

## TRATAMIENTO RESECTIVO DEL HEPATOCARCINOMA\*

Drs. Jean P. Bächler G.<sup>1</sup>, Jorge Martínez C.<sup>1</sup>,  
Juan Francisco Guerra C.<sup>1</sup>, Nicolás Jarufe C.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Cirugía Digestiva. Hospital Clínico Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

### Abstract

---

#### Surgical treatment of hepatocellular carcinoma

**Background:** Hepatocellular carcinoma (HCC) is a major problem in cirrhotic patients. Liver resection has been established as an effective treatment in patients with well-preserved liver function. The goal of this study is to describe the perioperative results and survival rates after liver resection in patients with HCC. **Patients and Methods:** Retrospective study including patients with HCC who underwent liver resection as definitive treatment between January 2000 and August 2013. Clinical and surgical data were assessed; survival analysis was also performed using Kaplan-Meier curves and Log-rank test. **Results:** Twenty-five liver resections were performed during the study period, 7 cases in patients with no history of cirrhosis. Most cases were treated by minor resections, including bi-segmentectomies, mono-segmentectomies and non-anatomic resections. In 5 patients a right extended hepatectomy was performed. Intra and postoperative complications were registered in one and 8 cases, respectively. Four patients developed postoperative liver dysfunction and one case developed liver insufficiency. There was no perioperative mortality. The 3 and 5 years disease-free survival rate was 48% and 30%, respectively. Additionally, the 3 and 5 years overall survival rate was 65% and 51%, respectively. **Conclusions:** The present data confirm the feasibility and safety of liver resections in well-selected patients with HCC.

**Key words:** Hepatocellular carcinoma, liver dysfunction, liver resection.

### Resumen

---

**Introducción:** El hepatocarcinoma (HCC) es una causa importante de mortalidad en pacientes con daño hepático crónico (DHC) y la resección quirúrgica es una alternativa de tratamiento en pacientes con adecuada función hepática. El objetivo del trabajo es describir los resultados perioperatorios y sobrevida a largo plazo de los pacientes con diagnóstico de HCC sometidos a resección quirúrgica. **Métodos:** Estudio descriptivo, retrospectivo. Análisis de registros clínicos, quirúrgicos y anátomo-patológicos de pacientes resecados con diagnóstico de HCC entre enero de 2000 y agosto de 2013 en nuestra institución. Las variables demográficas y clínicas se expresan en porcentajes y/o medianas, análisis de sobrevida mediante curvas de Kaplan-Meier y test de Log-rank. **Resultados:** Se realizó un total de 25 resecciones hepáticas por HCC, 7 casos (28%) en

---

\*Recibido el 5 de mayo de 2014 y aceptado para publicación el 2 de diciembre de 2014.

Los autores no refieren conflictos de interés.

Correspondencia: Dr. Nicolás Jarufe C.  
njarufe@med.puc.cl

pacientes sin signos de DHC. En un 68% se realizaron resecciones menores, incluyendo bi-segmentectomías, mono-sectorectomías y resecciones no anatómicas; en 5 casos se realizó una hepatectomía derecha extendida. Se registraron complicaciones intraoperatorias en un caso y postoperatorias en 8 pacientes (32%). Cuatro presentaron disfunción hepática en el postoperatorio y un caso presentó insuficiencia hepática; no se registró mortalidad. La supervivencia libre de enfermedad observada a 5 años alcanzó un 30%. La supervivencia global de la serie a 3 y 5 años fue de 65% y 51% respectivamente, con una mediana de supervivencia de 65 meses. **Conclusión:** La resección hepática es una alternativa segura y factible en el tratamiento del HCC en pacientes seleccionados, con una supervivencia a largo plazo aceptable.

