



MANEJO CIRÚRGICO DE GRANDES CARCINOMAS HEPATOCELULARES: PRIMEIRO ESTUDO DE UM ÚNICO CENTRO DA ÍNDIA OCIDENTAL

Surgical management of large hepatocellular carcinoma: the first single-center study from Western India

Prasad **WAGLE**¹, Rajvilas **NARKHEDE**², Gunjan **DESAI**¹, Prasad **PANDE**¹, D R **KULKARNI**¹, Paresh **VARTY**¹

RESUMO - Racional: A maioria dos pacientes com CHC de grande porte (>10 cm) não tem indicação cirúrgica conforme os critérios do Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) e, portanto, seus resultados não são bem estudados, principalmente na Índia, devido a uma menor incidência.

Objetivo: Analisar os resultados da cirurgia para HCCs de grande porte. **Métodos:** Este estudo observacional retrospectivo incluiu todos os pacientes submetidos à cirurgia para grandes CHC de janeiro de 2007 a dezembro de 2017. Todos os dados perioperatórios e de acompanhamento foram coletados e analisados. **Resultados:** Dezenove pacientes foram incluídos. Dez não eram cirróticos; 16 eram BCLC grau A; um BCLC grau B; e dois eram BCLC C. Dois cirróticos e três não-cirróticos foram submetidos à quimioembolização transarterial sequencial pré-operatória e embolização da veia porta. Hepatectomia direita foi o procedimento mais comumente realizado. A taxa de mortalidade pós-operatória em 30 dias foi de 5% (1/19). Infecção da ferida e ascite pós-operatória foram observadas em sete pacientes cada. Insuficiência hepática pós-operatória foi observada em cinco. Dois pacientes cirróticos e dois não cirróticos apresentaram vazamento de bile no pós-operatório. O tempo de internação foi de 11,9±5,4 dias (mediana de 12 dias). A invasão vascular estava presente em quatro pacientes cirróticos e cinco não cirróticos. O acompanhamento médio foi de 32 meses. Cinco pacientes morreram no período de acompanhamento. Sete tiveram recorrência e sobrevida mediana livre de recorrência foi de 18 meses. A sobrevida livre de recorrência cumulativa foi de 88% e 54%, enquanto a sobrevida global cumulativa foi de 94% e 73% em um e três anos, respectivamente. Ambos eram melhores em não-cirróticos; no entanto, a diferença não foi estatisticamente significativa. A sobrevida livre de recidiva foi melhor nos pacientes sem invasão vascular e a diferença foi estatisticamente significativa (p=0,011). **Conclusão:** CHC grande não é contraindicação para cirurgia. Invasão vascular, se presente, afeta adversamente a sobrevida. Seleção adequada de casos pode fornecer sobrevida mais favorável com morbidade mínima.

DESCRITORES - Carcinoma hepatocelular. Hepatectomia. Insuficiência hepática.

Sobrevivência livre de recorrência (RFS)	Cirrótico (n=9)	Não-cirrótico (n=10)	Todos (n=19)	P
1 ano (%)	75	100	88	0,405
3 anos (%)	45	62	54	
Sobrevida geral (OS)				
1 ano (%)	89	100	94	0,199
3 anos (%)	76	72	73	
5 anos (%)	0	72	48	

Sobrevida livre de recorrência (RFS) e sobrevida global (OS) observadas

Mensagem central

Um CHC grande não deve ser considerado inoperante apenas com base em seu tamanho. Se o paciente tiver um tumor grande e único, a otimização pré-operatória, incluindo futuras estratégias de aumento de remanescentes hepáticos, seguidas de embolização venosa portal e adesão aos princípios da cirurgia hepática, pode proporcionar uma sobrevida mais favorável.

Perspective

Pacientes com carcinoma hepatocelular de grandes dimensões (CHC -> 10 cm) frequentemente ultrapassam os critérios para considerar a cirurgia como opção de tratamento, conforme o sistema de estadiamento do câncer de fígado da clínica de Barcelona. No entanto, todos sabemos que a cirurgia é o único tratamento que fornece o benefício máximo de sobrevida em pacientes com CHC adequadamente selecionados. R recomendamos que, deixando de lado a invasão macrovascular em CHC grandes, oferecer cirurgia em casos adequadamente selecionados forneça aos pacientes uma chance de sobrevida a longo prazo com morbidade adicional mínima devido à cirurgia.

ABSTRACT - Background: Majority of patients with large size HCC (> 10 cm) are not offered surgery as per Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) criteria and hence, their outcomes are not well studied, especially from India, owing to a lower incidence. **Aim:** To analyze outcomes of surgery for large HCCs. **Methods:** This retrospective observational study included all patients who underwent surgery for large HCC from January 2007 to December 2017. The entire perioperative and follow up data was collected and analyzed. **Results:** Nineteen patients were included. Ten were non-cirrhotic; 16 were BCLC grade A; one BCLC grade B; and two were BCLC C. Two cirrhotic and three non-cirrhotic underwent preoperative sequential trans-arterial chemoembolization and portal vein embolization. Right hepatectomy was the most commonly done procedure. The postoperative 30-day mortality rate was 5% (1/19). Wound infection and postoperative ascites was seen in seven patients each. Postoperative liver failure was seen in five. Two cirrhotic and two non-cirrhotic patients had postoperative bile leak. The hospital stay was 11.9±5.4 days (median 12 days). Vascular invasion was present in four cirrhotic and five non-cirrhotic patients. The median follow-up was 32 months. Five patients died in the follow-up period. Seven had recurrence and median recurrence free survival was 18 months. The cumulative recurrence free survival was 88% and 54%, whereas the cumulative overall survival was 94% and 73% at one and three years respectively. Both were better in non-cirrhotic; however, the difference was not statistically significant. The recurrence free survival was better in patients without vascular invasion and the difference was statistically significant (p=0.011). **Conclusion:** Large HCC is not a contraindication for surgery. Vascular invasion if present, adversely affects survival. Proper case selection can provide the most favorable survival with minimal morbidity.

HEADINGS - Hepatocellular carcinoma. Hepatectomy. Liver failure.



www.facebook.com/abcdrevista



www.instagram.com/abcdrevista



www.twitter.com/abcdrevista

Trabalho realizado no ¹Lilavati Hospital and Research Centre, A-791, Bandra Reclamation, Bandra (West), Mumbai-400050, India; ²Balabhai Nanavati Superspecialty Hospital, Mumbai, Maharashtra- 400056, India.

