EEUU (n=169)	FRANCIA (n=187)	JAPON (n=230)	PERU (n=190)
Edad (mediana)	65	60	62	36
AFP ng/ml (mediana)	102	61	55	5467
Tumor cm. (mediana)	8.0	6.0	3.5	15
T. Bilobar	8%	11%	9%	33%
Inv. Microvascular	53%	57%	39%	22%
Inv. Macrovascular	14%	9%	10%	15%
Hepatitis B (+)	17%	42%	41%	45% (*)
Hepatitis C (+)	20%	38%	74%	5%
Cirrosis	23%	52%	65%	16%
Child B	24%	26%	29%	12%

Una vez que se forman los primeros focos microscópicos de HCC, el crecimiento es exponencial y si no es tratado produce la muerte del paciente en aproximadamente 18 meses, durante este periodo de rápido crecimiento el HCC tiene una fase asintomática y otra sintomática.

La fase asintomática del HCC dura aproximadamente 9 meses y va desde la aparición de las primeras células malignas hasta que el tumor mide aproximadamente 5 cm. de diámetro, durante este lapso solo hay una elevación de los valores sericos de AFP.

Cuando el diámetro del HCC es mayor a 5 cm. el paciente empieza a presentar molestias vagas e imprecisas las cuales se acentúan cuando el tumor mide alrededor de 9cm. o el paciente tiene 15 meses de evolución, a partir de ese momento la sobrevida media es de solo tres meses en promedio .

Primack⁽²⁰⁾ en Uganda encuentra que el 70% de los pacientes con HCC no tratado muere antes de 30 días, Lai⁽²¹⁾ en Hong Kong reporta que la sobrevida media de los pacientes no tratados es de solo 3.5 semanas, similar a lo reportado por Okuda⁽²²⁾ en Japon y Calvex⁽²³⁾ en España.

En otras palabras, pacientes con HCC avanzado viven en promedio un mes desde el momento del diagnóstico independientemente de la región geográfica.⁽²²⁾

Al momento del diagnóstico el HCC es inoperable en mas del 85 %, en países avanzados⁽¹⁵⁾ solo el 13% de los pacientes tiene un HCC localizado potencialmente reseccable, en nuestro país esa cifra se reduce a un 7.3%⁽⁵⁾ con el agravante de que se trata de tumores gigantes.

De todas las terapias utilizadas para tratar el HCC localizado solo el THO y la hepatectomía parcial pueden curar a un paciente, no existe evidencia convincente que la quimioterapia sistémica mejore la sobrevida en ningún paciente con HCC⁽²⁴⁾.

El tratamiento quirúrgico del HCC depende del tamaño del tumor y de la función del futuro hígado remanente, existiendo una relación directa entre el diámetro tumoral y la amplitud de la resección hepática⁽²⁵⁾.

Cuando el HCC mide menos de 5 cm. la resección hepática, el transplante ortotópico (THO), la ablación por radiofrecuencia (ARF) o la etanolización son métodos potencialmente curativos.

Existe aun controversia de cual método es el mejor, los métodos que producen destrucción local del tumor producen resultados inciertos, en tumores menores de 3 cm. la ablación termal y la etanolización destruyen completamente el tumor en el 95% y 90% de los casos, pero la tasa de recurrencia local es de 13 % y 22% con una sobrevida a 3 años de 68% y 60% respectivamente.^{(26) (27)}

Resultados similares se obtienen con resección hepática, Zhou⁽²⁸⁾ en su reporte de 1000 hepatectomías por HCC < 5 cm. logra una sobrevida a 5 años de 62.7%.

Con THO los resultados son mejores, Mazzaferro⁽²⁹⁾ reporta una sobrevida global a 4 años del 85% y si bien no hay estudios clínicos controlados se considera al THO como el tratamiento optimo ya que trata al tumor, a la cirrosis y a las lesiones pre neoplásicas al mismo tiempo.