**Palabras clave:** Hepatocarcinoma, disfunción hepática, resección hepática.

## Introducción

El hepatocarcinoma (HCC) es la tercera causa de muerte por cáncer en el mundo, su incidencia ha aumentado en los últimos años debido a una mayor prevalencia de la esteatohepatitis no alcohólica y de infección por virus hepatitis C y B<sup>1</sup>. Actualmente, el trasplante hepático (TH) es la terapia que ofrece los mejores resultados en pacientes con daño hepático crónico (DHC) incluidos en los criterios de Milán (CM)<sup>2</sup>. Sin embargo, la limitada disponibilidad de donantes y el tiempo de espera, favorecen la progresión de la enfermedad y contraindican muchas veces el procedimiento<sup>3</sup>. Las terapias ablativas han demostrado buen rendimiento en tumores < 2 cm, no así en aquellos de mayor tamaño<sup>4</sup>. La resección hepática (RH) es el estándar de tratamiento en pacientes con hígado sano y está indicada en casos seleccionados con DHC, debido al mayor riesgo de complicaciones y mortalidad, especialmente en presencia de hipertensión portal (HP)<sup>2</sup>. Sus resultados son comparables a la ablación en tumores < 2 cm y superiores en aquellos de mayor tamaño<sup>5,6</sup>. Actualmente, centros asiáticos han extendido las indicaciones quirúrgicas hacia pacientes con tumores multifocales, HP e hiperbilirrubinemia, con buenos resultados<sup>7</sup>.

El objetivo del presente trabajo es comunicar los resultados perioperatorios y supervivencia a largo plazo de pacientes sometidos a resecciones hepáticas con intención curativa por HCC en nuestro centro.

## Pacientes y Método

### Pacientes

Se realizó un estudio retrospectivo descriptivo, analizando registros clínicos y anátomo-patológicos de pacientes con diagnóstico de HCC sometidos a RH en nuestro centro entre enero de 2000 y agosto de 2013. Se excluyeron aquellos sometidos a cirugía para toma de biopsias, aplicación de técnicas ablativas (radiofrecuencia o alcoholización), o como terapia puente al TH. Se registraron variables demográficas, clínicas, y análisis histológico del tumor.

La información del estado vital, fecha y causa de muerte fue obtenida utilizando la base de datos del Registro Civil de Chile. Este estudio fue evaluado y aprobado por el comité de ética de nuestra institución. Se definió<sup>8</sup>:

- *Insuficiencia hepática postoperatoria:* bilirrubinemia > 6 mg/dL, tiempo de protrombina > 24 segundos que requiere aporte diario de plasma fresco y elevación de transaminasas asociado a encefalopatía.
- *Disfunción hepática postoperatoria:* tiempo de protrombina > 18 segundos y bilirrubinemia > 2 mg/dL, sin encefalopatía y con recuperación total, sin necesidad de medidas específicas.

### Diagnóstico de Hepatocarcinoma

El diagnóstico de HCC se realizó por imágenes, mediante tomografía computada de abdomen y pelvis contrastada (TC) y/o resonancia nuclear magnética con gadolinio (RNM) según las recomendaciones de la Asociación Americana para el Estudio de Enfermedades Hepáticas (AASLD)<sup>9</sup>. Se evaluó su ubicación, tamaño (diámetro mayor) y número de lesiones, compromiso vascular y extra-hepático. En el caso de resecciones hepáticas mayores, se realizó volumetría por TC o RNM del hígado remanente proyectado, considerándose adecuado un volumen > 30% del volumen hepático total<sup>10</sup>. Aquellos con un porcentaje menor, fueron sometidos a embolización preoperatoria de la vena porta del lóbulo comprometido, considerando adecuado un grado de hipertrofia del hígado remanente > 5% posterior al procedimiento<sup>10</sup>.

### Cirugía

Los pacientes con DHC fueron categorizados según la clasificación de *Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC)<sup>11</sup>. Se recomendó la RH a aquellos, con buena función hepática (Child-Pugh A o B), con comorbilidades controladas, sin sospecha de enfermedad diseminada o localmente avanzada y lesiones  $\geq$  2 cm (BCLC A o B). En el caso de los pacientes sin DHC, se ofreció la RH siempre que ésta permitiera una resección R0. Durante la operación se rea-

lizó ecografía intraoperatoria a fin de descartar otras lesiones sincrónicas no detectadas previamente, invasión vascular y asegurar una resección R0. Todos los procedimientos fueron realizados con intención curativa. Dependiendo de la extensión, ubicación y número de lesiones, se planificó la resección en bloque del tumor, prefiriéndose aquellas de tipo anatómicas. Las RH fueron clasificadas según la terminología de Brisbane del año 2000<sup>12</sup>.

**Análisis estadístico**

Las variables fueron expresadas en porcentajes, medias o medianas con sus medidas de dispersión según su distribución. Se realizó un análisis de sobrevida global y libre de enfermedad mediante curvas de Kaplan Meier y se comparan éstas mediante el uso de test de Log Rank. Se consideró significativo un  $p < 0,05$ .

