

Alcance

Este conjunto de datos ha sido desarrollado para las muestras de resección del hígado con colangiocarcinoma intrahepático y perihiliar y con carcinoma hepatocelular. No es aplicable a carcinomas neuroendocrinos, hepatoblastoma, carcinomas de los conductos biliares extrahepáticos, vesícula biliar y lesiones benignas, como los adenomas, ni es aplicable a las neoplasias malignas no epiteliales.

Nota 1 - Muestra(s) recibida(s) (obligatorio)

Razón/datos de respaldo

Para la evaluación de las muestras macroscópicas que contienen tumores epiteliales malignos del hígado es importante conocer el tipo de resección quirúrgica.¹ Los tumores hepáticos se extirpan mediante resección segmentaria², que sigue los planos de los segmentos hepáticos completos definidos por la ecografía intraoperatoria, o mediante resección no anatómica (en cuña), en el caso de lesiones subcapsulares pequeñas accesibles. Además, este conjunto de datos debe aplicarse a las muestras de hepatectomía total de pacientes de trasplante hepático cuando se encuentra presente un tumor.

La figura 1 ilustra la anatomía segmentaria del hígado. Los límites de los ocho segmentos hepáticos representan la división entre las partes del hígado profundizadas por las ramas principales de la arteria hepática y la vena porta, y constituyen la base de las distintas opciones quirúrgicas de hepatectomía mayor.

Los procedimientos de segmentectomía producen muestras de resección grandes. El cirujano debe indicar qué segmentos se han incluido, ya que esto podría no ser evidente a partir del aspecto morfológico de la muestra. El límite entre los segmentos está definido por el recorrido de los vasos intrahepáticos y no se puede inferir a partir de referencias anatómicas de la superficie. Cuando sea posible, el informe del estudio de imágenes preoperatorio debe estar a disposición del anatomopatólogo en el momento de la disección de la muestra.

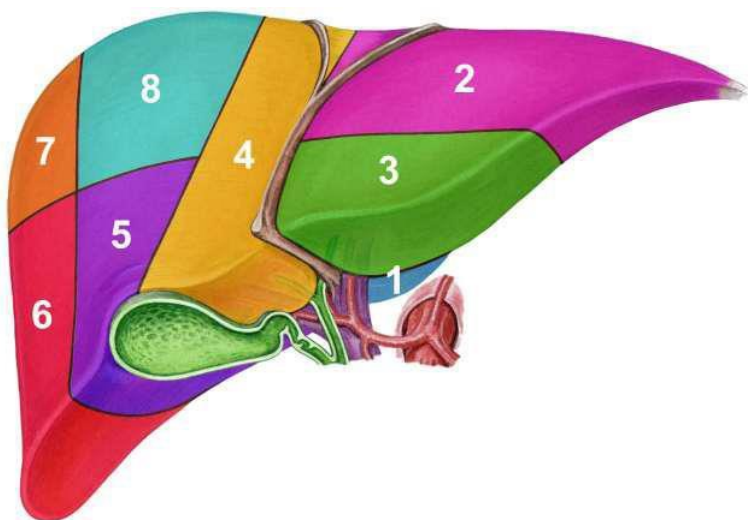


Figura 1: Muestras de segmentectomía³

Hemihepatectomía derecha: segmentos V–VIII

Trisegmentectomía derecha: segmentos IV–VIII

Segmentectomía lateral izquierda: segmentos II–III

Hepatectomía izquierda: segmentos II–IV

Trisegmentectomía izquierda: segmentos I–V y VIII

Hepatectomía total: segmentos I–VIII

La intervención quirúrgica de los colangiocarcinomas que se originan en el hilio (es decir, proximales a la unión del conducto cístico y el conducto hepático común) en general incluye un tramo de los conductos biliares extrahepáticos en continuidad con segmentos o lóbulos hepáticos. Hay una considerable variabilidad anatómica del hilio hepático, por lo que el anatomopatólogo debe consultar al cirujano en el caso de que la identidad de los vasos principales y conductos hiliares no sea clara a partir de la información proporcionada en el formulario de solicitud. Nótese que esta guía para el informe histopatológico no es aplicable a los carcinomas de la vía biliar más distal, que se extirpan sin hepatectomía. Las muestras pueden incluir ganglios linfáticos, que el cirujano puede haber disecado por separado o que están presentes en el hilio hepático de la muestra reseca. La muestra de una linfadenectomía regional usualmente incluye seis o más ganglios linfáticos en el caso de las neoplasias primarias intrahepáticas o vesiculares, y 15 ganglios linfáticos en el caso de los colangiocarcinomas (CC) perihiliares.⁴ Los ganglios linfáticos regionales son los del ligamento hepatoduodenal: hiliares, del conducto cístico, pericoledocianos, de la arteria hepática, de la vena porta en el caso del CC perihiliar. Ocasionalmente se resecan ganglios linfáticos más distantes, cuyo compromiso se clasifica como metástasis a distancia (M1). No hay una categoría pN2 para el colangiocarcinoma intrahepático; sin embargo, dado que el número de ganglios linfáticos positivos se correlaciona con la supervivencia, se ha añadido pN2 en el sistema TNM8 para los casos con cuatro o más metástasis.^{4,5}

↑ Regresar

Nota 2- Satelitosis (recomendado)

Razón/datos de respaldo

Carcinoma hepatocelular

Varios estudios han determinado que la presencia de tumores satélites en el carcinoma hepatocelular (CHC) se relaciona con la recidiva, pero no hay consenso sobre la definición de satelitosis.⁶⁻¹³ Roayaie et al.¹¹ utilizaron la siguiente definición: tumores de 2 cm o menos, localizados a 2 cm o menos del tumor principal. El Grupo de Estudio del Cáncer Hepático de Japón incluyó en su definición la especificación de que los nódulos satélites deben ser histológicamente similares o menos diferenciados que el tumor principal.⁷ Tras revisar otras publicaciones, sugerimos una definición: «*cuando un nódulo satélite está separado del tumor principal por una distancia mayor a la del diámetro del satélite*». Sin embargo, se reconoce que la distinción entre satelitosis y metástasis intrahepática puede ser difícil.

Colangiocarcinoma

No hay datos sobre el colangiocarcinoma intrahepático o perihiliar.

↑ Regresar

Nota 3 - Ruptura del tumor macroscópico (recomendado)

Razón/datos de respaldo

Carcinoma hepatocelular

En varios estudios se ha descrito la ruptura espontánea del carcinoma hepatocelular. Esto es más frecuente en regiones de Oriente, se asocia con tumores grandes y un peor pronóstico que en ausencia de ruptura del CHC. El diagnóstico se basa sobre todo en el cuadro clínico, que habitualmente se presenta con dolor abdominal y hemorragia. El diagnóstico se confirma con radiología/cirugía. Una revisión de 2006¹⁴ resume unas series pequeñas de pacientes en los que se realizó una resección quirúrgica inmediata en el momento de la ruptura espontánea, o una resección en etapas. La serie más grande de las descritas tenía 60 pacientes.¹⁴ El estadio y el grado anatomopatológicos no fueron estadísticamente diferentes de los observados en las series sin ruptura. El tiempo transcurrido hasta la recidiva fue más corto, pero no la supervivencia. Este estudio solo describe los casos de carcinoma hepatocelular, y la ruptura se debe

distinguir de la ruptura capsular perioperatoria, que a veces acontece en los casos de tumores voluminosos, protuberantes, blandos/friables.

Colangiocarcinoma

No hay datos sobre el colangiocarcinoma intrahepático o perihiliar.

 [Regresar](#)

Nota 4 - Localización del tumor y número de tumores (obligatorio)

Razón/datos de respaldo

Carcinoma hepatocelular

La localización del tumor, el tamaño y el número de tumores son factores pronósticos importantes en el carcinoma hepatocelular. Con fundamento en datos de supervivencia, la 8.^a edición del sistema TNM⁴ ha subdividido a la categoría T por tamaño del tumor y número de tumores. En la estadificación TNM, la definición de tumores múltiples incluye la satelitosis, los tumores multifocales y las metástasis intrahepáticas. Las directrices de tratamiento para el CHC basadas en el sistema de estadificación del Hospital Clínico de Barcelona (Barcelona Clinic Liver Cancer), también propuestas en Europa y Estados Unidos, recomiendan la resección hepática solamente en los pacientes con un solo CHC (sin hipertensión portal).^{15,16} El número de tumores es uno de los predictores más importantes de recidiva y supervivencia global¹⁷⁻²¹ y se correlaciona con la presencia de invasión microvascular.²² Un tumor con uno o más nódulos a su alrededor presuntamente satélites debe considerarse como un solo tumor si tal(es) nódulo(s) está(n) unido(s) al tumor principal.²³ En esta situación, la aparente lesión satélite podría representar un borde irregular del tumor

Colangiocarcinoma intrahepático

El número y el tamaño de los tumores (ver **Nota 5 DIMENSIÓN MÁXIMA DEL TUMOR**) también fueron reconocidos como importantes factores pronósticos en el colangiocarcinoma intrahepático.²⁴⁻²⁸ La multifocalidad ha sido incorporada en el sistema de estadificación TNM (8.^a edición).⁴ En el estudio de Nuzzo et al.²⁹ la supervivencia sin cáncer y la supervivencia global fueron significativamente inferiores en los pacientes con más de cuatro lesiones. Además, se observó que la presencia de cuatro lesiones es un factor pronóstico importante de recidiva. En la estadificación TNM, la definición de tumores múltiples incluye la satelitosis y las metástasis intrahepáticas. Los análisis univariantes y multivariantes han demostrado que la presencia de lesiones satélites influye negativamente en la supervivencia global.³⁰ Roayaie et al.³¹ demostraron que la presencia de lesiones satélites se asocia con una reducción de la supervivencia sin cáncer. No obstante, no hay actualmente una definición clara de lesiones satélites en el contexto del colangiocarcinoma intrahepático.

Se debe informar la localización de todos los tumores (CHC y colangiocarcinoma intrahepático), ya que es importante para la correlación con los estudios de imágenes. Se deben obtener cortes representativos de cada nódulo.