Como citar esse artigo: Wagle P, Narkhede R, Desai G, Pande P, Kulkarni DR, Varty P. Manejo cirúrgico de grandes carcinomas hepatocelulares: primeiro estudo de um único centro da Índia ocidental. ABCD Arq Bras Cir Dig. 2020;33(2):e1505. DOI: /10.1590/0102-672020190001e1505

Correspondência:

Gunjan Desai
E-mail: desaigunjan526@gmail.com

Fonte de financiamento: não há
Conflito de interesse: não há
Recebido para publicação: 02/10/2019
Aceito para publicação: 21/01/2020

INTRODUÇÃO

O carcinoma hepatocelular (CHC) é o quinto câncer mais comum em todo o mundo³⁴. Sua incidência triplicou desde 1980, principalmente no sul da Ásia, África e América do Norte^{27,34}. No entanto, a incidência na Índia é menor em comparação com outros países do sul da Ásia²⁵. Entre 15% e 60% dos pacientes apresentam sintomas inespecíficos como dor abdominal superior vaga, anorexia e perda de peso e, portanto, apresentam grandes tumores no diagnóstico^{5,34}. Atualmente, a ressecção cirúrgica, a ablação e o transplante de fígado são as únicas terapias curativas disponíveis para o ele, enquanto as terapias transarteriais direcionadas ao fígado e os quimioterápicos sistêmicos são utilizados no cenário do CHC avançado, como terapia de estágio intermediário ou de ponte ou tratamento paliativo¹⁵.

O subcontinente indiano tem predomínio de pacientes com CHC solitário e frequentemente de grande porte (>10 cm) no momento do diagnóstico^{15,25,34}. Para a maioria desses pacientes não é oferecida ressecção cirúrgica, com base nos critérios-padrão do Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC).

Este artigo enfoca os resultados da ressecção cirúrgica desses grandes CHCs em um único centro de atendimento terciário no oeste da Índia.

MÉTODOS

O estudo foi realizado após a aprovação de protocolos de pesquisa pelo Comitê de Ética do Hospital e Centro de Pesquisa Lilavati, Mumbai, Índia, de acordo com acordos internacionais (Declaração da Associação Médica Mundial de Helsinque "Princípios Éticos para Pesquisas Médicas em Seres Humanos", alterada em Outubro de 2013, www.wma.net). O consentimento informado por escrito foi obtido do paciente envolvido.

Este estudo observacional retrospectivo incluiu todos os pacientes submetidos à ressecção hepática por carcinoma hepatocelular de grandes dimensões (CHC, tamanho do tumor ≥ 10 cm) de janeiro de 2007 a dezembro de 2017 no departamento de cirurgia gastrointestinal de um centro de atendimento terciário³⁶. O banco de dados do hospital foi rastreado para coletar o trabalho pré-operatório, detalhes intra-operatórios e pós-operatórios, bem como os dados de acompanhamento inseridos em um programa dedicado.

Os dados pré-operatórios incluíram detalhes demográficos, modo de apresentação, doença hepática preexistente, grau de disfunção hepática, hipertensão portal e investigações sanguíneas pré-operatórias, incluindo hemograma completo, soro alfa-proteína fetal e testes de função hepática. Todos os pacientes foram submetidos à tomografia computadorizada do protocolo hepático trifásico (TC) e/ou ressonância magnética (RM) e tomografia computadorizada de alta resolução do tórax para diagnóstico, estadiamento, avaliação da operabilidade e planejamento cirúrgico. Parâmetros radiológicos, incluindo tamanho e localização do tumor, presença de nódulos satélites, invasão vascular, trombo tumoral, presença de ascite, ecotextura e nodularidade hepática e sinais de hipertensão portal foram observados.

A biópsia hepática foi realizada apenas nos casos com incerteza diagnóstica na TC / RM trifásica. O volume futuro de remanescente hepático (FLR) foi calculado no pré-operatório usando o software automatizado de volumetria tridimensional Myrian (Intrasense, Montpellier, França), de acordo com o plano da operação. O ponto de corte para o volume hepático remanescente foi de 30% para o fígado normal e 40% para o fígado cirrótico (Child A). Foi realizada quimioembolização transarterial sequencial pré-operatória (TACE) e embolização da veia porta (PVE) para um volume hepático remanescente marginal.

Os pacientes foram otimizados no pré-operatório. Nossa profilaxia antibiótica pré-operatória incluiu cefalosporina de terceira

geração 1 h antes da incisão e repetida 4 h no intraoperatório. A profilaxia antitrombótica foi administrada adequadamente. Após avaliação completa e otimização pré-operatória, a hepatectomia foi realizada através de uma incisão modificada de Makuuchi.

Após exame cuidadoso e exclusão de qualquer doença hepática extra, o hilo foi colocado em loop para a manobra de Pringle. Nenhum outro procedimento de exclusão vascular foi preferido. Aspirador cirúrgico ultrassônico Cavitron, Kelly clysis, sonda Habib 4X, ligação tecidual e bisturi harmônico foram as opções utilizadas para a transecção do parênquima. A hemostasia e a biliostase foram obtidas com a ajuda de cliques de titânio, suturas ou coagulação bipolar. A oclusão seletiva (ipsilateral) do fluxo foi realizada rotineiramente antes da transecção do parênquima. O controle do pedículo foi realizado com grampeador vascular ou suturas. Um dreno tubular foi colocado na região sub-hepática direita para todas as operações para CHC grandes.

O registro dos dados histopatológicos incluiu tipo de CHC, status da margem, nódulos de satélite e invasão microvascular e macrovascular. No pós-operatório, os pacientes foram monitorados na unidade de terapia intensiva cirúrgica por no mínimo 48 h. As complicações pós-operatórias foram diagnosticadas de acordo com as diretrizes-padrão. A infecção do sítio cirúrgico podia ser incisional superficial, incisional profunda e espaço para órgãos, diagnosticados conforme as diretrizes do CDC⁶.

A insuficiência hepática pós-operatória foi definida pelo International Study Group for Liver Surgery como deterioração adquirida no pós-operatório na capacidade do fígado de manter suas funções sintéticas, excretórias e desintoxicantes, caracterizadas por aumento do INR e hiperbilirrubinemia concomitante no ou após o dia 53º do pós-operatório. O vazamento de bile foi definido e classificado por esse grupo internacional como fluido com aumento da concentração de bilirrubina no dreno abdominal ou no fluido intra-abdominal no ou após o 3º dia do pós-operatório ou como necessidade de intervenção radiológica devido a coleções biliares ou relaparotomia resultante de peritonite biliar¹⁴.