**Resultados**

Durante el período estudiado 80 pacientes con diagnóstico de HCC fueron tratados con terapias curativas; 30 (38%) recibieron un TH, 25 (31%) fueron sometidos a una RH con intención curativa y 25 (31%) tratados exclusivamente con radiofrecuencia. Los datos demográficos se describen en la Tabla 1.

**Tabla 1. Características demográficas**

Hepatectomías (n = 25)	
Edad (años)	63 (48-82)
Sexo (hombre)	19 (76%)
ASA	6 (13%)
I	1 (4%)
II	21 (84%)
III	3 (12%)
DHC	18 (72%)
A	17 (95%)
B	1 (5%)
MELD	8 (6-14)
Etiología DHC	
OH	5 (28%)
NASH	6 (33%)
Criptogénica	4 (22%)
HCV	2 (11%)
HBV	1 (6%)

\*Variables cuantitativas expresadas en mediana y rango según su distribución. HCV: virus hepatitis C. HCV: virus hepatitis B, NASH: esteatohepatitis no alcohólica, DHC: daño hepático crónico, OH: Alcohol, ASA: *American Society of Anesthesiologist*.

Siete casos (28%) no presentaban signos clínicos ni radiológicos de DHC; los restantes tenían DHC clasificado como Child-Pugh A (n = 17) y B (n = 1). Todos con bilirrubinemia normal al momento de la cirugía, aunque siete (39%) presentaban antecedentes clínicos o radiológicos de HP. Aquellos con várices esofágicas se encontraban en protocolo de erradicación endoscópica y/o profilaxis primaria con propanolol.

El diagnóstico de HCC fue realizado en todos los casos por imágenes (60% por RNM), como parte de seguimiento o *screening* en pacientes con DHC (80%) (Tabla 2). En un 20% la imagen fue solicitada como parte del estudio de un cuadro de abdomen agudo, todos con evidencias de sangrado reciente.

Al momento del diagnóstico, 50% de los pacientes con DHC se encontraban incluidos dentro de CM<sup>2</sup>. Nueve casos fueron clasificados como BCLC A y 9 como BCLC B. Del primer grupo, dos pacientes fueron excluidos del enlistamiento para TH por exceder la edad máxima de ingreso (70 años); los 7 restantes presentaban lesiones  $\geq 2$  cm por lo que se recomendó la RH como tratamiento único o puente al trasplante.

Hubo 5 casos en que la RH se realizó por vía laparoscópica, todas resecciones menores. Sólo uno fue convertido a cirugía convencional debido a que, durante la laparoscopia se removió un coágulo adherido al tumor roto, lo que produjo un sangrado que no se logró controlar por esta vía.

Sólo un caso requirió embolización portal preoperatoria y correspondió a un HCC único de 16 cm

**Tabla 2. Características clínicas**

Hepatectomías (n = 25)	
Presentación	
Screening	20 (80%)
Abdomen agudo	5 (20%)
Alfa-feto proteína (ng/ml)	4,3 (0,6-104985)
Imagen diagnóstica	
TAC Abdomen	10 (40%)
RNM Abdomen	15 (60%)
Diámetro Mayor (mm)	55 (20-185)
Nº Nódulos	1 (1-2)
Compromiso Vascular	0
Criterios de Milán	9 (35%)
BCLC A	9 (35%)
BCLC B	9 (35%)

\*Variables cuantitativas expresadas en mediana y rango según su distribución. TAC: Tomografía axial computada. RNM: Resonancia nuclear magnética. BCLC: *Barcelona Clinic Liver Cancer*.

de diámetro que fue sometido a una hepatectomía derecha extendida abierta (Tabla 3).

Se realizaron 17 resecciones menores (68%), incluyendo bi-sectorectomías, mono-sectorectomías y resecciones no anatómicas, todas ellas con intención curativa. Cinco correspondieron a resecciones derechas extendidas (3 en hígado sano y 2 en pacientes con DHC Child-Pugh A); todas presentaban un volumen > 30% de hígado remanente en la volumetría hepática preoperatoria. La mediana de tiempo operatorio fue 180 min (90-420); 9 pacientes requirieron transfusión intraoperatoria de glóbulos rojos. Se utilizó maniobra de Pringle en 14 casos (54%) (Tabla 3).