Figueras⁽³⁰⁾ en un análisis de series históricas reporta que con THO se obtienen una mejor sobrevida global y libre de enfermedad cuando se compara con destrucción local o resección.

Aunque THO es considerado el mejor tratamiento para el HCC pequeño solo es posible realizarlo en menos del 5% de pacientes, debido a las numerosas enfermedades co-morbidas, a la ausencia de tratamiento de la etiología de la cirrosis (alcohol o hepatitis) y a la carencia de donantes.⁽¹⁶⁾

Para los tumores que miden más de 5 cm. pero menos de 10 cm. la sobrevida luego de resección es menos favorable⁽³¹⁾, pero otros autores⁽³²⁾ reportan una sobrevida similar a la de los tumores pequeños, por lo que la resección hepática se considera el tratamiento de elección para este tipo de HCC.

El rol de la cirugía hepática en pacientes con tumores mayores a 10 cm es controversial, ya que la resección de estos tumores es técnicamente difícil y usualmente se requiere de una resección hepática mayor, tal como se muestra en la tabla del trabajo de Esnaola (19) a la cual también hemos agregado nuestros resultados (columna sombreada), en ella se aprecia por ejemplo que en Japón donde el HCC tiene un diámetro promedio de 3.5 cm. el 55% de los pacientes tiene una hepatectomía parcial por el contrario solo el 26% de nuestros pacientes tuvo tal procedimiento, en nuestra serie el gran tamaño del HCC (15 cm.) determina que la hemihepatectomía y la hepatectomía extendida se efectuen en el 74% de nuestros pacientes. Tabla 12

Tabla 12: Tipo de resección hepática según país. (Adaptado de Esnaola⁽¹⁹⁾)

Tipo de Hepatectomía	EEUU N=169	FRANCIA N= 187	JAPON N=230	PERU N=205
Hepatectomía parcial	43 %	66 %	55 %	26%
Hemihpatectomía	41 %	25 %	36 %	54%
Hepatectomía extendida	15 %	9 %	9 %	20%
Mortalidad P.O. (30 días)	5.3 %	6.4 %	3.5 %	5.3%
Sobrevida a 5 años	31%	31%	41%	26.5%

Nuestra mortalidad post operatoria global no difiere de la reportada por otros países pese a que la magnitud de la resección hepática en nuestra institución es mayor.

La mayor mortalidad observada en los pacientes cirróticos también es reportada en otras series^{(33) (34)}

Nuestra sobrevida a 5 años es menor, lo cual puede ser explicado por que en el 77% de nuestros pacientes el diámetro del tumor es > a 10 cm.

Cuando comparamos nuestra sobrevida con la de autores que tratan tumores de estas dimensiones no encontramos diferencias. Tabla 13.

Tabla 13. Sobrevida global de acuerdo a tamaño de tumor.

Autor	Diámetro del tumor	Sobrevida global a 5 años
Lee (33)	> 10 cm.	34%
Furuta (34)	> 10 cm	8.2%
Poon (35)	> 10 cm.	27.%
Pawlik (36)	≥ 10 cm.	26.9%
Liau (37)	> 10cm.	33%
Pandey (38)	≥ 10 cm.	28.6%
Nuestra serie	Media 15 cm.	26.5 %

La presencia de múltiples tumores, la invasión vascular macroscópica y la cirrosis son factores pronósticos independientes que influyen negativamente en la sobrevida lo cual coincide con lo reportado por otros autores.^{(33) (34) (35) (36) (37) (38) (39)}

En conclusión la resección hepática es el mejor tratamiento para tratar el HCC, la cual puede realizarse en el Departamento de Abdomen del INEN con baja mortalidad post operatoria y obteniendo una sobrevida similar a la reportada por otros centros especializados del mundo.