Pneumonia foi definida como novo infiltrado pulmonar, além de evidências clínicas de que o infiltrado era de origem infecciosa, que incluía a nova febre inicial, escarro purulento, leucocitose e/ou declínio na oxigenação. As complicações pós-operatórias foram registradas nos prontuários hospitalares até a alta e o acompanhamento ambulatorial, e foram classificadas de acordo com a Classificação Clavien-Dindo⁹. O protocolo de acompanhamento para todos os pacientes incluiu o primeiro acompanhamento um mês após a operação, depois três meses por dois anos e, posteriormente, seis meses. Eles foram acompanhados com hemograma completo, testes de função hepática, níveis de proteína alfa-feto e ultrassonografia abdominal em cada acompanhamento e CECT por achados suspeitos de ultrassom, bem como anualmente nos dois primeiros anos. Os dados de acompanhamento também incluíram a duração do uso de sorafenibe, se utilizado, a recorrência e seu manejo e mortalidade.

Análise estatística

Os dados foram meticulosamente inseridos no Microsoft Excel versão 2016 e analisados com a ajuda do software SPSS versão 20. Os dados descritivos foram expressos em termos de média \pm desvio-padrão, mediana e amplitude. Os dados nominais e ordinais foram comparados com a ajuda do teste t de Student e teste do qui-quadrado, respectivamente. Os dados de sobrevivência foram analisados usando a curva de Kaplan-Meier e comparados com as tabelas de vida. Valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo para associação estatística.

RESULTADOS

Um total de 19 pacientes foi submetido à hepatectomia por CHC grande e foram incluídos nesta análise. A Tabela 1 mostra o perfil demográfico dos pacientes e sua avaliação pré-operatória. Dos dezenove, 15 (79%) eram homens e quatro (21%) mulheres. Dez

não eram cirróticos. A etiologia da cirrose foi o vírus da hepatite B em quatro (44%), vírus da hepatite C em três (33%), álcool em um (11%) e doença hepática gordurosa não alcoólica em dois (22%) pacientes. A idade média dos pacientes foi de 54 anos (28-82), o que foi comparável nos grupos cirróticos e não cirróticos. A apresentação mais comum foi dor em abdominal superior central e direita, observada em quatro (44%) pacientes cirróticos e seis (60%) não cirróticos. Sete (37%) foram diagnosticados incidentalmente, enquanto dois, um de cada grupo, apresentaram hemoperitônio relacionado à ruptura do tumor. A proteína fetal alfa foi elevada em sete (78%) pacientes cirróticos e seis (60%) não cirróticos.

TABELA 1 - Perfil demográfico e parâmetros pré-operatórios registrados

Parâmetro	Cirrótico	Não-cirrótico	Todos	p
Idade	57±10,4	51,5±16,1	54,1±13,6	0,39
Gênero	09	10	19	0,91
Masculino	07	08	15	
Feminino	02	02	04	
Causa da cirrose				
Hepatite B	04	01	05	0,09
Hepatite C	03	00	03	0,058
Alcoolismo	01	00	01	0,28
Outras	02	00	02	
Asintomático	04	03	07	0,78
Simtomático	05	07	12	
Dor abdominal	04	06	10	
Hemoperitônio	01	01	02	
Elevada alpha-fetus-proteína	07	06	13	0,41
Nódulos satélites	01	00	01	0,28
BCLC graduação				
A	09	10	19	0,28
B	6	10		
C	1	0		
Escore				
0	07	08	15	0,91
1	02	02	04	
Embolização transarterial (TAE)	01	01	02	0,93
Embolização portal - Sequencial TACE	02	03	05	0,70
Biópsia	01	02	03	0,59

O diagnóstico pré-operatório, baseado em imagem, foi estabelecido em 16 pacientes (84%). Biópsia percutânea foi realizada nos três restantes devido a características de imagem inconclusivas. Dezesseis eram BCLC grau A, um cirrótico era BCLC grau B e dois com invasão vascular evidente na imagem pré-operatória foram classificados como BCLC C. O tamanho médio do tumor na TC foi de 12,9±2,3 cm (10-17), comparável em ambos os grupos (13,3±2,1 cm no cirrótico e 12,6±2,6 no não cirrótico; p=0,52). Nódulo de satélite foi visto em um cirrótico.

Dois pacientes que apresentaram ruptura do tumor e hemoperitônio foram submetidos à embolização transarterial branda para controle inicial do sangramento. Devido à insuficiência renal crônica, dois do grupo cirrótico, incluindo um com ruptura tumoral e embolização transarterial branda e três do grupo não cirrótico foram submetidos a TACE-PVE sequencial. O volume médio futuro de remanescente hepático foi de 45,7±10,5% (30-70), o que foi comparável nos dois grupos.

Os detalhes dos procedimentos cirúrgicos realizados estão descritos na Tabela 2. A hepatectomia direita foi o procedimento mais comumente realizado. A manobra de Pringle foi usada para oclusão do fluxo ipsilateral em 14 pacientes (seis cirróticos e oito não cirróticos). O aspirador cirúrgico ultrassônico Cavitron (n=11) foi a técnica mais utilizada para a divisão do parênquima, seguida pela Kelly clisis (n=5). A perda mediana de sangue foi de 700 ml (média de 800±480 ml; faixa de 200 a 2000 ml). Doze pacientes necessitaram de transfusão de sangue e/ou produtos sanguíneos no período peri-operatório, o que foi comparável nos

dois grupos. Um paciente apresentou lesão intra-operatória da veia hepática direita, resultando em perda significativa de sangue que foi gerenciada pelo isolamento vascular total do fígado seguido de reparo primário. A perda sanguínea intra-operatória, a necessidade de produtos sanguíneos, o tipo de técnica utilizada para a transecção parenquimatosa foram comparáveis em pacientes cirróticos e não cirróticos.