Hubo complicaciones intraoperatorias en un paciente y correspondió a una lesión del conducto hepático izquierdo durante una hepatectomía derecha extendida que fue advertida y reparada en el intraoperatorio. Hubo complicaciones postoperatorias en 8 casos (32%) (Tabla 4). Cuatro pacientes presentaron disfunción hepática, uno de ellos secundaria a una trombosis portal izquierda posterior a una hepatectomía derecha extendida que requirió de reintervención y embolectomía precoz. Los 3 restantes fueron, posteriores a una hepatectomía derecha, hepatectomía izquierda y sectorectomía lateral, respectivamente. Sólo un caso presentó insuficiencia hepática, luego de una hepatectomía derecha en hígado sano que evolucionó favorablemente con manejo médico. De todos los casos que presentaron algún grado de deterioro de la función hepática postoperatoria, sólo uno tenía antecedentes de DHC (sectorectomía lateral). Dos pacientes desarrollaron una fístula biliar externa, que fue tratada exitosamente en forma conservadora. Dos presentaron colecciones en el lecho operatorio, siendo resueltas con drenaje percutáneo y antibióticos, respectivamente.

La mediana de hospitalización fue 8 días (4-22); hubo 2 reingresos dentro de los 30 días posteriores al alta. Ambos presentaron colecciones cercanas al lecho de resección y fueron resueltas mediante drenaje percutáneo, evolucionando favorablemente. No hubo mortalidad en esta serie (Tabla 4). Durante el seguimiento, 2 pacientes con DHC sometidos a hepatectomía derecha extendida, presentaron ascitis clínica transitoria tratadas en forma ambulatoria y resueltas antes de los 3 meses. No se utilizó adyuvancia posterior a la RH, excepto en 3 casos que se indicó Talidomida 200 mg/día durante 2 años, por preferencia del tratante<sup>13</sup>. Dos de ellos se encontraban vivos al cierre de este estudio.

En el análisis histopatológico, la mayoría de los tumores fueron bien (56%) y moderadamente (36%) diferenciados y multinodulares ( $\geq 2$  nódulos; 64%). Un caso fue considerado R1 debido a la presencia de células neoplásicas en uno de los

márgenes de resección. Posterior al análisis, sólo 7 pacientes fueron incluidos dentro de CM y clasificados como BCLC A. Cuatro excedían los criterios de enlistamiento; dos por superar la edad máxima de ingreso y 2 por presentar rápida progresión de su enfermedad. Otro no fue enlistado por presentar un HCC de bajo riesgo (2,5 cm). Al cierre de este estudio, ninguno de los 2 pacientes enlistados había sido trasplantado.

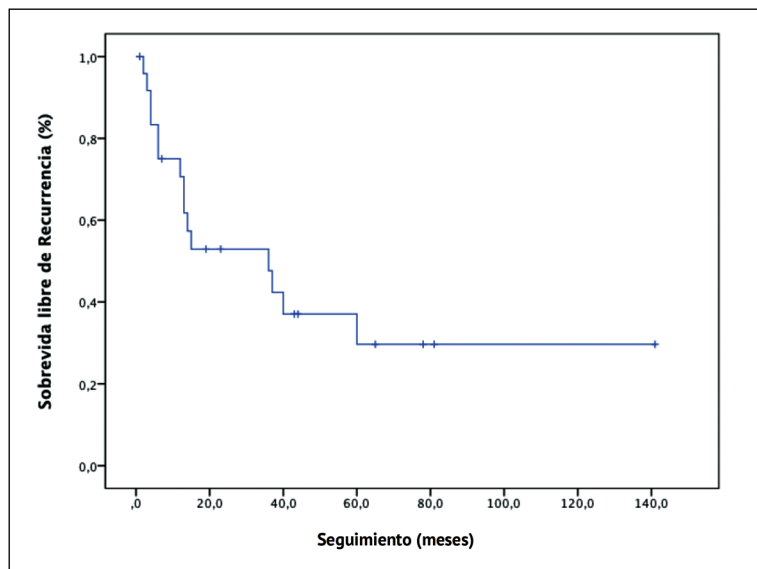
**Tabla 3. Características del procedimiento**

	Hepatectomías (n = 25)	
Abordaje		
Abierto	21	(80%)
Laparoscópico	5	(20%)
Conversión	1	(4%)
Embolización previa	1	(4%)
Tipo de cirugía		
Hepatectomía derecha	2	(8%)
Hepatectomía izquierda	1	(4%)
Hepatectomía der. extendida	5	(20%)
Bi-segmentectomías	10	(40%)
Mono-segmentectomías	3	(12%)
Resecciones no anatómicas	4	(16%)
Tiempo operatorio (min)	180	(90-420)
Sangrado (L)	1,2	(0,1-3,5)
Transfusión GR	9	(36%)
Unidades GR (U)	2	(1-5)
Clampeo	14	(54%)
Tiempo de Clampeo (min)	35	(3-50)