BIBLIOGRAFIA

1. LLOVET JM, BURROUGHS A, BRUIX J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2003 < 362 > 1907-1917.
2. PARKIN D, BRAY F, FERLAY J, PISAN P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55;74-108.
3. DONATO F, BOFFETTA P, PUOTI MA. Metanalysis of epidemiological studies on the combined effect of Hepatitis B and C virus infections in causing hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer* 1998;75:347-354.
4. REGISTRO DE CÁNCER DE LIMA METROPOLITANA 1994-1997. Centro de investigación en Cancer Maes Heller. Volumen III Diciembre 2004.
5. RUIZ E, ALMONTE M, PIZARRO R, CELIS JUAN, et al. Infeccion con virus de la hepatitis B y hepatitis C como factores de riesgo para hepatocarcinoma en el Peru: Estudio de casos y controles. *Rev. Gastroent Peru.* 1998;18: 199-212.
6. CABEZAS C, GOTUZZO E, ESCAMILLA J, PHILLIPS I. Prevalence of serological markers of viral hepatitis A, B and delta in apparently healthy schoolchildren of Huanta, Peru. *Rev Gastroenterol Peru.* 1994 May-Aug;14(2):123-3
7. FAY OH. Hepatitis B in Latin America: epidemiological patterns and eradication strategy. The Latin American Regional Study Group. *Vaccine.* 1990 Mar;8 Suppl: S100-6; discussion S134
8. INDACOCHEA S, BUENO R, DE LA FUENTE J, FERRUFINO JC. Liver cancer in hyperendemic area of B and delta hepatitis: report of 19 cases *Rev Gastroenterol Peru.* 1997 Jan-Apr;17(1):56-59.
9. KLAPAN EI, MEIER P. Nonparametric estimation from incomplete observation. *J Am Stat Assoc.* 1958;53:457-481.
10. COX DR. Regression models and life tables. *J R Stat Soc Ser B.* 1972;34:187-220.
11. LIU CL, FAN ST, CHEUNG ST, LO CM, NG IO, WONG J. Anterior approach versus conventional approach right hepatic resection for large hepatocellular carcinoma: a prospective randomized controlled study. *Ann Surg.* 2006 Aug;244(2):194-203.
12. BELGHITI J, GUEVARA O, NOUM R, SALDINGER P, et al. Liver hanging maneuver: a safe approach to right hepatectomy without mobilization. *J Am Coll Surg* 2001; 193(1): 109-111.
13. RUIZ E. Tratamiento quirúrgico del hepatocarcinoma. *Rev Gastroen Peru.* 1998;18 (S-1):S88-S98.
14. LIVER (Including intrahepatic bile ducts). In : American Joint Committee on cancer.: *AJCC Cancer Staging Manual.* 6TH ed. NY: Springer, 2002.,pp 131-8.
15. THE BRISBANE 2000 guidelines for liver anatomy and resection Terminology committee or the international hepato-pancreato-biliary association IHPBA Brisbane 2000 terminology of liver anatomy and resections (Guidelines disponibles online en URL: <http://www.ihpba.org>) HPB. 2000; 2: 333-339.
16. ROUGIER P, MITRE E, BARBARE JC, TAIEB J. Hepatocellular Carcinoma (HCC): An update. *Semin Oncol* 34 (suppl 1):S12-S20.
17. LABRECQUE D. Neoplasias of the liver. En Kaplowitz Neil (EDs.) *Liver and biliary diseases .* Baltimore Williams & Wilkins 1992: pp 347-363.
18. LIN D, LIAW Y, CHU C, et al. Hepatocellular carcinoma in non cirrhotic patients. A laparoscopic study of 92 cases in Taiwan. *Cancer* 1984; 54: 1466-1468.
19. ESNALOA N, MIRZA N, LAUWERS G, Ikai I, et al. Comparison of clinicopathologic characteristics and outcomes after resection in patients with hepatocellular carcinoma treated in the United states, France and Japan. *Annals of surgery.* 2003; 238(5): 711-719.)
20. PRIMACK A, VOGEL CL, KYALWAZI SK, et al. A staging system for hepatocellular carcinoma : prognostic fctos un Ugandan patients. *Cancer* 1975; 35: 1357-1364.
21. LAI CL, LAM KC, WONG KP, et al. Clinical features of hepatocellular carcinoma: review of 211 patients in Hong Kong. *Cancer* 1981; 47:2746-2755.
22. OKUDA K, OHTUKI T, OBATA H et al. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognonsis in relation to treatment . Study o 850 patients . *Cancer* 1985;56:918-928.
23. CALVEX X, BRUIX J, BRU C, et al. Natural history of hepatocellular carcinoma in Spain Five years' experience in 249 cases. *J Hepatol.* 1992; 10:311-317.
24. PALMER DH, HUSSAIN SA, JONSON PJ. Systemic therapies for hepatocellular carcinoma. *Expert opinion investigative drugs* 2004; 13(2):1555-1568.
25. Little Hepatocellular carcinoma: current surgical management *Seminars in oncology* 2001;28(5): 474-486
26. LENCIONIN RA, ALLGAIER HP CIONI D, et al: Small hepatocellular carcinoma in cirrhosis : Randomized comparison of radio-frecuency thermal ablation versus ethanol injection. *Radiology* 2003;228: 235-240.
27. VILANA R, BRUIX J, BRU C, AYUSO C, SOLE M, RODES J. Tumor size determines the efficacy of percutaneous ethanol injection for the treatment of small hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 1992; 16:353-357.
28. ZHOU X, TANG Z, YANG B, LIN Z, et al. Experience of 1000 patients who underwent hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2001;91(8): 1479-1486.
29. MAZZAFERRO V, REGALIA E, DOCI R, et al: liver transplanttation fro the treatment of small hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *N Engl J Med.* 1996;334: 693-699.

