

Champ d'application

Cet ensemble de données a été élaboré pour les spécimens de résection du foie atteint de cholangiocarcinome intra-hépatique et périhilaire et de carcinome hépatocellulaire. Il ne s'applique pas aux carcinomes neuroendocrines, à l'hépatoblastome, aux carcinomes des voies biliaires extra-hépatiques ou de la vésicule biliaire ou aux lésions bénignes telles que les adénomes, et ne s'applique pas non plus aux tumeurs malignes non épithéliales.

Remarque 1 – Spécimen(s) soumis (requis)

Justification/preuves

Dans l'évaluation des spécimens macroscopiques contenant des tumeurs épithéliales malignes du foie, il est important de déterminer la nature de la résection chirurgicale¹. Les tumeurs du foie font l'objet soit d'une résection segmentaire² en suivant les plans des segments de foie entiers définis par échographie peropératoire, soit d'une résection d'une partie non anatomique (résection chirurgicale) pour les petites lésions sous-capsulaires accessibles. Cet ensemble de données doit également être appliqué aux spécimens d'hépatectomie totale de patients ayant subi une transplantation hépatique en présence d'une tumeur.

L'anatomie segmentaire du foie est illustrée sur la Figure 1. Les limites des huit segments représentent les lignes de séparation entre les parties de foie perfusées par les branches principales de l'artère hépatique et de la veine porte, et forment la base des différentes options chirurgicales pour l'hépatectomie majeure.

Les interventions de segmentectomie produisent des spécimens de résection de grande taille. Le chirurgien doit indiquer quels segments sont inclus, car cela n'est pas toujours facile à distinguer à partir de la topographie du spécimen. La limite des segments est définie par les vaisseaux intra-hépatiques qui les irriguent et ne peut pas être inférée sur la base de repères à la surface. Dans la mesure du possible, le rapport d'imagerie préopératoire devrait être disponible au pathologiste au moment de la dissection du spécimen.