Colangiocarcinoma perihiliar

El colangiocarcinoma perihiliar se define como un colangiocarcinoma que se origina por encima de la unión del conducto hepático común y el conducto cístico, y hasta el límite de las divisiones de segundo orden de los conductos hepáticos izquierdo y derecho, lo que corresponde a los conductos que tienen glándulas peribiliares. La localización del CC perihiliar debe describirse según los conductos que presenten compromiso macroscópico (conducto hepático derecho, izquierdo, común).

 [Regresar](#)

Nota 5 – Dimensión máxima del tumor (obligatorio)

Razón/datos de respaldo

El tamaño del tumor es un determinante importante del estadio y debe registrarse en todos los casos, tanto de CHC como de CC. El diámetro máximo, medido al milímetro más cercano, puede evaluarse en la muestra sin fijar o en la muestra fijada (con las muestras no fijadas se evita la subestimación que resulta del encogimiento del tejido inducido por la fijación con formol). En los casos con tumores múltiples, se ha recomendado informar el tamaño de por lo menos 5 de los nódulos tumorales más grandes,³² mientras que para los demás nódulos tumorales se puede informar un rango de valores.

Carcinoma hepatocelular

Los nódulos tumorales grandes (>5 cm) y múltiples son factores de pronóstico desfavorable para los pacientes con CHC tras la resección hepática.^{33,34} El TNM8 también usa una dimensión de 2 cm para dividir el estadio pT1 en pT1a CHC solitario <2 cm con independencia de la presencia de invasión microvascular y en pT1b para pacientes con CHC solitario >2 cm sin invasión microvascular. El tamaño del tumor se relaciona con el grado anatomopatológico del CHC, la probabilidad de invasión vascular y el pronóstico en los pacientes con CHC después de los tratamientos potencialmente curativos, como la resección quirúrgica y la ablación no quirúrgica.³⁵⁻³⁸ Sin embargo, los datos sobre el tamaño tumoral son discutibles. En un artículo reciente, Goh et al.³⁹ encontraron que el número de nódulos (>3), pero no su tamaño, era un predictor negativo independiente de la supervivencia global (SG). Asimismo, el estudio de Kluger et al.⁴⁰ demostró que, por sí solo, el tamaño es un factor pronóstico de utilidad limitada.

Colangiocarcinoma intrahepático

A partir de un conjunto de datos grande de varias instituciones, se ha señalado que en el colangiocarcinoma intrahepático el tamaño tumoral tiene un efecto umbral no lineal en cuanto a su importancia para el pronóstico.²⁵ En otro estudio, se mostró que el colangiocarcinoma unifocal intrahepático de <2 cm de diámetro tiene mejor pronóstico después del trasplante hepático, en comparación con tumores más grandes o multifocales.⁴¹

Colangiocarcinoma perihiliar

La dimensión máxima del tumor es más difícil de medir en el colangiocarcinoma perihiliar porque la evaluación precisa de la extensión del tumor requiere confirmación histológica. Deben incluirse tanto la extensión lineal del tumor a lo largo del conducto biliar como el diámetro máximo de la masa de cualquier lesión, para su correlación con los estudios de imágenes preoperatorios.

 [Regresar](#)

Nota 6 - Clave de identificación de los bloques⁴² (recomendado)

Razón/datos de respaldo

Debe registrarse el origen/designación de todos los bloques de tejido, y preferentemente se documentará esta información en el informe anatomopatológico final. Esto es especialmente importante si surge la necesidad de una revisión interna o externa. El revisor necesitará contar con información precisa sobre el origen de cada bloque para poder dar una opinión fundamentada como especialista. Si esta información no se incluye en el informe anatomopatológico final, deberá estar disponible en el sistema informático del laboratorio y ser remitida al anatomopatólogo a cargo de la revisión. En muchos laboratorios se utilizan fotografías de las muestras macroscópicas, junto con las muestras de resección, lo cual se considera una práctica óptima. Las anotaciones en las imágenes pueden ser útiles para comprender el origen de las muestras en las circunstancias particulares del caso y facilitan su revisión futura. Además, puede proporcionar información útil en el contexto de reuniones multidisciplinarias.

El registro del origen/designación de los bloques de tejido también facilita la recuperación de los bloques, por ejemplo, para un posterior análisis inmunohistoquímico o molecular, para estudios de investigación o ensayos clínicos.

Debido a la importancia del estado de los márgenes de resección, se recomienda pintar antes de la disección de la muestra todas las superficies quirúrgicas (plano de transección hepática y tejidos hiliares, en el caso del colangiocarcinoma perihiliar). A veces convendrá usar diferentes colores para identificar distintos márgenes quirúrgicos específicos. Esta información deberá registrarse también en la clave de identificación de los bloques de tejido.

El tipo de bloque variará según la muestra y el tipo de tumor.⁴³⁻⁴⁶ El número de bloques depende del tipo de tumor. Para el CHC, se recomienda examinar como mínimo tres bloques con tumor y deben obtenerse muestras de todas las áreas macroscópicas distintivas. Para los tumores intrahepáticos se proporcionan las siguientes directrices:

- Tumor con el margen de resección hepático más cercano (cuando este se encuentre suficientemente cerca del tumor para ser incluido en el bloque de tejido).
- Otros bloques de tumor con tejido hepático adyacente (para invasión vascular microscópica).
- Cápsula hepática en el caso de posibilidad de invasión capsular, es decir cuando hay tumor subyacente y tejido adherente superpuesto o invasión capsular macroscópica. Cuando en un tumor subcapsular, la cápsula parece intacta y su superficie es lisa y brillante, no se necesita confirmar histológicamente la integridad capsular.
- Lecho y pared vesicular, cuando haya tumor intrahepático adyacente.
- Cualquier lugar en el que la inspección macroscópica haga sospechar una invasión vascular o de la vía biliar.
- Parénquima hepático no neoplásico (obtenido lo más lejos posible del tumor).

Debe obtenerse un bloque representativo del parénquima hepático no afectado por la neoplasia, ya sea que su aspecto macroscópico parezca anormal o no.

En el colangiocarcinoma perihiliar, es necesario una cuidadosa disección y obtención de bloques del árbol biliar para determinar la extensión y el estado de los márgenes. Antes de la disección, deben identificarse el margen distal del árbol biliar y el margen proximal del o de los conductos izquierdo o derecho. Esto resultará más sencillo si el cirujano identifica y marca las estructuras, por ejemplo con puntos de sutura de diferentes colores. El cirujano podría enviar separadamente los márgenes de resección de estos conductos, con o sin solicitud de estudio por congelación.

↑ Regresar

Nota 7 - Tipo histológico del tumor (obligatorio)

Razón/datos de respaldo

Carcinoma hepatocelular

Con la excepción de la variante fibrolamelar del CHC, que la clasificación actual de la Organización Mundial de la Salud (OMS) considera un tumor distinto al CHC, todas las variantes morfológicas y citológicas del CHC (trabecular, compacto, pseudoglandular, esclerosante, sarcomatoide, de células claras, esteatohepatítico, etc.) se consideran CHC.

El CHC temprano es un CHC en estadio precoz de grado bajo, de 2 cm de diámetro, con aspecto vagamente nodular que se funde imperceptiblemente con el parénquima adyacente.⁴⁷ Su irrigación sanguínea y perfil radiológico difieren del CHC convencional (CHC «en progresión»), con el cual puede coexistir y producir un aspecto de «nódulo dentro de un nódulo». No está clasificado separadamente del CHC en el esquema actual

de la OMS.

El CHC fibrolamelar tiene mejor pronóstico que el de los tipos comprendidos en el CHC convencional, pero la supervivencia es similar al del CHC que aparece en el hígado no cirrótico^{48,49}

Colangiocarcinoma

El colangiocarcinoma se subclasifica según su localización en tipos intrahepático, perihiliar y distal.⁵⁰ El colangiocarcinoma intrahepático se define como aquel localizado en situación proximal respecto de los conductos biliares de segundo grado. El colangiocarcinoma perihiliar se sitúa en la zona entre los conductos biliares de segundo grado y la unión del conducto cístico con el colédoco.

El CHC y colangiocarcinoma combinados se define como la neoplasia que contiene elementos inequívocos e íntimamente mezclados de carcinoma hepatocelular y colangiocarcinoma.⁵¹ Los tumores de «colisión» no se consideran neoplasias combinadas. El tipo clásico muestra áreas de CHC y colangiocarcinomas típicos, que pueden confirmarse con tinciones histoquímicas (mucina) e inmunohistoquímicas.⁵² Algunos tumores presentan características de presuntas células madre o germinales, considerados ahora en la clasificación de 2010 de la OMS como un subtipo específico.⁵¹ Si bien es posible utilizar una variedad de marcadores inmunohistoquímicos para respaldar el diagnóstico, estos tumores todavía no se comprenden bien. Aunque las características demográficas y clínicas de los CHC-CCI combinados, como la edad, sexo, asociación con el VHB, VHC y cirrosis se asemejan a las del CHC consignadas tanto en la 8.^a como en la 7.^a edición del TNM de la clasificación de la OMS, tales tumores combinados se estadifican como el colangiocarcinoma intrahepático (CCIH) y, para los fines del informe, recomendamos que el conjunto de datos se utilice tal como se hace para el CCIH típico.

En la neoplasia papilar intraductal (NPI) con un componente invasor, se debe especificar el tipo de carcinoma invasor. La NPI con diferenciación pancreatobiliar del epitelio de revestimiento habitualmente origina un adenocarcinoma tubular, mientras que aquellas con revestimiento epitelial similar al intestinal pueden asociarse con un carcinoma invasor de tipo mucinoso (coloide), con mejor pronóstico.⁵³

El CC intrahepático tiene habitualmente un patrón glandular microacinar con esclerosis central, y la distinción respecto de un adenocarcinoma metastásico, particularmente del estómago o del páncreas, se basa en la masa intrahepática individual o dominante y en la ausencia de un tumor primario extrahepático conocido. La mayoría de los CC intrahepáticos son adenocarcinomas puros. Unas variantes muy infrecuentes mencionadas en la lista de la clasificación de la OMS son los CC intrahepáticos adenoescamoso, escamoso, mucinoso, en anillo de sello, de células claras, mucoepidermoide, similar a linfopitelioma (asociado al virus de Epstein-Barr [VEB]) y sarcomatoso.

Existen otros tumores hepáticos, como el hepatoblastoma, los tumores neuroendocrinos, el tumor rabdoide, el carcinosarcoma, etc., que tienen un componente epitelial; sin embargo, no se prevé el uso de este conjunto de datos para resecciones de esos tipos de tumor.