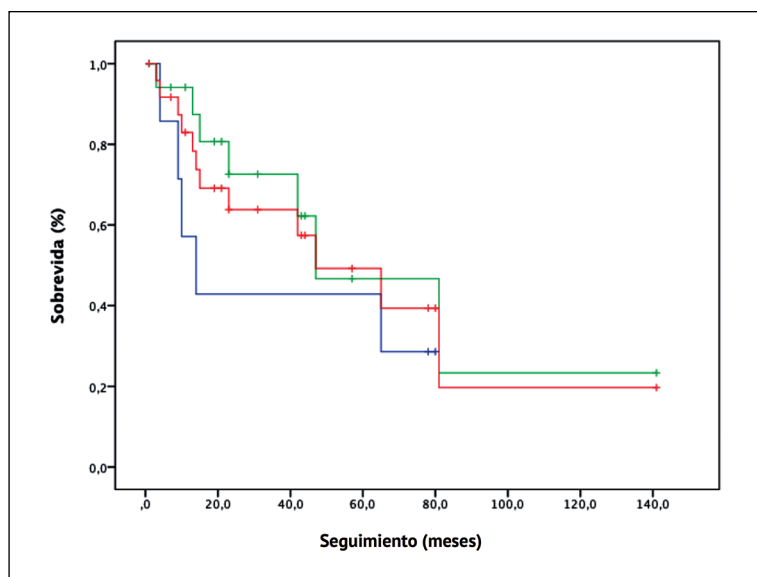
\*Variables cuantitativas expresadas en mediana y rango según su distribución.

**Tabla 4. Resultados perioperatorios y a largo plazo**

	Hepatectomías (n = 25)	
Complicaciones intraoperatorias	1	(4%)
Complicaciones postoperatorias	8	(32%)
Trombosis portal	1	
Fístula biliar	2	
Colección	2	
Disfunción hepática	4	
Insuficiencia hepática	1	
Tiempo hospitalización (días)	8	(4-22)
Reingreso a los 30 días	2	(8%)
Colección	2	
Mortalidad perioperatoria	0	



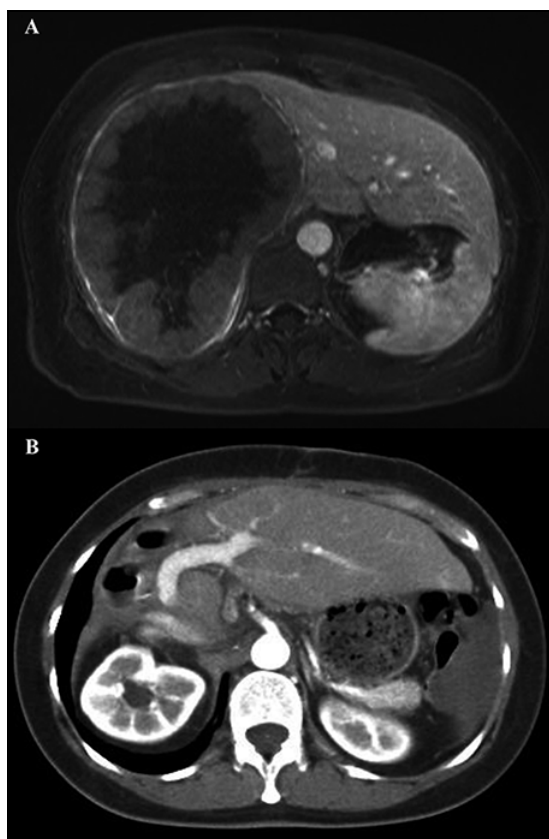
**Figura 1.** Sobrevida libre de enfermedad en meses.



**Figura 2. A.** Sobrevida global de la serie (rojo) y por grupo, con (verde) y sin (azul) daño hepático crónico. Log-rank test  $p = 0,19$ .