TABELA 2 - Parâmetros intra-operatórios observados nos grupos de estudo

Parâmetros	Cirrótico	Não-cirrótico	Todos	p
Procedimento				
Hepatectomia direita (RH)				0,49
RH com excisão do segmento 4B	05	03	08	
RH estendida	0	01	01	
Hepatectomia esquerda	1	2	03	
Segmento 5 e 6 excisados	2	4	06	
	1	0	01	
Tamanho tumoral (cm)	13,3±2,1	12,6±2,5	12,9±2,3	0,52
Volume hepático remanescente (%)	46,5±12,2	45,1±9,3	45,7±10,5	0,77
Perda sanguínea (ml)	744±530	850±452	800±480	0,65
Tranfusões intra-operatórias	05	07	12	0,53
Oclusão vascular	06	08	14	0,51
Exclusão vascular total	01	00	01	0,38
Técnica				0,41
CLUSA (Cavitron Ultrasonic Surgical Aspirator)	09	10	19	
Habib 4X	04	07	11	
Harmonic scalpel	01	00	01	
Kelly clisis	01	00	01	
	03	02	05	
	00	01	01	
	00	01	01	

TABELA 3 - Parâmetros pós-operatórios registrados nos grupos de estudo

Parâmetros	Cirrótico	Não-cirrótico	Todos	p
Estadia em unidade de terapia intensiva (dias)	2-7	2-8	2-8	0,85
Mobilização plena (dias)	3-5	3-5	3-5	0,96
Ventilação pós-operatória (dias)	1	1-2	1-2	0,62
Falência hepática pós-operatória				0,33
A	03	02	05	
B	03	01	04	
Vazamento biliar	00	01	01	0,91
Ascite	2	2	04	0,28
Derrame pleural	2	5	07	0,94
Infecção da ferida	01	01	02	0,52
Clavein-Dindo (CD) graduação das complicações				
1/2/3/4/5	2/1/2/0/0	3/2/1/0/1	5/3/3/0/1	
CD grau ≥3	02	02	04	0,91
Recorrência	04	03	07	0,43
Anatomopatológico				0,036
Bem diferenciado HCC	08	05	13	
Moderadamente diferenciado HCC	01	00	01	
Fibrolamelar HCC	00	05	05	
Invasão vascular	04/09	05/10	09	0,76
Invasão microvascular	03	03	06	
Invasão macrovascular	01	02	03	
Hospitalização (dias)	10,2±3,4	13,4±6,6	11,8±5,4	0,22
Recorrência	04	03	07	0,52
Mortalidade	01	00	01	0,25

Os detalhes pós-operatórios e as complicações registradas são mostrados na Tabela 3. A média de permanência na unidade de terapia intensiva foi de dois dias. A taxa de mortalidade pós-operatória em 30 dias foi de 5% (1/19). Este paciente com sangramento da veia hepática direita no intra-operatório apresentava insuficiência hepática pós-operatória secundária à obstrução do

fluxo devido à sua trombose seguida de lesão vascular cerebral e expirou 48 h após da operação. Infecção da ferida e ascite pós-operatória compuseram a morbidade mais comum em sete pacientes cada. Insuficiência hepática pós-operatória foi observada em cinco (nota A=4; nota B=1). Dois pacientes do grupo cirrótico e dois não cirróticos apresentaram vazamento de bile no pós-operatório, o que exigiu intervenção (drenagem percutânea em três e colangiopancreatografia endoscópica retrógrada e stent em um). A morbidade foi comparável nos dois grupos. A permanência hospitalar média dos pacientes submetidos à hepatectomia foi de $11,9 \pm 5,4$ dias (mediana de 12 dias), comparável nos dois grupos.

A histopatologia final confirmou o diagnóstico de CHC. O bem diferenciado foi observado em 13 (oito cirróticos e cinco não cirróticos), moderadamente diferenciado em um cirrótico, enquanto a variante fibrolamelar foi observada em cinco não cirróticos. A invasão vascular estava presente em quatro pacientes cirróticos e cinco não cirróticos ($p=0,81$). Invasão macrovascular foi observada em um cirrótico e dois não cirróticos. As margens cirúrgicas foram negativas em todos.

O acompanhamento médio foi de 32 meses (8-100). Dois pacientes foram perdidos para acompanhamento após 35 e 84 meses, respectivamente. A mortalidade pós-operatória em 30 dias foi de 5%. Cinco morreram no período de acompanhamento dos quais um morreu devido às sequelas da doença hepática crônica aos 60 meses sem qualquer evidência de recorrência da doença e quatro devido à doença recorrente e/ou metastática. Sete pacientes

(36%) apresentaram recidiva no período de acompanhamento com intervalo de 9 a 30 meses e a sobrevida mediana livre de recidiva (RFS) foi de 18 meses. Um paciente foi submetido à ressecção cirúrgica para recorrência do leito operatório seguido de terapia com sorafenibe por um período de três anos e atualmente está em acompanhamento. Um paciente foi submetido ao TACE por recorrência local, enquanto três foram tratados com sorafenibe, que controlaram a metástase pulmonar na terapia. Dois pacientes recusaram tratamento adicional.

TABELA 4 - Sobrevida livre de recorrência (RFS) e sobrevida global (OS) observadas

Sobrevivência livre de recorrência (RFS)	Cirrótico (n=9)	Não-cirrótico (n=10)	Todos (n=19)	P
1 ano (%)	75	100	88	0,405
3 anos (%)	45	62	54	
Sobrevida geral (OS)				
1 ano (%)	89	100	94	0,199
3 anos (%)	76	72	73	
5 anos (%)	0	72	48	

O RFS cumulativo foi de 88% e 54% em um ano e três anos, respectivamente, enquanto a sobrevida global cumulativa (OS) foi de 94% e 73% em um e três anos, respectivamente. O RFS e OS foram melhores em não-cirróticos, em comparação

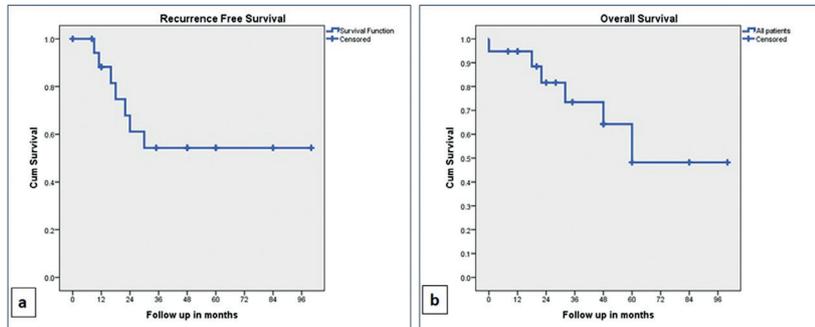


FIGURA 1 - Curvas de Kaplan-Meier: A) sobrevida livre de recorrência (RFS); B) sobrevida global (OS) em todos os pacientes

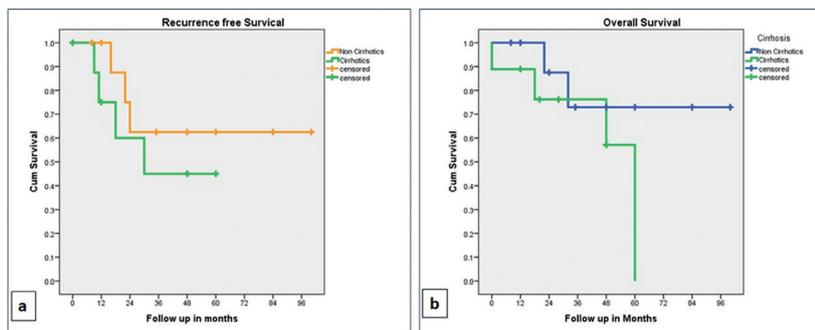


FIGURA 2 - Curvas de Kaplan-Meier: A) sobrevida livre de recorrência (RFS); B) sobrevida global (SG) em pacientes cirróticos e não cirróticos