Clasificación de la OMS de los tumores del hígado y de la vía biliar intrahepática^a

Descriptor	Código CIE-O
Tumores epiteliales: hepatocelular	
<i>Maligno</i>	
Carcinoma hepatocelular	8170/3
Carcinoma hepatocelular, variante fibrolamelar	8171/3
Carcinoma indiferenciado	8020/3
Tumores epiteliales: biliares	
<i>Maligno</i>	
Colangiocarcinoma intrahepático	8160/3

Descriptor	Código CIE-O
Neoplasia papilar intraductal con carcinoma invasor asociado	8503/3*
Neoplasia cística mucinosa con carcinoma invasor asociado	8470/3
<i>Neoplasias malignas de origen mixto o incierto</i>	
Carcinoma hepatocelular-colangiocarcinoma combinados	8180/3

a Los códigos de la morfología pertenecen a la Clasificación Internacional de las Enfermedades para Oncología (CIE-O) y a la Nomenclatura Médica Sistematizada (SNOMED, Systematized Nomenclature of Medicine). El comportamiento se codifica de la siguiente forma: /0 para tumores benignos; /1 para los no especificados, los «borderline» o de comportamiento incierto; /2 para carcinoma in situ y neoplasia intraepitelial de grado III, y /3 para tumores malignos.

* Estos códigos nuevos fueron aprobados por el comité de IARC/WHO para la CIE-O en su reunión de marzo de 2010.
© Organización Mundial de la Salud/Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer (CIIC). Reproducido con autorización.

↑ Regresar

Nota 8 - Patrón de crecimiento tumoral (recomendado)

Razón/datos de respaldo






Carcinoma hepatocelular

Hay dos nomenclaturas principales para el patrón de crecimiento del CHC. En la 4.a edición del Libro Azul de la OMS,⁵¹ para el CHC en progresión se describen los siguientes patrones macroscópicos: nodular, masivo y difuso. El CHC temprano es una entidad distinta, que consiste en un tumor en estadio temprano y grado bajo. Macroscópicamente, el CHC temprano es una lesión nodular poco definida, que mide <2 cm de diámetro (de allí los términos «CHC pequeño vagamente nodular» y «CHC pequeño con márgenes indefinidos» que se han utilizado para este tumor).

En el esquema del Grupo de Estudio del Cáncer Hepático de Japón,⁵⁴ los tipos macroscópicos de CHC incluyen: tumores con margen indefinido (tipo nodular pequeño con margen indefinido), con margen definido (tipo nodular simple, tipo nodular simple con crecimiento extranodular, tipo multinodular confluyente) y con margen irregular (tipo infiltrante). En esta clasificación, el tipo nodular pequeño con margen indefinido (aspecto vagamente nodular) corresponde histológicamente al CHC temprano.^{47,55,56} El CHC temprano es bien diferenciado, con mayor tiempo hasta la recidiva y una mayor tasa de supervivencia a 5 años en comparación con el CHC en progresión.⁵⁷

El CHC en progresión presenta margen definido (tipo nodular simple, tipo nodular simple con crecimiento extranodular y tipo multinodular confluyente) o margen irregular (tipo infiltrante), y es en general moderado o poco diferenciado, a menudo con signos de invasión microvascular. Para el CHC en progresión de tipo macroscópico nodular definido, el «tipo nodular simple» tiene mejor pronóstico que el «tipo nodular simple con crecimiento extranodular» o que el «tipo multinodular confluyente».^{57,58}

Figura 2: Diagramas esquemáticos de los tipos macroscópicos de carcinoma hepatocelular

Small nodular type with indistinct margin	
Simple nodular type with distinct margin	
Simple nodular type with extranodular growth	
Confluent multinodular type	
Margin irregular (infiltrative type)	

Small nodular type with indistinct margin	Tipo nodular pequeño con margen indefinido
Simple nodular type with distinct margin	Tipo nodular simple con margen definido
Simple nodular type with extranodular growth	Tipo nodular simple con crecimiento extranodular
Confluent multinodular type	Tipo multinodular confluyente
Margin irregular (infiltrative type)	Margen irregular (tipo infiltrante)

Colangiocarcinoma intrahepático

Se describieron cuatro patrones de crecimiento del colangiocarcinoma intrahepático: tipo formador de masa, tipo periductal infiltrante, tipo intraductal y tipo mixto.⁵¹ El colangiocarcinoma intrahepático formador de masa (65% de los casos) forma un nódulo bien demarcado que crece con un patrón radial e invade el parénquima hepático adyacente. El colangiocarcinoma de tipo periductal infiltrante (6% de los casos) se extiende con un patrón de crecimiento longitudinal difuso a lo largo del conducto biliar, y el tipo de crecimiento intraductal (4% de los casos) presenta un tumor polipoide o papilar dentro de la luz dilatada del conducto biliar. El 25% de los casos restantes de colangiocarcinoma intrahepático crecen con un patrón mixto formador de masa/periductal-infiltrante.⁵⁹ Los análisis, aunque limitados, sugieren que el tipo difuso periductal infiltrante puede asociarse con mal pronóstico, pero la importancia pronóstica del patrón de crecimiento es discutible.^{27,60}

Colangiocarcinoma perihiliar

El patrón de crecimiento periductal infiltrante es el patrón característico del colangiocarcinoma periductal, asociado o no a una lesión formadora de masa. Cuando están presentes, las lesiones de masa dentro de los tejidos perihiliares a menudo tienen escasas células y abundante estroma desmoplásico. A diferencia de la mayoría de los tumores intrahepáticos, cuyos márgenes tumorales son macroscópicamente muy evidentes, la extensión del colangiocarcinoma perihiliar no puede distinguirse a simple vista. Este tumor puede asociarse con tejido cicatrizal en los conductos biliares o fibrosis peritumoral, así como pueden presentarse células neoplásicas aisladas en el tejido adiposo más allá de los márgenes aparentes del tumor. En el colangiocarcinoma hiliar, es necesario realizar un muestreo muy amplio para determinar la extensión, la dimensión y el estado de los márgenes de estos tumores. Cuando el tumor ha invadido directamente el tejido hepático adyacente (pT2b), en general hay un patrón de crecimiento expansivo, más celular.

Nota 9 – Grado histológico (obligatorio)

Razón/datos de respaldo

Carcinoma hepatocelular

El pronóstico del CHC también se relaciona con el grado del tumor.^{43,46,61-63} La gradación se ha dividido convencionalmente en cuatro categorías en función de las características morfológicas y nucleares, según la clasificación de Edmondson y Steiner de 1954.⁶⁴ Esta clasificación es también citada en los textos de referencia habituales.⁶⁵ Un documento de consenso reciente propuso un sistema de gradación de tres puntos (bien diferenciado, moderadamente diferenciado y poco diferenciado), y en el informe final solo se registrará el peor grado. Esto está respaldado por la significancia pronóstica basada en la separación entre las neoplasias bien diferenciadas y las poco diferenciadas.⁶³ El CHC de grado 1 y 2 de Edmondson y Steiner se combinan, en el sistema de gradación de tres puntos, como CHC de grado bien diferenciado. Para practicidad, los CHC bien diferenciados son aquellos en los que las células tumorales se parecen mucho a los hepatocitos, y el diagnóstico diferencial es con los nódulos displásicos (en la cirrosis) o con el adenoma (en el hígado no cirrótico). Los CHC poco diferenciados son aquellos en los que la naturaleza hepatocelular del tumor no es evidente a partir de la morfología.

En una revisión sistemática de estudios que investigaron los resultados clínicos después del trasplante hepático o de la resección quirúrgica del CHC, 15 estudios mencionaron específicamente el papel pronóstico del grado del tumor: en 8 estudios la gradación y el pronóstico mostraron una relación estadística, tanto con el análisis univariante como con el multivariante. En 4 estudios hubo una relación estadística con el pronóstico en el análisis univariante pero no el multivariante, mientras que en los 3 estudios restantes no hubo relación estadística entre la gradación y el pronóstico.

Sin embargo, la mayoría de los estudios solo se refieren a la evaluación de la gradación según los criterios de Edmondson y Steiner, aunque varios mencionan G1, G2 y G3, mientras que otros mencionan G1, G2, G3 y G4. Casi todos ellos combinan G1 y G2 como «grado bajo» y G3 y G4 como «grado alto» (los estudios en los que se mencionó solamente G1, G2 y G3, siempre consideró a G3 como «grado alto»). En un único estudio se examinó la variación entre observadores, y el desempeño de los anatomopatólogos fue deficiente al aplicar la gradación G1, G2, G3 y G4, y mejor cuando compararon solamente los casos de grado bajo con los de grado alto. Recomendamos el uso de la escala de tres puntos (G1, G2, G3).

Colangiocarcinoma

No se han establecido criterios definitivos para la gradación histológica de los colangiocarcinomas; no obstante, el siguiente sistema de gradación cuantitativa basado en la proporción de formación de glándulas dentro del tumor se usa comúnmente para los colangiocarcinomas intrahepáticos:

- No puede evaluarse el grado
- Bien diferenciado (más del 95% del tumor está compuesto por glándulas)
- Moderadamente diferenciado (50% a 95% del tumor está compuesto por glándulas)
- Poco diferenciado (5% a 49% del tumor está compuesto por glándulas).

Se admite, sin embargo, que hay diferencias biológicas entre los colangiocarcinomas perihiliar e intrahepático, y se recomienda evaluar el CC perihiliar según la clasificación de la diferenciación, del mismo modo que los adenocarcinomas pancreáticos o de los conductos biliares grandes, en los cuales la gradación está regida por el componente con menos diferenciación, no por la proporción de tumor compuesto por elementos glandulares.

Nota 10 - Extensión de la invasión (obligatorio)

Razón/datos de respaldo

Carcinoma hepatocelular

El CHC puede invadir directamente los órganos adyacentes. La perforación del peritoneo visceral o la extensión a órganos adyacentes (excepto la vesícula biliar) se clasifica como pT4 en el sistema de estadificación TNM.⁴

La presencia histológica de invasión tumoral en los órganos adyacentes indica mal pronóstico.⁶⁶⁻⁶⁸ La localización más frecuente de la extensión del CHC a otros órganos es el diafragma, seguido por la glándula suprarrenal derecha, la pared abdominal, el colon, el estómago y el páncreas.