La sobrevida libre de enfermedad observada a 5 años alcanzó un 31%, con una mediana de 36 meses (Figura 1). Hubo recurrencia de enfermedad en 14 casos (56%); 5 en pacientes sin DHC. Esta fue tratada en 6 casos; dos recibieron Sorafenib, tres quimioembolización y un caso en hígado sano fue nuevamente resecado (segmentectomía 4b). La sobrevida global de los pacientes que experimentaron recurrencia a 3 y 5 años fue de 20% y 0% respectivamente con una mediana de 13 meses.

No hubo diferencia significativa en términos de sobrevida entre los pacientes que fueron o no sometidos al tratamiento de la recurrencia (23 versus 14 meses;  $p = 0,52$ ). La sobrevida global de la serie a 3 y 5 años fue 65% y 51% respectivamente, con una mediana de 65 meses (Figura 2). La sobrevida en pacientes con HCC sometidos a RH con y sin DHC a 5 años fue de 50% y 43% respectivamente (Figura 2;  $p = 0,19$ ). El seguimiento de la serie fue de un 100% con una mediana de 24 meses (3-144).



**Figura 3.** Paciente de 56 años con hígado sano, consulta por 1 semana con dolor abdominal en hemiabdomen superior derecho. (A) La resonancia de control muestra un hepatocarcinoma de 15 x 18 cm que compromete ambos lóbulos. Se realizó una hepatectomía derecha extendida, evolucionando favorablemente; (B) La tomografía computada de control (2 meses postoperatorio) no muestra signos de complicación o recidiva.

## Discusión

El año 2010, nuestro grupo presentó una serie inicial de pacientes sometidos a RH que describía parte del tratamiento quirúrgico del HCC<sup>14</sup>. El presente trabajo, analiza en forma exclusiva la RH como tratamiento del HCC, demostrando ser un procedimiento seguro, con una eficacia razonable al obtener una supervivencia cercana al 50% a 5 años, sin mortalidad perioperatoria. Si bien este estudio posee limitaciones en cuanto al número de casos analizados y a que incluye pacientes con y sin DHC, permite igualmente evaluar los alcances y beneficios de esta terapia.

La RH es el tratamiento de elección para los pacientes con HCC e hígado sano, con una supervivencia

descrita de 44% a 5 años<sup>15</sup>, lo que es concordante con lo observado en este estudio. Es importante destacar que en este grupo correspondió a un porcentaje menor de la serie, siendo la mayoría tumores de gran tamaño (hasta 18 cm) y 3 de ellos rotos al momento del diagnóstico, lo que condiciona un mayor riesgo de recurrencia y mortalidad a largo plazo<sup>16</sup> (Figura 3). Lo anterior podría explicar la menor supervivencia observada en comparación a los pacientes con DHC (Figura 2).

Se ha propuesto que en pacientes con DHC y buena función hepática, la RH sea el tratamiento de elección, dejando el TH para casos que desarrollen recurrencia o deterioro de la función hepática<sup>17</sup>. Lo anterior, debido a los beneficios que tendría frente al trasplante, al ofrecer una terapia potencialmente curativa, de menor riesgo y sin las desventajas de la inmunosupresión. Además, permitiría aumentar la disponibilidad de injertos para pacientes con DHC más avanzado<sup>18</sup>. Estudios recientes han validado al TH como una alternativa de tratamiento en pacientes sometidos a RH y que presentan recurrencia limitada a CM, logrando una supervivencia > 60% a 5 años<sup>19</sup>.

En pacientes que no son candidatos al TH (BCLC B o multinodulares), el tratamiento del HCC aún es controvertido. El uso de terapias conservadoras como la ablación y la quimioembolización, sólo ofrecen un adecuado control de la enfermedad sin una real posibilidad de curación. En este subgrupo, la RH ha demostrado buenos resultados en pacientes con adecuada función hepática<sup>5</sup>.

La selección de los casos es fundamental, debido al mayor riesgo de complicaciones en pacientes con DHC, particularmente el deterioro de la función hepática postoperatoria. Los factores que condicionan una mayor incidencia de ésta son la hiperbilirrubinemia, el grado de esteatosis hepática, factores intraoperatorios (sangrado, transfusiones), la HP y la sepsis<sup>20</sup>. En nuestra serie sólo un paciente con DHC presentó disfunción hepática perioperatoria, los otros 4 casos ocurrieron en pacientes con hígado sano. Estos resultados pueden ser explicados debido a que el 95% de los casos con DHC eran Child-Pugh A, sin hiperbilirrubinemia preoperatoria, y sólo 7 (28%) de ellos tenían antecedentes de HP al momento de la cirugía (Tabla 3). Distintos estudios han confirmado la seguridad de la RH en pacientes con DHC compensado, incluso sin mortalidad perioperatoria<sup>7</sup>. Otras complicaciones se registraron en 5 casos (20%), lo que es similar a lo publicado en otras series<sup>7,21</sup>.