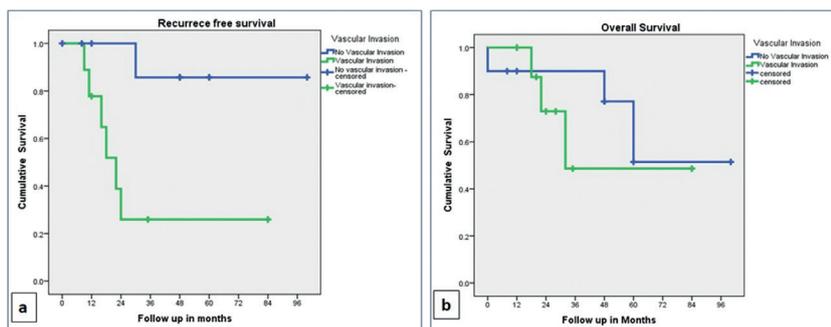


FIGURA 3 - Curvas de Kaplan-Meier: A) sobrevida livre de recorrência (RFS); B) sobrevida global (SG) em pacientes com e sem invasão vascular

com cirróticos; no entanto, a diferença não foi estatisticamente significativa. Os dados de sobrevida são elaborados na Tabela 4 e nas Figuras 1 e 2. A RFS foi melhor nos pacientes sem invasão vascular em comparação com aqueles mostrados na Figura 3, e a diferença foi estatisticamente significativa ($p=0,011$).

DISCUSSÃO

O CHC é muito comum no sul da Ásia e na África e mostra aumento na incidência na América do Norte^{27,34}. Em um estudo da Índia, apenas 10,7% dos 324 pacientes receberam ressecção hepática para CHC²⁶. Portanto, existem muito poucos estudos da Índia sobre os resultados da ressecção cirúrgica do CHC e os números de CHC grandes são ainda menores. A nossa é a primeira série de centros únicos sobre os resultados do tratamento cirúrgico de grandes HCC do oeste da Índia.

O CHC é predominantemente observado nos homens em todos os estudos, como no nosso estudo com a proporção homem:mulher de 15:4. A distribuição etária mostra dois picos em um estudo indiano, um entre 40 e 55 anos e outro acima de 60 anos⁵. A idade média aqui foi de 54 anos. A cirrose hepática, um dos fatores de risco mais comuns para o desenvolvimento de CHC, estava presente em 47,36% de nossos pacientes, comparável ao estudo de Liu et al e Chen et al.^{7,21}. A infecção por HBV foi a causa mais comum para cirrose presente em 44% seguida por infecção pelo HCV (33%) em nosso estudo. Em outros pacientes com CHC grande, a causa da cirrose foi infecção por HBV e HCV em 43%-77% e 4,3%-29%, respectivamente. A maioria dos tumores (63%) era sintomática na apresentação devido ao seu grande tamanho, comparável à literatura existente²⁵.

Historicamente, consideram-se tumores grandes um fator prognóstico ruim devido à sua associação com invasão vascular, nódulos satélites e metástases intra-hepáticas ou extra-hepáticas distantes¹⁸. A ressecção hepática maior é operação complexa com morbimortalidade significativa e, portanto, a seleção apropriada de casos é muito importante. Com o crescente conhecimento, tecnologia e entendimento da fisiologia hepática e dos requisitos anestésicos intra-operatórios, os riscos cirúrgicos diminuíram ao longo dos anos quando realizados em centros de alto volume por cirurgiões experientes. Atualmente, muitos centros estão realizando ressecções hepáticas para pacientes selecionados com CHC grande e os resultados estão melhorando com ampliação das indicações⁸.

As opções de manejo para CHC grandes incluem ressecção, transplante de fígado, TACE/radioembolização, trans-arterial (TARE), estratégias citorrredutoras como ligadura da artéria hepática, radiofrequência/ablação por micro-ondas ou quimioterapia por infusão e sorafenibe. A TACE sequencial seguida de PVE também é utilizada como estratégia para aumentar o remanescente hepático futuro, conforme discutido posteriormente^{12,29}. Dentre essas opções, as curativas são a ressecção e o transplante, que seriam benéficas apenas se a sobrevida após esses procedimentos for melhor do que após TACE/TARE ou sorafenib^{8,18,35}. Para estratificar o risco-benefício de acordo com essas opções de gerenciamento, vários sistemas de preparação foram utilizados para o CHC. Estes evoluíram ao longo dos anos e atualmente o sistema de estadiamento BCLC e o sistema de estadiamento de Hong Kong são os dois mais usados para planejar o tratamento¹².

De acordo com o BCLC, que também é rotineiramente seguido na Índia, o CHC grande é considerado ressecável apenas para paciente que não apresenta doença extra-hepática ou invasão vascular, hipertensão portal, classe A de Child-Pugh e status de desempenho preservado. Para todos os pacientes que não atendem a esse critério, o tratamento não cirúrgico padrão fornece sobrevida mediana de 41 meses para TACE e 12 meses para sorafenibe, conforme o estadiamento da BCLC¹⁸. Em nosso estudo, dois pacientes com BCLC C e um BCLC B também foram selecionados para cirurgia.

Na Ásia, o TACE é utilizado em pequenos tumores com

função hepática intermediária, impossibilitando a operação³⁵. Em um ensaio clínico randomizado, o tamanho médio dos tumores tratados por quimioembolização foi de 5,2 cm²³. É descrito que 44% tinham diâmetro médio >5 cm. Apesar do tamanho do tumor, foi observado benefício em termos de sobrevida em pacientes selecionados (função hepática preservada, status de desempenho <2 e estágio II de Okuda) após o TACE, em comparação com um grupo controle que não recebeu tratamento²³. O tamanho do tumor >5 cm foi historicamente considerado um fator preditivo negativo que afeta a sobrevida global após quimioembolização²². Uma combinação de TACE e radiofrequência ou ultrassonografia focada em alta intensidade demonstrou melhores resultados em comparação à quimioembolização isoladamente, tanto em termos de resposta tumoral quanto de sobrevida global^{40,41}. No entanto, estudos recentes sugerem que a ressecção cirúrgica leva a melhores sobrevidas do que a TACE, isoladamente ou em combinação com a ablação por radiofrequência²¹.