La extensión neoplásica a los órganos adyacentes debe confirmarse histológicamente, ya que los exámenes macroscópico y microscópico podrían discrepar. Los estudios publicados han demostrado que en el 7%-43% de los casos con sospecha de invasión de órganos adyacentes durante la cirugía, esta se confirmó en el examen histológico.⁶⁹⁻⁷² En un estudio más reciente,⁶⁷ el diagnóstico preoperatorio radiológico fue confirmado solamente en 12 (28,5%) casos tras la resección quirúrgica.

Colangiocarcinoma

El colangiocarcinoma intrahepático con extensión a estructuras extrahepáticas se clasifica como estadio pT4 en el sistema TNM. De acuerdo con las directrices internacionales,⁷³ los CC intrahepáticos (CCI) en estadio pT4 se consideran tumores inoperables.

 [Regresar](#)

Nota 11 - Invasión vascular (obligatorio)

Razón/datos de respaldo

Carcinoma hepatocelular

La invasión vascular (IV) es un factor pronóstico independiente en el CHC después de la resección^{46,61,74-79} y después del trasplante.⁸⁰⁻⁸⁵ La IV también influye en la supervivencia en el CHC temprano.⁸⁶ En el sistema de estadificación TNM, la invasión vascular es un componente del estadio pT.⁴

La IV se clasifica como macroscópica o microscópica (IVMi). La IV macroscópica se define como la invasión tumoral del interior de un vaso mayor que puede identificarse durante el examen macroscópico o radiológico, y es parte de los sistemas de estadificación establecidos, como el del Hospital Clínico de Barcelona (BCLC).

En el sistema de clasificación anatomopatológica de la 8.ª edición del TNM,⁴ el compromiso de una rama importante de la vena porta o de la vena hepática se clasifica como pT4. Esto se refiere a la rama principal derecha o izquierda de la vena, en contraste con la invasión vascular macroscópica, que se relaciona con el compromiso macroscópico visible de cualquier vaso; la anchura de un vaso no es de utilidad porque el tumor intravascular puede distender el calibre venoso.

La IVMi usualmente se define como la invasión tumoral dentro un espacio vascular revestido con endotelio, solo visible microscópicamente, identificada en el tejido hepático que rodea al tumor y en los vasos venosos de la cápsula del tumor y/o tabiques fibrosos no capsulares. Sin embargo, no hay consenso para la

definición de IVMi.⁸⁷ Se ha comunicado variabilidad intra e interobservador en la evaluación de la IVMi en el CHC.¹¹

La IVMi puede evaluarse en cortes teñidos con hematoxilina y eosina, siguiendo criterios estrictos para evitar interpretaciones erróneas (es decir, presencia de células tumorales en un espacio recubierto por células endoteliales, unión de células tumorales a la pared vascular o identificación de la pared muscular o la túnica elástica en los vasos sanguíneos más grandes). En los casos de difícil interpretación, la tinción inmunohistoquímica específica para el músculo liso (como h-caldesmon) podría ayudar a confirmar la naturaleza vascular de las lesiones sospechosas. También pueden ser útiles las tinciones especiales para fibras elásticas (p. ej., azul victoria, orceína, E-VG).⁸⁷ Cuando el aspecto hace sospechar una invasión vascular, pero no se cumplen los criterios mencionados, esta situación puede registrarse como «indeterminada», que no se considerará IVMi en la estadificación.

Varios estudios subclasificaron la IVMi según la distancia entre los vasos y el CHC, el número de canales vasculares comprometidos y/o el número de células cancerosas identificadas en el interior vascular, y pudieron demostrar la influencia de estos factores en el pronóstico para la supervivencia.^{59,88,89,90} Sin embargo, estos estudios no han sido validados por estudios prospectivos y/o grupos independientes; por consiguiente, la subclasificación de la IVMi no es un elemento obligatorio por el momento.

Colangiocarcinoma

La invasión vascular es un factor pronóstico importante en el CCI.⁹¹⁻⁹⁵ La invasión vascular macroscópica es un predictor robusto de la supervivencia: se ha comunicado una supervivencia de 0% a los 5 años en los pacientes que presentan invasión vascular macroscópica.^{91,92}

En el sistema de estadificación TNM, la invasión vascular es un componente del estadio pT.

 [Regresar](#)

Nota 12 – Invasión perineural (recomendado)

Razón/datos de respaldo

La invasión perineural tiene más importancia en el colangiocarcinoma intrahepático que en el carcinoma hepatocelular. Mavros et al.⁹⁵ realizaron una revisión sistemática de 57 estudios que incluyeron 4756 pacientes con CCI. El 29% de los pacientes presentaba signos de invasión perineural. En 7 de 12 estudios para los que había datos, se observó que la invasión perineural fue un indicador pronóstico relevante cuando en el análisis univariante, pero sin valor pronóstico independiente en el análisis multivariante.

La invasión perineural es especialmente común en el CC perihiliar y es un indicador pronóstico significativo de recidiva.⁹⁶ Cuando la invasión perineural se considera «indeterminada» con la tinción de hematoxilina y eosina, la inmunohistoquímica para S100 puede ser útil para su identificación.

 [Regresar](#)

Nota 13 – Respuesta al tratamiento neoadyuvante (recomendado)

Razón/datos de respaldo

Carcinoma hepatocelular

En los pacientes con CHC en el hígado cirrótico cada vez es más común la utilización de diversos tipos de tratamiento locorregional, como la ablación por radiofrecuencia y la quimioembolización transarterial. En algunos casos, se ha logrado reducir el estadio en tumores que no cumplen los criterios de aceptabilidad para un trasplante hepático.⁹⁷⁻⁹⁹ La respuesta al tratamiento se evalúa mediante estudios de imágenes y/o según la disminución del nivel de AFP.

La reducción del estadio o la necrosis total del tumor después del tratamiento se asoció a una mejor evolución tras la resección y trasplante hepáticos.¹⁰⁰⁻¹⁰³ No hay suficientes datos para determinar el valor de la cuantificación anatomopatológica de la necrosis tumoral tras la terapia locorregional. Aunque en algunos estudios se han empleado cifras del 50%¹⁰⁴ y del 90%¹⁰⁵ para la necrosis, los datos aún son insuficientes como para hacer recomendaciones concluyentes sobre un valor umbral de la extensión de necrosis que se correlacione con la evolución y resultados clínicos. Si bien no es un elemento obligatorio, la estimación de la extensión de la necrosis puede proporcionar información valiosa al equipo clínico para su correlación con el descenso del estadio tumoral observable por radiología.^{100,102}

No hay directrices concretas para la evaluación de la extensión de la necrosis, y en la mayoría de los estudios el análisis anatomopatológico no se realizó de manera sistemática. Cuando sea factible, se debe todo el tumor mediante microscopía. Para el muestreo selectivo, se ha recomendado obtener una sección transversal completa si el tumor es ≤ 2 cm, y añadir una sección por cada 1 cm en tumores más grandes.⁶³ A menudo es necesario obtener muestras de zonas que macroscópicamente parecen viables. La estimación de la extensión total de la necrosis debe basarse en una combinación de las observaciones macroscópicas y microscópicas. Debe informarse la extensión de la necrosis hasta en 5 de los nódulos tumorales más grandes.⁶³

Colangiocarcinoma

En los pacientes con colangiocarcinoma se ha utilizado quimiorradioterapia neoadyuvante. La presencia de necrosis tumoral completa se asocia con un pronóstico favorable en pacientes que luego recibieron un trasplante hepático por un colangiocarcinoma perihiliar.^{106,107} Sin embargo, no hay en la actualidad directrices precisas para la evaluación de la extensión de la necrosis ni de otras características que puedan indicar regresión tumoral en el colangiocarcinoma.

 [Regresar](#)

Nota 14 - Estado de los márgenes¹⁰⁸ (obligatorio)

Razón/datos de respaldo

Carcinoma hepatocelular

Un metaanálisis de 5 ensayos sobre el tratamiento del carcinoma hepatocelular no encontró diferencias en la recidiva ni en la supervivencia con un margen < 10 mm en comparación con un margen > 10 mm.¹⁰⁹ Una revisión retrospectiva de 14 series de casos (4197 pacientes con datos de supervivencia de 10 años) encontró que un margen > 10 mm era un factor pronóstico positivo significativo.¹¹⁰ Más recientemente, se comunicó para varias series de casos que los márgenes $< 0 > 1$ mm eran significativos, por análisis multivariante, incluidos CHC grandes > 10 cm,¹¹¹ y predictivos de la recurrencia en el margen.¹¹² La distancia en mm, hasta 10 mm, es un componente del nomograma de Singapur para la predicción de la ausencia de recidiva.¹¹³

Colangiocarcinoma intrahepático

Hay pocas publicaciones sobre el colangiocarcinoma en las que se mencione el estado de los márgenes como factor pronóstico según análisis multivariantes.¹¹⁴⁻¹¹⁶ Una revisión sistemática del CC intrahepático no incluyó el estado de los márgenes entre los factores pronósticos significativos.⁹⁵ No hay revisiones sistemáticas ni metaanálisis que aborden específicamente el colangiocarcinoma perihiliar.

Colangiocarcinoma perihiliar

El problema del compromiso microscópico de los márgenes se considera en detalle en el conjunto de datos del Colegio Real de Patólogos (RCPath) del Reino Unido¹¹⁷ sobre cáncer de páncreas, ampolla de Vater y colédoco (2010). Se describen en detalle la distinción entre margen de transección, margen de disección (circunferencial) y superficie peritoneal. La recomendación es que el compromiso de los márgenes de disección o de transección de <1 mm debe considerarse como margen positivo R1, mientras que el compromiso de la superficie peritoneal requiere observar células carcinomatosas en la superficie. Se citan datos que respaldan la relevancia pronóstica de este enfoque para el cáncer pancreático y de la vía biliar distal. Debido a la falta de evidencia publicada sobre el colangiocarcinoma perihiliar, y las similitudes entre el cáncer biliar y el cáncer ductal pancreático, es correcto usar el mismo criterio de definición de resección con R1, es decir, presencia de células cancerosas a <1 mm desde el margen de transección o disección. Utilizando este enfoque, existe una asociación entre el margen positivo y el pronóstico.¹¹⁸

Por lo tanto, el estado de los márgenes se considera un elemento obligatorio para los tres tipos de tumores en el conjunto de datos si el espacio sin tumor es menor de 10 mm. Al igual que en otras localizaciones, los márgenes deben evaluarse macroscópicamente, y se deben extraer bloques de tejido para la confirmación microscópica, considerándose que, además del margen parenquimatoso, hay márgenes hiliares/porta hepatitis, de la vena hepática y radiales. Por esta razón es importante pintar la superficie de la muestra antes de la disección, de manera que los márgenes puedan identificarse con la clave de referencia para la identificación de bloques y evaluarse microscópicamente. En general, los tumores con un margen <1 mm se consideran como resección R1, al igual que en otras localizaciones, aunque no exista actualmente evidencia específica para el CHC o el CC sobre el uso de este enfoque.