30. FIGUERAS J, JAURRIETA E, VALLS C, et al : Resection or transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: outcomes bases on indicated treatment strategy. *J Am Coll Surg* 2000;190:580-587.
31. YAMAKA N, OKAMOTO E, TOYOSAKA A, et al . Pronostic factors alter hepatectomy for hepatocellular carcinoma. A univariate and multivariate analysis. *Cáncer* 1990; 65: 1104-1110.
32. CAPUSSOTTI L, BORGONOVO G, BOUZARI H, et al. Results of major hepatectomy for large primary liver cancer in patients with cirrhosis. *Br. J Surg.* 1994; 81:427-431.
33. LEE NH, CHAU GY, LUI WY, et al. Surgical treatment and outcome in patients with a hepatocellular carcinoma greter than 10 cm. in diameter. *Br, J Surg* 1998;85:1654-1657
34. FURUTA T, SONODA T, MATUMATA T, et al. Hepatic resection for a hepatocellular carcinoma larger than 10 cm. *J Surg Oncol* 1992; 51: 114-117.
35. POON R-T, 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(5): 592- 602.
36. PAWLIK T, POON R, ABDALLAE, ZORZID, et al. Critical appraisal of the clinical and pathologic predictors of survival after resection of large hepatocellular carcinoma. *Arch Surg.* 2005; 140: 450-458.
37. LIAU K, RUO L, SHIA J, PADELA A, GONEN M, et al. Outcome of partial hepatectomy for large(>10 cm) hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2006; 104(9): 1948-1955
38. PANDEY D, LEE KW, WAI CT, WAGHOLIKAR G, TAN KC. Long term outcome and prognostic factors for large hepatocellular Carcinoma (10 cm or more) after surgical resection. *Ann Surg Oncol.* 2007 Aug 10; (Epub ahead of print)
39. NAGORNEY D, GIGOT JF. Primary epithelial Hepatic malignancies. *Surg Oncol Clin NA* 1996;5(2):283-300.