O transplante de fígado para CHC grandes >10 cm não é essencialmente uma opção de tratamento, de acordo com os critérios padrão de Milão ou Universidade da Califórnia, San Francisco^{24,44}. Com o advento do transplante de doador vivo, as indicações estão sendo estendidas a esses pacientes. No entanto, eles têm um menor benefício de sobrevivência devido à maior taxa de recorrência após o transplante. Também tem sido utilizado para tratamento de resgate para recorrência após ressecção para um grande CHC. Poucos estudos excluem os pacientes com CHC gigante e aqueles com invasão vascular para otimizar a sobrevida do receptor após o transplante de fígado e não é uma opção de tratamento primário para CHC grande >10 cm³⁸. Nenhum de nossos pacientes foi submetido ao transplante hepático.

Portanto, o único tratamento curativo disponível para proporcionar o maior benefício de sobrevida nesse grupo de pacientes é a ressecção cirúrgica¹⁸. Estudos recentes têm procurado identificar fatores para predizer um mau prognóstico após a operação e, assim, não considerar esses pacientes para ressecção hepática complexa e desafiadora^{12,23,38}. Um estudo identificou níveis elevados de bilirrubina (> 5,8 mg/l), contagem de plaquetas <1,5 e trombo tumoral na veia porta como preditores independentes de mortalidade em três meses e trombo tumoral na veia porta como o único fator de risco para mortalidade relacionada à recorrência precoce. O tamanho não foi identificado como fator de risco neste estudo¹⁸. Abdalla et al.¹ descobriram que o tamanho do tumor tinha correlação direta com a invasão vascular e uma proporção significativamente maior de pacientes com tumores >5 cm de tamanho tinha invasão vascular. No entanto, o tamanho do tumor sozinho não se correlaciona com a sobrevida e, em pacientes com um único tumor, apenas a invasão vascular afeta significativamente o prognóstico, independentemente do tamanho tumoral^{1,18,28}.

A multicentricidade foi encontrada em pacientes com CHC grande e isso na presença de cirrose é considerado parte da doença cirrótica e não da inoperabilidade³⁹. A combinação de TACE/TARE, radiofrequência com operação também pode ser utilizada nesses casos em que a operação sozinha é considerada inadequada. Isso é verdade mesmo para a doença bilobar na presença de cirrose³⁸. Apenas um de nossos pacientes apresentava nódulo via satélite e nenhum tinha doença multicêntrica. Uma vez que o paciente tenha doença ressecável, a próxima e a mais importante avaliação é para o remanescente hepático futuro, que é feito usando a volumetria por TC em nosso centro.

O remanescente hepático futuro é considerado adequado quando é superior a 20% (fígado normal), 30% (síndrome metabólica, esteato-hepatite) e 40% (fígado cirrótico) do volume total do fígado. Nos casos com remanescente futuro inadequado do fígado, as opções são PVE/associação da partição hepática e ligação da veia porta para hepatectomia em estágios para facilitar o crescimento de remanescente futuro do fígado ou TACE/TARE para reduzir o tamanho do tumor ou uma combinação desses procedimentos^{19,32}. Para evitar a progressão do tumor durante o período de espera após a PVE, o TACE seguido por PVE é preferido para CHC grande em pacientes com fibrose hepática, cirrose, esteatose ou esteato-

hepatite^{33,31}. Recentemente, a biembolização tem sido sugerida em que a PVE é combinada com uma ou duas embolizações da veia hepática para obter privação venosa hepática completa. Essa abordagem, no entanto, precisa de mais estudos¹¹. Preferimos TACE-PVE sequencial em nossos casos com remanescente futuro inadequado do fígado.

Abordagens minimamente invasivas estão sendo utilizadas para ressecção hepática. Estudos recentes demonstraram que o CHC grande não pode ser visto como uma contraindicação à ressecção hepática laparoscópica, desde que a equipe cirúrgica tenha experiência em lidar com esses casos³⁷. As diretrizes do consenso de Southampton para ressecção hepática laparoscópica também consideram a laparoscopia como uma opção viável para o CHC² grande. Um estudo demonstrou maior perda sanguínea, maiores taxas de conversão (18,4%), tempos de pinçamento pediculares mais frequentes e prolongados, maior tempo de operação e maior tempo de internação hospitalar para ressecção hepática laparoscópica. No entanto, não houve diferença na morbidade, mortalidade e desfechos em longo prazo¹⁶. Em outro estudo, demonstrou-se maior perda sanguínea e maior tempo operatório para tumores > 10 cm em comparação com os de 5 a 10 cm, sem diferenças significativas nas taxas de morbimortalidade³³. A sobrevida não é inferior quando comparada à ressecção aberta entre os estudos¹³.

Vale a pena mencionar algumas considerações especiais referentes à ressecção hepática para CHC grandes. Devido a um grande tumor, a abordagem pode variar de uma incisão tradicional subcostal ou Makuuchi a uma abordagem toracoabdominal para alcançar o controle precoce da veia cava supra-diafragmática³⁸. Como a capacidade de manobra do tumor é difícil devido ao seu tamanho e localização, pode ser necessária manobra suspensa ou abordagem anterior para tumores grandes do lado direito que demonstraram reduzir a perda de sangue devido à diminuição do risco de avulsão venosa durante a rotação do fígado e risco reduzido de ruptura do tumor. Também reduz anormalidades vasculares cardiovasculares e hepáticas durante a operação, limitando a torção dos pedículos de entrada e saída que podem ocorrer durante a rotação do fígado²⁰. O controle de entrada e saída precisa ser considerado e mantido pronto antes do início da divisão parenquimatosa e, em caso de sangramento maior, também pode ser necessária exclusão vascular total³⁸. Realizamos oclusão seletiva do fluxo ipsilateral para ressecções hepáticas para CHC grandes.

Um estudo retrospectivo de 481 ressecções hepáticas consecutivas para CHC em um único centro na China revelou 260 pacientes com CHC grande e solitário > 5 cm de tamanho⁴³. A análise multivariada revelou maior tempo de operação, maior perda sanguínea e necessidade de transfusão e maior taxa de complicações infecciosas no pós-operatório nesses pacientes, em comparação com aqueles com tumores menores. No entanto, a OS e a sobrevida livre de doença não foram significativamente diferentes nos dois grupos⁴³. Um estudo prospectivo em 103 pacientes com CHC em 2017 revelou maior taxa de mortalidade perioperatória em pacientes com tumores maiores que 5 cm, em comparação com aqueles com tumores menores⁴¹. Na análise univariada, não houve diferença estatisticamente significativa na sobrevida livre de doença e na SG entre esses dois grupos. Na análise multivariada, a presença de embolia linfovascular teve efeito significativo no sistema operacional. Em nosso estudo, nove pacientes tiveram invasão vascular, dos quais seis com microinvasão e três com invasão macroscópica.