↑ Regresar

Nota 15 – Estado de los ganglios linfáticos (obligatorio)

Razón/datos de respaldo

Carcinoma hepatocelular

Debe tenerse en cuenta que no siempre las muestras resecadas de un carcinoma hepatocelular contendrán ganglios linfáticos. No se ha demostrado de manera concluyente la importancia pronóstica de las metástasis ganglionares locales en el carcinoma hepatocelular. El compromiso ganglionar linfático es común en la variante fibrolamelar del CHC.

Colangiocarcinoma

El patrón de diseminación metastásica ganglionar del colangiocarcinoma intrahepático está en parte determinado por la localización del tumor. En los tumores localizados en el lóbulo hepático derecho, los ganglios linfáticos regionales comprenden los grupos hiliares, periduodenales y peripancreáticos. En los tumores del lado izquierdo, los ganglios linfáticos regionales comprenden los hiliares y los gastrohepáticos. La diseminación a los ganglios linfáticos celíacos y/o periaórticos y de la vena cava se considera metástasis a distancia.

Se ha determinado que las metástasis ganglionares linfáticas en el colangiocarcinoma intrahepático y perihiliar son un factor de predicción importante del pronóstico.^{27,95} Como se mencionó, en el TNM8 se ha

añadido la categoría pN2 para el CC perihiliar en el que hay cuatro o más metástasis en los ganglios linfáticos.

 [Regresar](#)

Nota 16 - Patología coexistente (obligatorio)

Razón/datos de respaldo

Carcinoma hepatocelular

El pronóstico tras la resección del CHC depende en gran medida de la presencia y la gravedad de una enfermedad hepática crónica subyacente, valorada con sistemas de puntuación clínica. La enfermedad hepática subyacente puede influir en el manejo posoperatorio de los pacientes con CHC o CCI. La gravedad de la hepatopatía crónica de base es más importante que su etiología, que puede o no ser conocida por el anatomopatólogo. Es importante evaluar la enfermedad no neoplásica del hígado lo más lejos posible de la masa tumoral principal para evitar que los efectos peritumorales incidan como factor de confusión. El grado de actividad de una esteatohepatitis o la hepatitis crónica, por ejemplo, pueden influir en la evolución, y el estadio de la enfermedad (es decir, grado de fibrosis) tiene implicancia pronóstica en los casos de resección, a diferencia de los casos de explante.^{43,119} Recomendamos registrar por separado el tipo de enfermedad y el grado de fibrosis; para lo segundo, cualquiera de los tres principales sistemas de uso generalizado para la evaluación semicuantitativa es adecuado, si bien reconocemos que el sistema Kleiner fue desarrollado para trastornos esteatósicos, mientras que los sistemas METAVIR, Ishak y Batts-Ludwig fueron diseñados para casos con hepatitis crónica (viral).

La presencia de lesiones displásicas o de otras lesiones premalignas en las piezas de resección hepática, en el caso del carcinoma hepatocelular, puede ser valiosa para evaluar el riesgo de aparición de segundos tumores hepáticos primarios en el hígado restante. Los nódulos displásicos generalmente se dividen en lesiones de grado bajo y grado alto.¹²⁰ El uso de inmunohistoquímica para glicoproteína 70 (HSP70) y glutamina sintetasa puede ayudar a detectar el carcinoma hepatocelular temprano en este contexto.¹²¹

Colangiocarcinoma

Hay una asociación entre el CC intrahepático y la cirrosis de diversas etiologías, entre ellas la hepatitis viral crónica,¹²² y esto está cobrando importancia en relación con las características del CC intrahepático. Para la displasia que compromete los conductos biliares interlobulillares, recomendamos el uso de la clasificación BillIN descrita en las directrices de la 4.ª edición de la OMS, en la que BillIN 3 es equivalente a displasia de grado alto.

 [Regresar](#)

Nota 17 - Estudios auxiliares (recomendado)

Razón/datos de respaldo

El registro de otros estudios que se hayan realizado en el tejido de resección de colangiocarcinomas o carcinomas hepatocelulares se considera una buena práctica. Esto comprende los análisis molecular y de inmunohistoquímica. Hay indicios de que los marcadores de inmunorreactividad de pluripotencialidad o «stemness» (por ejemplo, K19, Epcam, etc.) en el carcinoma hepatocelular en >5% de las células puede implicar un pronóstico menos favorable,¹²³ pero su aplicación en la práctica es aún limitada.¹²⁴⁻¹²⁶

 [Regresar](#)

Referencias

- 1 Nakanuma Y, Sato Y, Harada K, Sasaki M, Xu J and Ikeda H (2010). Pathological classification of intrahepatic cholangiocarcinoma based on a new concept. *World J Hepatol* 2(12):419-427.
- 2 Hoogewoud HM (1993). *Hepatocellular carcinoma and liver metastases: diagnosis and treatment* Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo.
- 3 RCP (Royal College of Pathologists) (2012). Dataset for histopathology reporting of liver resection specimens (including gall bladder) and liver biopsies for primary and metastatic carcinoma (2nd edition). Available from: <https://www.rcpath.org/profession/publications/cancer-datasets.html>. Accessed 18th Sept 2017.
- 4 Brierley JD, Gospodarowicz MK and Wittekind C (eds) (2016). *UICC TNM Classification of Malignant Tumours, 8th Edition*, Wiley-Blackwell.
- 5 Amin MB, Edge SB and Greene FL et al (eds) (2017). *AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed.*, Springer, New York.
- 6 Plessier A, Codes L, Consigny Y, Sommacale D, Dondero F, Cortes A, Degos F, Brillet PY, Vilgrain V, Paradis V, Belghiti J and Durand F (2004). Underestimation of the influence of satellite nodules as a risk factor for post-transplantation recurrence in patients with small hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 10(2 Suppl 1):S86-90.
- 7 Liver Cancer Study Group of Japan (1997). *Classification of Primary Liver Cancer*. Kanehara & Co, Ltd, Tokyo.
- 8 Ikeda K, Seki T, Umehara H, Inokuchi R, Tamai T, Sakaida N, Uemura Y, Kamiyama Y and Okazaki K (2007). Clinicopathologic study of small hepatocellular carcinoma with microscopic satellite nodules to determine the extent of tumor ablation by local therapy. *Int J Oncol* 31(3):485-491.
- 9 Okusaka T, Okada S, Ueno H, Ikeda M, Shimada K, Yamamoto J, Kosuge T, Yamasaki S, Fukushima N and Sakamoto M (2002). Satellite lesions in patients with small hepatocellular carcinoma with reference to clinicopathologic features. *Cancer* 95(9):1931-1937.
- 10 Mazzaferro V, Battiston C, Perrone S, Pulvirenti A, Regalia E, Romito R, Sarli D, Schiavo M, Garbagnati F, Marchiano A, Spreafico C, Camerini T, Mariani L, Miceli R and Andreola S (2004). Radiofrequency ablation of small hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients awaiting liver transplantation: a prospective study. *Ann Surg* 240(5):900-909.
- 11 Roayaie S, Blume IN, Thung SN, Guido M, Fiel MI, Hiotis S, Labow DM, Llovet JM and Schwartz ME (2009). A system of classifying microvascular invasion to predict outcome after resection in patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 137(3):850-855.
- 12 Maeda T, Takenaka K, Taguchi K, Kajiyama K, Shirabe K, Shimada M, Honda H and Sugimachi K (2000). Small hepatocellular carcinoma with minute satellite nodules. *Hepatogastroenterology* 47(34):1063-1066.
- 13 Chiche L, Menahem B, Bazille C, Bouvier V, Plard L, Saguet V, Alves A and Salame E (2013). Recurrence of hepatocellular carcinoma in noncirrhotic liver after hepatectomy. *World J Surg* 37(10):2410-2418.
- 14 Lai EC and Lau WY (2006). Spontaneous rupture of hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Arch Surg* 141(2):191-198.