La HP ha sido históricamente considerada como una contraindicación para la RH, dado el mayor riesgo de sangrado, deterioro de la función hepática y menor supervivencia a largo plazo<sup>22</sup>. Sin embargo, experiencias de centros asiáticos han demostrado que



pacientes con un adecuado tratamiento<sup>7</sup>, pueden ser sometidos a RH por HCC, alcanzando una supervivencia de 56% a 5 años<sup>23</sup>. En nuestra serie, todos los pacientes con várices esofágicas se encontraban en protocolo de erradicación endoscópica y/o profilaxis primaria con propanolol. No se registraron episodios de sangrado digestivo y sólo un caso presentó disfunción hepática en el postoperatorio.

La recurrencia es la principal causa de muerte posterior a la RH en HCC<sup>24</sup> y está favorecida por la invasión microvascular, tumores mal diferenciados y/o multinodulares y la satelitosis<sup>25</sup>. En nuestra serie, la mayoría de los tumores eran bien diferenciados, sin embargo, hasta un 64% (n = 16) eran multinodulares, lo que puede explicar la alta recurrencia observada (Figura 1). El tratamiento de las recurrencias mejoró discretamente la supervivencia aunque no significativamente, no observándose supervivencia mayor a 5 años. Sin embargo, debemos considerar que sólo 6 pacientes recibieron tratamiento y que éste no incluyó al trasplante como alternativa para los casos con DHC. Lo anterior, contrasta con los buenos resultados obtenidos por otros centros, que describen una supervivencia entre el 35-60% a 5 años en pacientes con DHC tratados posterior a la recurrencia, incluyendo al trasplante como alternativa<sup>19,26</sup>. El uso de terapias adyuvantes, como la Talidomida, posterior a la RH R0 es controvertido y la evidencia actual no permite indicar su uso en forma rutinaria<sup>13</sup>.

Cuatro casos ( $\leq 6$  cm) fueron resecados por vía totalmente laparoscópica y evolucionaron favorablemente sin complicaciones. La laparoscopia ha demostrado ser comparable a la cirugía abierta en pacientes con DHC y HCC  $\leq 5$  cm<sup>27</sup>. Sus beneficios consistirían en reducir la injuria sobre la pared abdominal y el hígado, preservando la circulación colateral y así disminuyendo el deterioro de la función hepática postoperatoria<sup>28</sup>. Sin embargo, es considerado aún un procedimiento complejo y debe ser indicado en pacientes seleccionados.

Concluimos que la RH es una alternativa segura para el tratamiento del HCC particularmente en pacientes con DHC y función hepática conservada, con una supervivencia aceptable a largo plazo.