Da mesma forma, um estudo retrospectivo em 81 pacientes com CHC continha 75% de pacientes com tumores > 10 cm de tamanho. Na análise multivariada, o tamanho do tumor não mostrou impacto significativo na RFS e OS, como também pode ser observado em nosso estudo²⁵. No entanto, a diferença na RFS entre pacientes com e sem invasão vascular foi significativa. Enquanto aqueles com tumores > 10 cm eram predominantemente não cirróticos (78%), insuficiência hepática e ascite no pós-operatório eram mais comuns em cirróticos com CHC grande²⁵.

Grandes CHCs apresentam recidivas precoces, entre 12 e 18 meses após a operação^{10,25,42}. Panwar et al.²⁵ mostraram 55% de recidivas, com RFS mediana de 12 meses e RFS em três anos de 40%. Nosso estudo apresenta RFS de 88% e 54% em um e três anos de acompanhamento, respectivamente. Isso é um pouco maior que Fan et al.¹⁰, que mostraram 38% de RFS em três anos. Apesar disso, o sistema operacional na maioria dos estudos tem sido bom, chegando a 60% a 80%^{10,42}. Isso pode ser atribuído ao tratamento mais agressivo das recidivas, incluindo ressecções hepáticas repetidas, transplante hepático, ablação e TACE^{44,2}.

Chen et al.⁷ avaliaram os resultados da ressecção hepática em 16 pacientes idosos com CHC grande > 10 cm e encontraram OS de 1, 2 e 3 anos de 93,7%, 56,3% e 12,4%, respectivamente. Liao et al.¹⁷ mostraram que a SG foi de 33% nos dois grupos de estudo com tumores < 10 cm e > 10 cm. Nosso estudo também mostra sobrevida global de 94%, 73% e 48% em 1, 3 e 5 anos de acompanhamento, respectivamente. Assim, a cirurgia definitivamente proporciona melhores resultados em casos bem selecionados de CHC de grande porte. Pacientes com e sem invasão vascular têm os resultados mais favoráveis após a ressecção hepática quando realizados por cirurgiões experientes em centros de alto volume.

CONCLUSÃO

O grande CHC por si só não é contraindicação para cirurgia. A invasão vascular é o único fator prognóstico significativo que afeta adversamente a sobrevida. A seleção adequada de casos, especialmente tumor único, sem invasão vascular grosseira em paciente com bom status de desempenho, estratégias para aumento futuro de remanescente hepático por TACE-PVE sequencial, bom planejamento pré-operatório e adesão aos princípios da cirurgia hepática, pode proporcionar sobrevida mais favorável com morbidade mínima.

REFERÊNCIAS

1. Abdalla EK, Denys A, Hasegawa K, Leung TW, Makuuchi M, Murthy R, Ribero D, Zorzi D, Vauthey JN, Torzilli G. Treatment of large and advanced hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2008 Apr;15(4):979-85
2. Abu Hilal M, Aldrighetti L, Dagher I, et al. The Southampton Consensus Guidelines for Laparoscopic Liver Surgery: From Indication to Implementation. *Ann Surg* 2018;268:11-8.
3. Alizai P, Haelsig A, Bruners P, Ulmer F, Klink C, Dejong C et al. Impact of liver volume and liver function on posthepatectomy liver failure after portal vein embolization— A multivariable cohort analysis. *Annals of Medicine and Surgery*. 2018;25:6-11.
4. Bhandare MS, Patkar S, Shetty N, Polnaya A, Kulkarni S, Dusane RR, Shrikhande SV, Goel M Liver resection for HCC outside the BCLC criteria. *Langenbecks Arch Surg*. 2018 Feb;403(1):37-44.
5. Bhattacharyya GS, Babu KG, Malhotra H, Ranade AA, Murshed S, Datta D. Hepatocellular carcinoma in India. *Chin Clin Oncol* 2013;2(4):41
6. Berríos-Torres SJ, Umscheid CA, Bratzler DW, et al. Centers for Disease Control and Prevention Guideline for the Prevention of Surgical Site Infection, 2017. *JAMA Surg*. 2017;152(8):784-791.
7. Chen, G., Zhang, J., Sun, J., Wei, S., Chen, J., Ren, H., & Zhou, S. (2018). Revisiting Partial Hepatectomy of Large Hepatocellular Carcinoma in Older Patients. *Scientific reports*, 8(1), 14505.
8. Chok KSH. Surgical strategy for huge and advanced hepatocellular carcinoma in Hong Kong. *Hepatoma Res* 2017;3:189-95.
9. Dindo D, Demartines N, Clavien P. Classification of surgical complications. *Ann Surg*. 2004;240:205-13
10. Fan H.-L., Hsieh C.-B., Chang W.-C., Huang S.-H., Chan D.-C., Yu J.-C., Chu C.-H., Chen T.-W. Advanced age is not a contraindication for liver resection in cases of large hepatocellular carcinoma (2014). *European Journal of Surgical Oncology*, 40 (2), pp. 214-219
11. Guiu B, Chevallier P, Denys A, et al. Simultaneous trans-hepatic portal and hepatic vein embolization before major hepatectomy: the liver venous deprivation technique. *Eur Radiol*. 2016;26:4259-4267.
12. Huitzil-Melendez FD, Capanu M, O'Reilly EM, Duffy A, Gansukh B, Saltz LL, Abou-Alfa GK (2010) Advanced hepatocellular carcinoma: which staging systems best predict prognosis? *J Clin Oncol* 28: 2889-2895
13. Jiang B, Yan XF, Zhang JH. Meta-analysis of laparoscopic versus open liver resection for hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 2018;48:635-63.