- 15 European Association For The Study Of The Liver¹ and European Organisation For Research And Treatment Of Cancer (2012). EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 56(4):908-943.
- 16 Bruix J, Reig M and Sherman M (2016). Evidence-Based Diagnosis, Staging, and Treatment of Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology* 150(4):835-853.
- 17 Poon RT, Fan ST, Lo CM, Liu CL and Wong J (2002). Long-term survival and pattern of recurrence after resection of small hepatocellular carcinoma in patients with preserved liver function: implications for a strategy of salvage transplantation. *Ann Surg* 235(3):373-382.
- 18 Yamamoto J, Kosuge T, Takayama T, Shimada K, Yamasaki S, Ozaki H, Yamaguchi N and Makuuchi M (1996). Recurrence of hepatocellular carcinoma after surgery. *Br J Surg* 83(9):1219-1222.
- 19 Llovet JM, Fuster J and Bruix J (1999). Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. *Hepatology* 30(6):1434-1440.
- 20 Arii S, Yamaoka Y, Futagawa S, Inoue K, Kobayashi K, Kojiro M, Makuuchi M, Nakamura Y, Okita K and Yamada R (2000). Results of surgical and nonsurgical treatment for small-sized hepatocellular carcinomas: a retrospective and nationwide survey in Japan. The Liver Cancer Study Group of Japan. *Hepatology* 32(6):1224-1229.
- 21 Yoshizumi T, Ikegami T, Yoshiya S, Motomura T, Mano Y, Muto J, Ikeda T, Soejima Y, Shirabe K and Maehara Y (2013). Impact of tumor size, number of tumors and neutrophil-to-lymphocyte ratio in liver transplantation for recurrent hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 43(7):709-716.
- 22 Kim BK, Han KH, Park YN, Park MS, Kim KS, Choi JS, Moon BS, Chon CY, Moon YM and Ahn SH (2008). Prediction of microvascular invasion before curative resection of hepatocellular carcinoma. *J Surg Oncol* 97(3):246-252.
- 23 Ishizawa T, Hasegawa K, Aoki T, Takahashi M, Inoue Y, Sano K, Imamura H, Sugawara Y, Kokudo N and Makuuchi M (2008). Neither multiple tumors nor portal hypertension are surgical contraindications for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 134(7):1908-1916.
- 24 Spolverato G, Kim Y, Alexandrescu S, Popescu I, Marques HP, Aldrighetti L, Clark Gamblin T, Miura J, Maithel SK, Squires MH, Pulitano C, Sandroussi C, Mentha G, Bauer TW, Newhook T, Shen F, Poultsides GA, Wallis Marsh J and Pawlik TM (2015). Is Hepatic Resection for Large or Multifocal Intrahepatic Cholangiocarcinoma Justified? Results from a Multi-Institutional Collaboration. *Ann Surg Oncol* 22(7):2218-2225.
- 25 Hyder O, Marques H, Pulitano C, Marsh JW, Alexandrescu S, Bauer TW, Gamblin TC, Sotiropoulos GC, Paul A, Barroso E, Clary BM, Aldrighetti L, Ferrone CR, Zhu AX, Popescu I, Gigot JF, Mentha G, Feng S and Pawlik TM (2014). A nomogram to predict long-term survival after resection for intrahepatic cholangiocarcinoma: an Eastern and Western experience. *JAMA Surg* 149(5):432-438.
- 26 Hyder O, Hatzaras I, Sotiropoulos GC, Paul A, Alexandrescu S, Marques H, Pulitano C, Barroso E, Clary BM, Aldrighetti L, Ferrone CR, Zhu AX, Bauer TW, Walters DM, Groeschl R, Gamblin TC, Marsh JW, Nguyen KT, Turley R, Popescu I, Hubert C, Meyer S, Choti MA, Gigot JF, Mentha G and Pawlik TM (2013). Recurrence after operative management of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Surgery* 153(6):811-818.
- 27 Ohtsuka M, Ito H, Kimura F, Shimizu H, Togawa A, Yoshidome H and Miyazaki M (2002). Results of surgical treatment for intrahepatic cholangiocarcinoma and clinicopathological factors influencing

survival. *Br J Surg* 89(12):1525-1531.

- 28 Sano T, Shimada K, Sakamoto Y, Ojima H, Esaki M and Kosuge T (2008). Prognosis of perihilar cholangiocarcinoma: hilar bile duct cancer versus intrahepatic cholangiocarcinoma involving the hepatic hilus. *Ann Surg Oncol* 15(2):590-599.
- 29 Nuzzo G, Giuliani F, Ardito F, De Rose AM, Vellone M, Clemente G, Chiarla C and Giovannini I (2010). Intrahepatic cholangiocarcinoma: prognostic factors after liver resection. *Updates Surg* 62(1):11-19.
- 30 Schiffman SC, Nowacki MR, Spencer L, McMasters KM, Scoggins CR and Martin RC (2014). Molecular factors associated with recurrence and survival following hepatectomy in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma: a guide to adjuvant clinical trials. *J Surg Oncol* 109(2):98-103.
- 31 Roayaie S, Guarrera JV, Ye MQ, Thung SN, Emre S, Fishbein TM, Guy SR, Sheiner PA, Miller CM and Schwartz ME (1998). Aggressive surgical treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma: predictors of outcomes. *J Am Coll Surg* 187(4):365-372.
- 32 Dabbs DJ, Geisinger KR, Ruggiero F, Raab SS, Nalesnik M and Silverman JF (2004). Recommendations for the reporting of tissues removed as part of the surgical treatment of malignant liver tumors. *Hum Pathol* 35(11):1315-1323.
- 33 Vauthey JN, Lauwers GY, Esnaola NF, Do KA, Belghiti J, Mirza N, Curley SA, Ellis LM, Regimbeau JM, Rashid A, Cleary KR and Nagorney DM (2002). Simplified staging for hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 20(6):1527-1536.
- 34 Poon RT and Fan ST (2003). Evaluation of the new AJCC/UICC staging system for hepatocellular carcinoma after hepatic resection in Chinese patients. *Surg Oncol Clin N Am* 12(1):35-50, viii.
- 35 The Liver Cancer Study Group of Japan (1994). Predictive factors for long term prognosis after partial hepatectomy for patients with hepatocellular carcinoma in Japan. The Liver Cancer Study Group of Japan. *Cancer* 74(10):2772-2780.
- 36 Lencioni R, Bartolozzi C, Caramella D, Paolicchi A, Carrai M, Maltinti G, Capria A, Tafi A, Conte PF and Bevilacqua G (1995). Treatment of small hepatocellular carcinoma with percutaneous ethanol injection. Analysis of prognostic factors in 105 Western patients. *Cancer* 76(10):1737-1746.
- 37 Tateishi R, Yoshida H, Shiina S, Imamura H, Hasegawa K, Teratani T, Obi S, Sato S, Koike Y, Fujishima T, Makuuchi M and Omata M (2005). Proposal of a new prognostic model for hepatocellular carcinoma: an analysis of 403 patients. *Gut* 54(3):419-425.
- 38 Han JH, Kim DG, Na GH, Kim EY, Lee SH, Hong TH and You YK (2014). Evaluation of prognostic factors on recurrence after curative resections for hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 20(45):17132-17140.
- 39 Goh BK, Chow PK, Teo JY, Wong JS, Chan CY, Cheow PC, Chung AY and Ooi LL (2014). Number of nodules, Child-Pugh status, margin positivity, and microvascular invasion, but not tumor size, are prognostic factors of survival after liver resection for multifocal hepatocellular carcinoma. *J Gastrointest Surg* 18(8):1477-1485.
- 40 Kluger MD, Salceda JA, Laurent A, Tayar C, Duvoux C, Decaens T, Luciani A, Van Nhieu JT, Azoulay D and Cherqui D (2015). Liver Resection For Hepatocellular Carcinoma in 313 Western Patients: Tumor Biology and Underlying Liver Rather than Tumor Size Drive Prognosis. *J Hepatol* 62(5):1131-1140.

- 41 Sapisochin G, Rodriguez de Lope C, Gastaca M, Ortiz de Urbina J, Suarez MA, Santoyo J, Castroagudin JF, Varo E, Lopez-Andujar R, Palacios F, Sanchez Antolin G, Perez B, Guiberteau A, Blanco G, Gonzalez-Dieguez ML, Rodriguez M, Varona MA, Barrera MA, Fundora Y, Ferron JA, Ramos E, Fabregat J, Ciria R, Rufian S, Otero A, Vazquez MA, Pons JA, Parrilla P, Zozaya G, Herrero JJ, Charco R and Bruix J (2014). "Very early" intrahepatic cholangiocarcinoma in cirrhotic patients: should liver transplantation be reconsidered in these patients? *Am J Transplant* 14(3):660-667.
- 42 Royal College of Pathologists UK (2017). *Cancer datasets and tissue pathways*. Available from: <https://www.rcpath.org/profession/publications/cancer-datasets.html>. (Accessed 19th Dec 2017).
- 43 Quaglia A, Bhattachariya S and Dhillon AP (2001). Limitations of the histopathological diagnosis and prognostic assessment of hepatocellular carcinoma. *Histopathology* 38:167-174.
- 44 Daniele B and Perrone F (2005). Staging for liver cancer. *Clin Liver Dis* 9:213-223.
- 45 Henderson JM, Sherman M, Tavill A, Abecassis M, Chejfec G and Gramlich T (2004). A common staging system for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 39:550-552.
- 46 Jonas S, Bechstein WO, Steinmuller T, Herrmann M, Radke C and Berg T et al (2001). Vascular invasion and histopathologic grading determine outcome after liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Hepatology* 33:1080-1086.
- 47 International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia (2009). Pathologic diagnosis of early hepatocellular carcinoma: a report of the international consensus group for hepatocellular neoplasia. *Hepatology* 49(2):658-664.
- 48 Njei B, Konjeti VR and Ditah I (2014). Prognosis of Patients With Fibrolamellar Hepatocellular Carcinoma Versus Conventional Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastrointest Cancer Res* 7(2):49-54.
- 49 Mayo SC, Mavros MN, Nathan H, Cosgrove D, Herman JM, Kamel I, Anders RA and Pawlik TM (2014). Treatment and prognosis of patients with fibrolamellar hepatocellular carcinoma: a national perspective. *J Am Coll Surg* 218(2):196-205.
- 50 Razumilava N and Gores GJ (2014). Cholangiocarcinoma. *Lancet* 383(9935):2168-2179.
- 51 WHO (World Health Organization) (2010). *Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System (4th edition)*. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH and Theise ND. IARC Press, Lyon.
- 52 Komuta M, Govaere O, Vandecaveye V, Akiba J, Van Steenberghe W, Verslype C, Laleman W, Pirenne J, Aerts R, Yano H, Nevens F, Topal B and Roskams T (2012). Histological diversity in cholangiocellular carcinoma reflects the different cholangiocyte phenotypes. *Hepatology* 55(6):1876-1888.
- 53 Zen Y, Fujii T, Itatsu K, Nakamura K, Minato H, Kasashima S, Kurumaya H, Katayanagi K, Kawashima A, Masuda S, Niwa H, Mitsui T, Asada Y, Miura S, Ohta T and Nakanuma Y (2006). Biliary papillary tumors share pathological features with intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Hepatology* 44(5):1333-1343.
- 54 Liver Cancer Study Group of Japan (2003). *General rules for the clinical and pathological study of primary liver cancer*. Kanehara & Co., Ltd., Tokyo, Japan.
- 55 Kojiro M and Nakashima O (1999). Histopathologic evaluation of hepatocellular carcinoma with special reference to small early stage tumors. *Semin Liver Dis* 19(3):287-296.