## Referencias

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010;127:2893-917.
2. Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2012;379:1245-55.
3. Freeman RB, Edwards EB, Harper AM. Waiting list removal rates among patients with chronic and malignant liver diseases. *Am J Transplant*. 2006;6:1416-21.
4. Mancuso A. Management of hepatocellular carcinoma: Enlightening the gray zones. *World J Hepatol*. 2013 27;5:302-10.
5. Duan C, Liu M, Zhang Z, Ma K, Bie P. Radiofrequency ablation versus hepatic resection for the treatment of early-stage hepatocellular carcinoma meeting Milan criteria: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol*. 2013;13:11-190.
6. Wu CC, Cheng SB, Ho WM, Chen JT, Liu TJ, P'eng FK. Liver resection for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Br J Surg*. 2005;92:348-55.
7. Ishizawa T, Hasegawa K, Aoki T, Takahashi M, Inoue Y, Sano K, et al. Neither multiple tumors nor portal hypertension are surgical contraindications for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2008;134:1908-16.
8. Lodge JP, Menon KV, Fenwick SW, Prasad KR, Toogood GJ. In-contiguity and non-anatomical extension of right hepatic trisectionectomy for liver metastases. *Br J Surg*. 2005;92:340-7.
9. McEvoy SH, McCarthy CJ, Lavelle LP, Moran DE, Cantwell CP, Skehan SJ, et al. Hepatocellular carcinoma: illustrated guide to systematic radiologic diagnosis and staging according to guidelines of the American Association for the Study of Liver Diseases. *Radiographics* 2013;33:1653-68.
10. Guglielmi A, Ruzzenente A, Conci S, Valdegamberi A, Iacono C. How much remnant is enough in liver resection? *Dig Surg*. 2012;29:6-17.
11. Pons F, Varela M, Llovet JM. Staging systems in hepatocellular carcinoma. *HPB (Oxford)* 2005;7:35-41.
12. Terminology Committee of the IHPBA. The Brisbane 2000 terminology of hepatic anatomy and resections. *HPB* 2000;2:333-9.
13. Chen Y, Yen H, Chou K, Wu S. Thalidomide-based multidisciplinary treatment for patients with advanced hepatocellular carcinoma: A retrospective analysis. *World J Gastroenterol*. 2012;18:466-71.
14. Yáñez R, Gamboa C, Weisse O, Curi M, Guerra JF, Guzmán S, et al. Tratamiento quirúrgico en hepatocarcinoma. Experiencia preliminar. *Rev Chil Cir*. 2010;62:22-6.
15. Dupont-Bierre E, Compagnon P, Raoul JL, Fayet G, de Lajarte-Thirouard AS, Boudjema K. Resection of hepatocellular carcinoma in noncirrhotic liver: analysis of risk factors for survival. *J Am Coll Surg*. 2005;201:663-70.
16. Laurent C, Blanc JF, Nobili S, Sa Cunha A, le Bail B, Bioulac-Sage P, 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.
17. Adam R, Azoulay D. Is primary resection and salvage transplantation for hepatocellular carcinoma a reasonable strategy? *Ann Surg*. 2005;241:671-2.
18. Dhir M, Lyden ER, Smith LM, Are C. Comparison of outcomes of transplantation and resection in patients

- with early hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *HPB (Oxford)* 2012;14:635-45.
19. Guerrini GP, Di Benedetto F, Montalti R, Ballarin R, Cautero N, De Ruvo N, et al. Results of salvage liver transplantation. *Liver Int.* 2014 en prensa.
  20. Van den Broek MA, Olde Damink SW, Dejong CH, Lang H, Malagó M, Jalan R, et al. Liver failure after partial hepatic resection: definition, pathophysiology, risk factors and treatment. *Liver Int.* 2008;28:767-80.
  21. Kim PT, Jang JH, Atenafu EG, Fischer S, Greig PD, McGilvray ID, et al. Outcomes after hepatic resection and subsequent multimodal treatment of recurrence for multifocal hepatocellular carcinoma. *Br J Surg.* 2013;100:1516-22.
  22. Santambrogio R, Kluger MD, Costa M, Belli A, Barabino M, Laurent A, et al. Hepatic resection for hepatocellular carcinoma in patients with Child-Pugh's A cirrhosis: is clinical evidence of portal hypertension a contraindication? *HPB* 2013;15:78-84.
  23. Ishizawa T, Mise Y, Aoki T, Hasegawa K, Beck Y, Sugawara Y, et al. Surgical technique: new advances for expanding indications and increasing safety in liver resection for HCC: the Eastern perspective. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2010;17:389-93.
  24. Cha C, Fong Y, Jarnagin WR, Blumgart LH, DeMatteo RP. Predictors and patterns of recurrence after resection of hepatocellular carcinoma. *J Am Coll Surg.* 2003;197:753-8.
  25. Imamura H, Matsuyama Y, Tanaka E, Ohkubo T, Hasegawa K, Miyagawa S, et al. Risk factors contributing to early and late phase intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *J Hepatol.* 2003;38:200-7.
  26. Shah SA, Cleary SP, Wei AC, Yang I, Taylor BR, Hemming AW, et al. Recurrence after liver resection for hepatocellular carcinoma: risk factors, treatment, and outcomes. *Surgery* 2007;141:330-9.
  27. Sarpel U, Hefti MM, Wisnievsky JP, Roayaie S, Schwartz ME, Labow DM. Outcome for patients treated with laparoscopic versus open resection of hepatocellular carcinoma: case-matched analysis. *Ann Surg Oncol.* 2009;16:1572-7.
  28. Dagher I, Lainas P, Carloni A, Caillard C, Champault A, Smadja C, et al. Laparoscopic liver resection for hepatocellular carcinoma. *Surg Endosc.* 2008;22:372-8.