14. Koch M., Garden O.J., Padbury R., Rahbari N.N., Adam R. Bile leakage after hepatobiliary and pancreatic surgery: A definition and grading of severity by the International Study Group of Liver Surgery (2011) *Surgery*, 149 (5), pp. 680-688.
15. Kumar R, Saraswat MK, Sharma BC, et al. Characteristics of hepatocellular carcinoma in India: a retrospective analysis of 191 cases. *QJM* 2008; 101: 479-85.
16. Levi Sandri GB, Spoletini G, Vennarecci G, et al. Laparoscopic liver resection for large HCC: short- and long-term outcomes in relation to tumor size. *Surg Endosc* 2018.
17. Liau, K., Ruo, L., Shia, J., Padela, A., Gonen, M., Jarnagin, W. R., Fong, Y., D'Angelica, M. I., Blumgart, L. H. and DeMatteo, R. P. (2005), Outcome of partial hepatectomy for large (> 10 cm) hepatocellular carcinoma. *Cancer*, 104: 1948-1955
18. Lim C, Compagnon P, Sebahg M, Salloum C, Calderaro J, Luciani A et al. Hepatectomy for hepatocellular carcinoma larger than 10cm: preoperative risk stratification to prevent futile surgery. *HPB*. 2015;17(7):611-623.
19. Li J, Ewald F, Gulati A, Nashan B. Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy: From technical evolution to oncological benefit. *World Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2016;8(2):124.
20. 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; 244: 194-203.
21. Liu P-H, Su C-W, Hsu C-Y, Hsia C-Y, Lee Y-H, Huang Y-H, et al. (2016) Solitary Large Hepatocellular Carcinoma: Staging and Treatment Strategy. *PLoS ONE* 11(5): e0155588
22. Lladó L1, Virgili J, Figueras J, Valls C, Dominguez J, Rafecas A, Torras J, Fabregat J, Guardiola J, Jaurrieta E. A prognostic index of the survival of patients with unresectable hepatocellular carcinoma after transcatheter arterial chemoembolization. *Cancer*. 2000 Jan 1;88(1):50-7.
23. Llovet JM, Real MI, Montaña X, Planas R, Coll S, Aponte J, Ayuso C, Sala M, Muchart J, Solà R, Rodés J, Bruix J; Barcelona Liver Cancer Group. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002 May 18;359(9319):1734-9.
24. Mazzaferro V, Bhoori S, Sposito C, et al. Milan criteria in liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an evidence-based analysis of 15 years of experience. *Liver Transpl* 2011;17 Suppl 2:S44-57.
25. Panwar R, Pal S, Dash N, Shalimar, Sahni P, Acharya S et al. Hepatic resection for predominantly large size hepatocellular carcinoma: Early and long-term results from a tertiary care center in India. *Indian Journal of Gastroenterology*. 2016;35(4):280-286.
26. Paul SB, Chalamalasetty SB, Vishnubhatla S, et al. Clinical profile, etiology and therapeutic outcome in 324 hepatocellular carcinoma patients at a tertiary care center in India. *Oncology*. 2009;77:162-71
27. Paul SB, Sreenivas V, Gulati MS, et al. Incidence of hepatocellular carcinoma among Indian patients with cirrhosis of liver: an experience from a tertiary care center in northern India. *Indian J Gastroenterol*. 2007;26:274-8
28. Pawlik TM1, Delman KA, Vauthey JN, Nagorney DM, Ng IO, Ikai I, Yamaoka Y, Belghiti J, Lauwers GY, Poon RT, Abdalla EK. Tumor size predicts vascular invasion and histologic grade: Implications for selection of surgical treatment for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl*. 2005 Sep;11(9):1086-92.
29. Rabie M, Alqahtani S, El Hakeem I, Al Qahtani A, Alhagawi Y, Al Qahtani N et al. Ruptured hepatocellular carcinoma: Management options. *Saudi Surgical Journal*. 2017;5(1):27.
30. Rahbari N.N., Garden O.J., Padbury R., Brooke-Smith M. Posthepatectomy liver failure: A definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS) (2011) *Surgery*, 149 (5), pp. 713-724
31. Ronot M, Cauchy F, Gregoli B, Breguet R, Allaham W, Paradis V et al. Sequential transarterial chemoembolization and portal vein embolization before resection is a valid oncological strategy for unilobar hepatocellular carcinoma regardless of the tumor burden. *HPB*. 2016;18(8):684-690.
32. She W. Strategies to increase the resectability of hepatocellular carcinoma. *World Journal of Hepatology*. 2015;7(18):2147.
33. Shelat VG, Cipriani F, Basseres T, et al. Pure laparoscopic liver resection for large malignant tumors: does size matter? *Ann Surg Oncol* 2015;22:1288-93.
34. Siddiqui MA, Siddiqui HH, Mishra A and Usmani A: Epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Int J Pharm Sci & Res* 2018; 9(12): 5050-59
35. Takayasu K, Arii S, Ikai I, Omata M, Okita K, Ichida T, Matsuyama Y. Prospective Cohort Study of Transarterial Chemoembolization for Unresectable Hepatocellular Carcinoma in 8510 Patients (2006) *Gastroenterology*, 131 (2), pp. 461-469.
36. Thng Y, Tan J, Shridhar I, Chang S, Madhavan K, Kow A. Outcomes of resection of giant hepatocellular carcinoma in a tertiary institution: does size matter?. *HPB*. 2015;17(11):988-993.
37. Tsai KY, Huang MT. Laparoscopic liver resection for large hepatocellular carcinoma. *Laparosc Surg* 2018;2:62.
38. Tsoulfas, G., Mekras, A., Agorastou, P. and Kiskinis, D. (2012), Surgical treatment for large hepatocellular carcinoma: does size matter?. *ANZ Journal of Surgery*, 82: 510-517.
39. Varela M, Sanchez W, Bruix J, Gores GJ. Hepatocellular carcinoma in the setting of liver transplantation. *Liver Transpl*. 2006; 12: 1028-36.
40. Veltri A, Moretto P, Doriguzzi A, Pagano E, Carrara G, Gandini G. Radiofrequency thermal ablation (RFA) after transarterial chemoembolization (TACE) as a combined therapy for unresectable non-early hepatocellular carcinoma (HCC). *Eur Radiol*. 2006 Mar;16(3):661-9
41. Wu F, Wang ZB, Chen WZ, Zou JZ, Bai J, Zhu H, Li KQ, Jin CB, Xie FL, Su HB. Advanced hepatocellular carcinoma: treatment with high-intensity focused ultrasound ablation combined with transcatheter arterial embolization. *Radiology*. 2005 May;235(2):659-67
42. Yamamoto N, Okano K, Kushida Y, Deguchi A, Yachida S, Suzuki Y. Clinicopathology of recurrent hepatocellular carcinomas after radiofrequency ablation treated with salvage surgery. *Hepatol Res*. 2014 Oct;44(11):1062-71
43. Yang LY, Fang F, Ou DP, Wu W, Zeng ZJ, Wu F. Solitary large hepatocellular carcinoma: a specific subtype of hepatocellular carcinoma with good outcome after hepatic resection. *Ann Surg*. 2009 Jan;249(1):118-23.
44. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: comparison of the proposed UCSF criteria with the Milan criteria and the Pittsburgh modified TNM criteria. *Liver Transpl* 2002;8:765-74.