- 56 Takayama T, Makuuchi M, Hirohashi S, Sakamoto M, Yamamoto J, Shimada K, Kosuge T, Okada S, Takayasu K and Yamasaki S (1998). Early hepatocellular carcinoma as an entity with a high rate of surgical cure. *Hepatology* 28(5):1241-1246.
- 57 Hui AM, Takayama T, Sano K, Kubota K, Akahane M, Ohtomo K and Makuuchi M (2000). Predictive value of gross classification of hepatocellular carcinoma on recurrence and survival after hepatectomy. *J Hepatol* 33(6):975-979.
- 58 Choi GH, Han DH, Kim DH, Choi SB, Kang CM, Kim KS, Choi JS, Park YN, Park JY, Kim do Y, Han KH, Chon CY and Lee WJ (2009). Outcome after curative resection for a huge (≥ 10 cm) hepatocellular carcinoma and prognostic significance of gross tumor classification. *Am J Surg* 198(5):693-701.
- 59 Guglielmi A, Ruzzenente A, Campagnaro T, Pachera S, Valdegamberi A, Nicoli P, Cappellani A, Malfermoni G and Iacono C (2009). Intrahepatic cholangiocarcinoma: prognostic factors after surgical resection. *World J Surg* 33(6):1247-1254.
- 60 Shimada K, Sano T, Sakamoto Y, Esaki M, Kosuge T and Ojima H (2007). Surgical outcomes of the mass-forming plus periductal infiltrating types of intrahepatic cholangiocarcinoma: a comparative study with the typical mass-forming type of intrahepatic cholangiocarcinoma. *World J Surg* 31(10):2016-2022.
- 61 Lauwers GY, Terris B, Balis UJ, Batts KP, Regimbeau JM, Chang Y, Graeme-Cook F, Yamabe H, Ikai I, Cleary KR, Fujita S, Flejou JF, Zukerberg LR, Nagorney DM, Belghiti J, Yamaoka Y and Vauthey JN (2002). Prognostic histologic indicators of curatively resected hepatocellular carcinomas: a multi-institutional analysis of 425 patients with definition of a histologic prognostic index. *Am J Surg Pathol* 26(1):25-34.
- 62 John AR, Khan S, Mirza DF, Mayer AD, Buckels JA and Bramhall SR (2006). Multivariate and univariate analysis of prognostic factors following resection in HCC: the Birmingham experience. *Dig Surg* 23(1-2):103-109.
- 63 Pomfret EA, Washburn K, Wald C, Nalesnik MA, Douglas D, Russo M, Roberts J, Reich DJ, Schwartz ME, Miele L, Lee FT, Florman S, Yao F, Harper A, Edwards E, Freeman R and Lake J (2010). Report of a national conference on liver allocation in patients with hepatocellular carcinoma in the United States. *Liver Transpl* 16(3):262-278.
- 64 Edmondson HA and Steiner PE (1954). Primary carcinoma of the liver: a study of 100 cases among 48,900 necropsies. *Cancer* 7:462-503.
- 65 Goodman ZD, Terracciano LM and Wee A (2012). Tumours and tumour-like lesions of the liver. In: . In: *MacSween's Pathology of the Liver (6th edition)*, Burt AD, Portmann BC and Ferrell LD (eds), Churchill Livingstone Elsevier, 761-852.
- 66 Fujii K, Nagino M, Kamiya J, Uesaka K, Sano T, Yuasa N, Oda K and Nimura Y (2004). Complete resection of hepatocellular carcinoma with direct invasion to the stomach remnant. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 11(6):441-444.
- 67 Zhou YM, Sui CJ, Li B, Xu F, Kan T and Yang JM (2012). Results of en bloc resection for hepatocellular carcinoma extending to adjacent organs. *Can J Surg* 55(4):222-226.
- 68 Poon RT, Fan ST, Ng IO and Wong J (2003). Prognosis after hepatic resection for stage IVA hepatocellular carcinoma: a need for reclassification. *Ann Surg* 237(3):376-383.

- 69 Tung WY, Chau GY, Loong CC, Wu JC, Tsay SH, King KL, Huang SM, Chiu JH, Wu CW and Lui WY (1996). Surgical resection of primary hepatocellular carcinoma extending to adjacent organ(s). *Eur J Surg Oncol* 22(5):516-520.
- 70 Jeng KS, Chen BF and Lin HJ (1994). En bloc resection for extensive hepatocellular carcinoma: is it advisable? *World J Surg* 18(6):834-839.
- 71 Wu CC, Ho WL and Liu TJ (1994). Hepatocellular carcinoma with adjacent organ extension: the enhancement of preoperative transcatheter arterial embolization and the results of surgical resection. *Surg Today* 24(10):882-888.
- 72 Lau WY, Leung KL, Leung TW, Liew CT, Chan M and Li AK (1995). Resection of hepatocellular carcinoma with diaphragmatic invasion. *Br J Surg* 82(2):264-266.
- 73 Bridgewater J, Galle PR, Khan SA, Llovet JM, Park JW, Patel T, Pawlik TM and Gores GJ (2014). Guidelines for the diagnosis and management of intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol* 60(6):1268-1289.
- 74 Okada S, Shimada K, Yamamoto J, Takayama T, Kosuge T, Yamasaki S, Sakamoto M and Hirohashi S (1994). Predictive factors for postoperative recurrence of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 106(6):1618-1624.
- 75 Imamura H, Matsuyama Y, Tanaka E, Ohkubo T, Hasegawa K, Miyagawa S, Sugawara Y, Minagawa M, Takayama T, Kawasaki S and Makuuchi M (2003). Risk factors contributing to early and late phase intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *J Hepatol* 38(2):200-207.
- 76 Portolani N, Coniglio A, Ghidoni S, Giovanelli M, Benetti A, Tiberio GA and Giulini SM (2006). Early and late recurrence after liver resection for hepatocellular carcinoma: prognostic and therapeutic implications. *Ann Surg* 243(2):229-235.
- 77 Sumie S, Kuromatsu R, Okuda K, Ando E, Takata A, Fukushima N, Watanabe Y, Kojiro M and Sata M (2008). Microvascular invasion in patients with hepatocellular carcinoma and its predictable clinicopathological factors. *Ann Surg Oncol* 15(5):1375-1382.
- 78 Wang CC, Iyer SG, Low JK, Lin CY, Wang SH, Lu SN and Chen CL (2009). Perioperative factors affecting long-term outcomes of 473 consecutive patients undergoing hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol* 16(7):1832-1842.
- 79 Lim KC, Chow PK, Allen JC, Chia GS, Lim M, Cheow PC, Chung AY, Ooi LL and Tan SB (2011). Microvascular invasion is a better predictor of tumor recurrence and overall survival following surgical resection for hepatocellular carcinoma compared to the Milan criteria. *Ann Surg* 254(1):108-113.
- 80 Duffy JP, Vardanian A, Benjamin E, Watson M, Farmer DG, Ghobrial RM, Lipshutz G, Yersiz H, Lu DS, Lassman C, Tong MJ, Hiatt JR and Busuttil RW (2007). Liver transplantation criteria for hepatocellular carcinoma should be expanded: a 22-year experience with 467 patients at UCLA. *Ann Surg* 246(3):502-509; discussion 509-511.
- 81 Parfitt JR, Marotta P, Alghamdi M, Wall W, Khakhar A, Suskin NG, Quan D, McAllister V, Ghent C, Levstik M, McLean C, Chakrabarti S, Garcia B and Driman DK (2007). Recurrent hepatocellular carcinoma after transplantation: use of a pathological score on explanted livers to predict recurrence. *Liver Transpl* 13(4):543-551.

- 82 Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, Bhoori S, Schiavo M, Mariani L, Camerini T, Roayaie S, Schwartz ME, Grazi GL, Adam R, Neuhaus P, Salizzoni M, Bruix J, Forner A, De Carlis L, Cillo U, Burroughs AK, Troisi R, Rossi M, Gerunda GE, Lerut J, Belghiti J, Boin I, Gugenheim J, Rochling F, Van Hoek B and Majno P (2009). Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol* 10(1):35-43.
- 83 D'Amico F, Schwartz M, Vitale A, Tabrizian P, Roayaie S, Thung S, Guido M, del Rio Martin J, Schiano T and Cillo U (2009). Predicting recurrence after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma exceeding the up-to-seven criteria. *Liver Transpl* 15(10):1278-1287.
- 84 Bhangui P, Vibert E, Majno P, Salloum C, Andreani P, Zocrato J, Ichai P, Saliba F, Adam R, Castaing D and Azoulay D (2011). Intention-to-treat analysis of liver transplantation for hepatocellular carcinoma: living versus deceased donor transplantation. *Hepatology* 53(5):1570-1579.
- 85 Hsieh CH, Wei CK, Yin WY, Chang CM, Tsai SJ, Wang LY, Chiou WY, Lee MS, Lin HY and Hung SK (2015). Vascular invasion affects survival in early hepatocellular carcinoma. *Mol Clin Oncol* 3(1):252-256.
- 86 Rodriguez-Peralvarez M, Luong TV, Andreana L, Meyer T, Dhillon AP and Burroughs AK (2013). A systematic review of microvascular invasion in hepatocellular carcinoma: diagnostic and prognostic variability. *Ann Surg Oncol* 20(1):325-339.
- 87 Fan L, Mac MT, Frishberg DP, Fan X, Dhall D, Balzer BL, Geller SA and Wang HL (2010). Interobserver and intraobserver variability in evaluating vascular invasion in hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 25(9):1556-1561.
- 88 Fujita N, Aishima S, Iguchi T, Mano Y, Taketomi A, Shirabe K, Honda H, Tsuneyoshi M and Oda Y (2011). Histologic classification of microscopic portal venous invasion to predict prognosis in hepatocellular carcinoma. *Hum Pathol* 42(10):1531-1538.
- 89 Sumie S, Nakashima O, Okuda K, Kuromatsu R, Kawaguchi A, Nakano M, Satani M, Yamada S, Okamura S, Hori M, Kakuma T, Torimura T and Sata M (2014). The significance of classifying microvascular invasion in patients with hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol* 21(3):1002-1009.
- 90 Iguchi T, Shirabe K, Aishima S, Wang H, Fujita N, Ninomiya M, Yamashita YI, Ikegami T, Uchiyama H, Yoshizumi T, Oda Y and Maehara Y (2015). New Pathologic Stratification of Microvascular Invasion in Hepatocellular Carcinoma: Predicting Prognosis After Living-Donor Liver Transplantation. *Transplantation* 99(6):1236-1242.
- 91 Suzuki S, Sakaguchi T, Yokoi Y, Okamoto K, Kurachi K, Tsuchiya Y, Okumura T, Konno H, Baba S and Nakamura S (2002). Clinicopathological prognostic factors and impact of surgical treatment of mass-forming intrahepatic cholangiocarcinoma. *World J Surg* 26(6):687-693.
- 92 Fisher SB, Patel SH, Kooby DA, Weber S, Bloomston M, Cho C, Hatzaras I, Schmidt C, Winslow E, Staley CA, 3rd and Maithel SK (2012). Lymphovascular and perineural invasion as selection criteria for adjuvant therapy in intrahepatic cholangiocarcinoma: a multi-institution analysis. *HPB (Oxford)* 14(8):514-522.
- 93 Wang Y, Li J, Xia Y, Gong R, Wang K, Yan Z, Wan X, Liu G, Wu D, Shi L, Lau W, Wu M and Shen F (2013). Prognostic nomogram for intrahepatic cholangiocarcinoma after partial hepatectomy. *J Clin Oncol* 31(9):1188-1195.