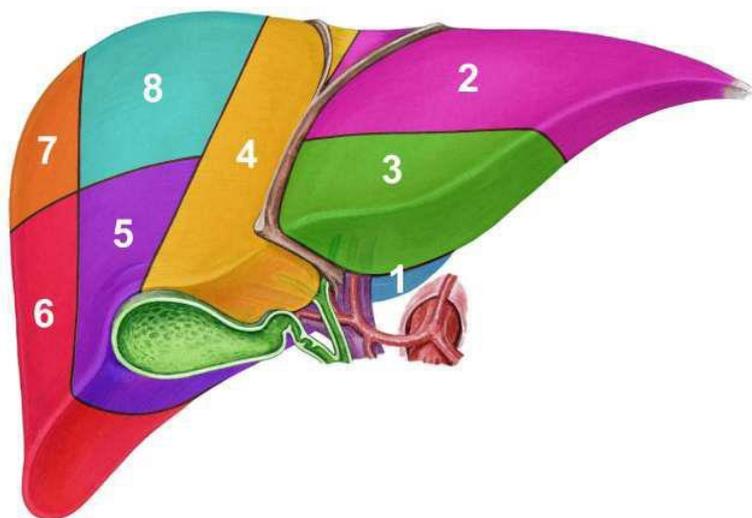


Figure 1 : Spécimens de segmentectomie³

Hépatectomie droite, segments 5–8

Trisectionectomie droite, segments 4–8

Sectoriectomie latérale gauche, segments 2–3

Hépatectomie gauche, segments 2–4

Trisectionectomie gauche, segments 1–5 et 8

Hépatectomie totale, segments 1–8

Une intervention chirurgicale pour les cholangiocarcinomes du hile (en position proximale par rapport à la jonction du canal cystique et du canal hépatique commun) inclut généralement un segment de canal extra-hépatique en continuité avec les segments ou les lobes du foie. Comme il existe une grande variabilité anatomique au niveau du hile du foie, le pathologiste doit consulter le chirurgien si l'identification des principaux vaisseaux et voies hilaires n'est pas claire à partir des informations fournies sur le formulaire de demande. Il convient de noter que ce guide ne s'applique pas aux carcinomes du canal cholédoque plus distaux réséqués sans hépatectomie. Les spécimens peuvent inclure des ganglions lymphatiques, soit disséqués séparément par le chirurgien, soit situés au hile du foie dans le spécimen de résection. Un spécimen de lymphadénectomie régionale inclut normalement six ganglions lymphatiques ou plus pour les cancers primitifs intra-hépatiques et de la vésicule biliaire, et 15 ganglions pour les cholangiocarcinomes (CC) périhilaires⁴. Les ganglions régionaux sont ceux du ligament hépatoduodéal : ganglions hilaires, du canal cystique, péricholédociens, de l'artère hépatique et de la veine porte pour les CC périhilaires. Des ganglions plus éloignés sont parfois réséqués et leur atteinte est considérée comme une métastase à distance (M1). Il n'existe pas de catégorie pN2 pour le cholangiocarcinome intra-hépatique ; toutefois, comme le nombre de ganglions lymphatiques positifs est en corrélation avec la survie, pN2 a été ajouté à la classification TNM8 dans les cas comportant quatre métastases ou plus^{4,5}.

↑ Retour

Remarque 2 – Satellitose (recommandé)

Justification/preuves

Carcinome hépatocellulaire

Dans le carcinome hépatocellulaire (CHC), plusieurs études ont constaté que la présence de tumeurs satellites était liée à la récurrence du CHC, mais il n'existe pas de consensus sur la définition de la satellitose⁶⁻¹³. Roayaie et coll.¹¹ l'ont définie comme la présence de tumeurs d'une taille inférieure ou égale à 2 cm et situées à une distance maximale de 2 cm de la tumeur principale. La définition du Liver Cancer Study Group of Japan a précisé que les nodules satellites devaient être d'un type histologique similaire à celui de la tumeur ou moins bien différenciés⁷. Après examen de la littérature supplémentaire, nous proposons la définition suivante : « *un nodule satellite séparé de la tumeur principale par une distance plus grande que le diamètre du satellite* ». Toutefois, il est reconnu que la distinction précise entre la satellitose et les métastases intra-hépatiques est difficile à établir.

Cholangiocarcinome

Aucune donnée n'est disponible sur le cholangiocarcinome intra-hépatique ou périhilaire.

↑ Retour

Remarque 3 – Rupture macroscopique de la tumeur (recommandé)

Justification/preuves

Carcinome hépatocellulaire

Plusieurs études décrivent une rupture spontanée de carcinomes hépatocellulaires. La rupture est le plus souvent observée à l'Est ; elle est associée aux tumeurs de grande taille et à un pronostic plus défavorable que celui des CHC sans rupture. Il s'agit dans la plupart des cas d'un diagnostic clinique, les patients se présentant généralement avec des douleurs abdominales et des hémorragies. Le diagnostic est confirmé par examen radiologique et par intervention chirurgicale. Un article de synthèse publié en 2006¹⁴ résume un certain nombre de petites séries de patients qui ont subi soit une résection immédiate au moment de la rupture, soit une résection progressive. Dans la plus grande de ces séries, comportant 60 patients¹⁴, le stade pathologique et le grade n'étaient pas statistiquement différents de ceux des séries sans rupture. Le délai

avant récurrence était plus court, mais pas la survie. Cette étude concernait uniquement des cas de carcinome hépatocellulaire, et il est important de faire la distinction entre la rupture et la fragmentation péri-opératoire de la capsule, qui se produit parfois dans le cas des tumeurs molles/friables, volumineuses et saillantes.

Cholangiocarcinome

Aucune donnée n'est disponible sur le cholangiocarcinome intra-hépatique ou périhilaire.