- 94 Li T, Qin LX, Zhou J, Sun HC, Qiu SJ, Ye QH, Wang L, Tang ZY and Fan J (2014). Staging, prognostic factors and adjuvant therapy of intrahepatic cholangiocarcinoma after curative resection. *Liver Int* 34(6):953-960.
- 95 Mavros MN, Economopoulos KP, Alexiou VG and Pawlik TM (2014). Treatment and Prognosis for Patients With Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Surg* 149(6):565-574.
- 96 Ismael HN, Loyer E, Kaur H, Conrad C, Vauthey JN and Aloia T (2016). Evaluating the Clinical Applicability of the European Staging System for Perihilar Cholangiocarcinoma. *J Gastrointest Surg* 20(4):741-747.
- 97 Poon RT, Fan ST, Tsang FH and Wong J (2002). Locoregional therapies for hepatocellular carcinoma: a critical review from the surgeon's perspective. *Ann Surg* 235(4):466-486.
- 98 Yao FY, Kinkhabwala M, LaBerge JM, Bass NM, Brown R, Jr., Kerlan R, Venook A, Ascher NL, Emond JC and Roberts JP (2005). The impact of pre-operative loco-regional therapy on outcome after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Am J Transplant* 5(4 Pt 1):795-804.
- 99 Graziadei IW, Sandmueller H, Waldenberger P, Koenigsrainer A, Nachbaur K, Jaschke W, Margreiter R and Vogel W (2003). Chemoembolization followed by liver transplantation for hepatocellular carcinoma impedes tumor progression while on the waiting list and leads to excellent outcome. *Liver Transpl* 9(6):557-563.
- 100 Yao FY, Bass NM, Nikolai B, Davern TJ, Kerlan R, Wu V, Ascher NL and Roberts JP (2002). Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: analysis of survival according to the intention-to-treat principle and dropout from the waiting list. *Liver Transpl* 8(10):873-883.
- 101 Majno PE, Adam R and Bismuth H et al (1997). Influence of preoperative transarterial lipiodol chemoembolization on resection and transplantation for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Ann Surg*. 226(6):688-703.
- 102 Yao FY, Kerlan RK, Jr., Hirose R, Davern TJ, 3rd, Bass NM, Feng S, Peters M, Terrault N, Freise CE, Ascher NL and Roberts JP (2008). Excellent outcome following down-staging of hepatocellular carcinoma prior to liver transplantation: an intention-to-treat analysis. *Hepatology* 48(3):819-827.
- 103 Morisco F, Stigliano R, Godfrey A, Leandro G, Patch D, Davidson B, Rolles K, Dhillon A, Dhillon AP, Quaglia A and Burroughs AK (2008). Efficacy of loco-regional ablation therapy of HCC in a population of liver transplanted patients. *Dig Dis Sci* 53(4):1131-1137.
- 104 Graziadei IW, Zoller HM, Schloegl A, Nachbaur K, Pfeiffer KP, Mark W, Mikuz G, Pratschke J, Margreiter R and Vogel W (2012). Early viral load and recipient interleukin-28B rs12979860 genotype are predictors of the progression of hepatitis C after liver transplantation. *Liver Transpl* 18(6):671-679.
- 105 Cotoi CG, Khorsandi SE, Plesea IE and Quaglia A (2012). Histological aspects of post-TACE hepatocellular carcinoma. *Rom J Morphol Embryol* 53(3 Suppl):677-682.
- 106 Heimbach JK, Gores GJ, Haddock MG, Alberts SR, Pedersen R, Kremers W, Nyberg SL, Ishitani MB and Rosen CB (2006). Predictors of disease recurrence following neoadjuvant chemoradiotherapy and liver transplantation for unresectable perihilar cholangiocarcinoma. *Transplantation* 82(12):1703-1707.

- 107 Darwish Murad S, Kim WR, Therneau T, Gores GJ, Rosen CB, Martenson JA, Alberts SR and Heimbach JK (2012). Predictors of pretransplant dropout and posttransplant recurrence in patients with perihilar cholangiocarcinoma. *Hepatology* 56(3):972-981.
- 108 Wittekind C (ed) (2012). *TNM Supplement : A Commentary on Uniform Use*, The Union for International Cancer Control (UICC), Wiley-Blackwell.
- 109 Tang YH, Wen TF and Chen X (2012). Resection margin in hepatectomy for hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Hepatogastroenterology* 59(117):1393-1397.
- 110 Gluer AM, Cocco N, Laurence JM, Johnston ES, Hollands MJ, Pleass HC, Richardson AJ and Lam VW (2012). Systematic review of actual 10-year survival following resection for hepatocellular carcinoma. *HPB (Oxford)* 14(5):285-290.
- 111 Chen JH, Wei CK, Lee CH, Chang CM, Hsu TW and Yin WY (2015). The safety and adequacy of resection on hepatocellular carcinoma larger than 10 cm: A retrospective study over 10 years. *Ann Med Surg (Lond)* 4(2):193-199.
- 112 Kumar AM, Fredman ET, Coppa C, El-Gazzaz G, Aucejo FN and Abdel-Wahab M (2015). Patterns of cancer recurrence in localized resected hepatocellular carcinoma. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 14(3):269-275.
- 113 Ang SF, Ng ES, Li H, Ong YH, Choo SP, Ngeow J, Toh HC, Lim KH, Yap HY, Tan CK, Ooi LL, Cheow PC, Chung AY, Chow PK, Foo KF and Tan MH (2015). The Singapore Liver Cancer Recurrence (SLICER) Score for relapse prediction in patients with surgically resected hepatocellular carcinoma. *PLoS ONE* 10(4):e0118658.
- 114 Wang Y, Duan B, Yan L, Shen C, Wu B, Luo J, Shen F and Zhao G (2016). Long-term outcome after surgical resection for cholangiocarcinoma and prognostic index value. *Surgeon* 14(1):38-43.
- 115 Spolverato G, Yakoob MY, Kim Y, Alexandrescu S, Marques HP, Lamelas J, Aldrighetti L, Gamblin TC, Maithel SK, Pulitano C, Bauer TW, Shen F, Poultides GA, Marsh JW and Pawlik TM (2015). The Impact of Surgical Margin Status on Long-Term Outcome After Resection for Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 22(12):4020-4028.
- 116 Dumitrascu T, Chirita D, Ionescu M and Popescu I (2013). Resection for hilar cholangiocarcinoma: analysis of prognostic factors and the impact of systemic inflammation on long-term outcome. *J Gastrointest Surg* 17(5):913-924.
- 117 Royal College of Pathologists UK (2015). *Guidance on writing tissue pathways*. Available at: <https://www.rcpath.org/resourceLibrary/guidance-on-writing-tissue-pathways.html>. (Accessed 15th Dec 15).
- 118 Groot Koerkamp B, Wiggers JK, Allen PJ, Besselink MG, Blumgart LH, Busch OR, Coelen RJ, D'Angelica MI, DeMatteo RP, Gouma DJ, Kingham TP, Jarnagin WR and van Gulik TM (2015). Recurrence Rate and Pattern of Perihilar Cholangiocarcinoma after Curative Intent Resection. *J Am Coll Surg* 221(6):1041-1049.
- 119 Bilimoria MM, Lauwers GY, Doherty DA, Nagorney DM, Belghiti J, Do KA, Regimbeau JM, Ellis LM, Curley SA, Ikai I, Yamaoka Y and Vauthey JN (2001). Underlying liver disease, not tumor factors, predicts long-term survival after resection of hepatocellular carcinoma. *Arch Surg* 136(5):528-535.
- 120 Wanless IR (2007). International consensus on histologic diagnosis of early hepatocellular neoplasia. *Hepatol Res* 37 Suppl 2:S139-141.

- 121 Di Tommaso L, Destro A, Seok JY, Balladore E, Terracciano L, Sangiovanni A, Iavarone M, Colombo M, Jang JJ, Yu E, Jin SY, Morengi E, Park YN and Roncalli M (2009). The application of markers (HSP70, GPC3 and GS) in liver biopsies is useful for detection of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 50(4):746-754.
- 122 Cardinale V, Semeraro R, Torrice A, Gatto M, Napoli C, Bragazzi MC, Gentile R and Alvaro D (2010). Intra-hepatic and extra-hepatic cholangiocarcinoma: New insight into epidemiology and risk factors. *World J Gastrointest Oncol* 2(11):407-416.
- 123 Roskams T (2006). Liver stem cells and their implication in hepatocellular and cholangiocarcinoma. *Oncogene* 25(27):3818-3822.
- 124 Yamashita T, Ji J, Budhu A, Forgues M, Yang W, Wang HY, Jia H, Ye Q, Qin LX, Wauthier E, Reid LM, Minato H, Honda M, Kaneko S, Tang ZY and Wang XW (2009). EpCAM-positive hepatocellular carcinoma cells are tumor-initiating cells with stem/progenitor cell features. *Gastroenterology* 136(3):1012-1024.
- 125 Kim H, Choi GH, Na DC, Ahn EY, Kim GI, Lee JE, Cho JY, Yoo JE, Choi JS and Park YN (2011). Human hepatocellular carcinomas with "Stemness"-related marker expression: keratin 19 expression and a poor prognosis. *Hepatology* 54(5):1707-1717.
- 126 Guo Z, Li LQ, Jiang JH, Ou C, Zeng LX and Xiang BD (2014). Cancer stem cell markers correlate with early recurrence and survival in hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 20(8):2098-2106.