↑ Retour

Remarque 4 – Site(s) et nombre de tumeurs (requis)

Justification/preuves

Carcinome hépatocellulaire

Le ou les sites, la taille et le nombre de tumeurs sont d'importants facteurs pronostiques dans le carcinome hépatocellulaire. Sur la base des données de survie, la 8^e édition du système TNM⁴ a subdivisé la catégorie T selon la taille et le nombre de tumeurs. Pour la détermination du stade TNM, les tumeurs multiples incluent la satellitose, les tumeurs multifocales et les métastases intra-hépatiques. Les lignes directrices de traitement du CHC selon le système de stadification Barcelona Clinic Liver Cancer, BCLC, (également proposées en Europe et aux États-Unis) recommandent une hépatectomie uniquement pour les patients présentant un seul CHC (sans hypertension portale)^{15,16}. Le nombre de tumeurs est l'un des plus importants facteurs prédictifs d'une récurrence et de la survie globale¹⁷⁻²¹ et est en corrélation avec la présence d'une invasion microvasculaire²². Une tumeur présentant un ou plusieurs nodules satellites apparents doit être considérée comme une seule tumeur quand le ou les co-nodules sont fixés à la tumeur principale²³. Dans ce contexte, le satellite apparent peut constituer un bord d'attaque irrégulier de la tumeur.

Cholangiocarcinome intra-hépatique

Le nombre et la taille des tumeurs (voir **Remarque 5, DIMENSION MAXIMALE DE LA TUMEUR**) ont également été reconnus comme d'importants facteurs pronostiques dans le cholangiocarcinome intra-hépatique²⁴⁻²⁸. La multifocalité a été intégrée dans le système de détermination du stade TNM (8^e édition)⁴. Dans l'étude de Nuzzo et coll.²⁹, les patients atteints de plus de quatre lésions ont présenté une survie sans maladie et une survie globale significativement réduites. En outre, le fait d'avoir plus de quatre lésions s'est avéré être un important facteur pronostique de récurrence. Dans la détermination du stade TNM, les tumeurs multiples incluent les satellites et les métastases intra-hépatiques. Il a été démontré que la présence de lésions satellites a un impact négatif sur la survie globale, tant dans le cadre d'analyses univariées que multivariées³⁰. Roayaie et coll.³¹ ont montré que la présence de lésions satellites est associée à une survie sans maladie plus courte. Cependant, une définition claire des satellites dans le contexte du cholangiocarcinome intra-hépatique n'existe pas à l'heure actuelle.

L'emplacement de toutes les tumeurs (CHC et cholangiocarcinome intra-hépatique) doit être signalé, car cela est important pour la corrélation avec les examens d'imagerie. Des sections représentatives doivent être obtenues pour chaque nodule.

Cholangiocarcinome périhilaire

Le cholangiocarcinome périhilaire est défini comme un cholangiocarcinome qui se produit au-dessus de la jonction du canal hépatique commun et du canal cystique, et jusqu'à la branche de second ordre du canal hépatique droit et gauche – correspondant aux voies associées à des glandes périhiliaires. Le site du CC périhilaire doit être décrit selon les voies atteintes au niveau macroscopique (canal hépatique droit, gauche, commun).

↑ Retour

Remarque 5 – Dimension maximale de la tumeur (requis)

Justification/preuves

La taille de la tumeur est un déterminant important du stade et doit être consignée dans tous les cas de CHC et de CC. Le diamètre maximal, mesuré au millimètre près, peut être évalué sur les spécimens fixés ou non fixés (l'utilisation de spécimens non fixés évite la sous-estimation résultant du rétrécissement induit par la fixation au formol). Pour les cas à tumeurs multiples, il a été recommandé de fournir au minimum la taille des 5 nodules tumoraux les plus importants³², tandis qu'une plage de tailles peut être indiquée pour les autres nodules tumoraux.

Carcinome hépatocellulaire

Les tumeurs de grande taille (> 5 cm) et la présence de multiples nodules tumoraux sont des facteurs pronostiques défavorables pour les patients atteints de CHC après résection hépatique^{33,34}. La classification TNM8 utilise également une dimension de 2 cm pour subdiviser le stade pT1 en stades pT1a avec foyer unique de CHC < 2 cm quel que soit le statut d'invasion microvasculaire et pT1b avec foyer unique de CHC > 2 cm sans invasion microvasculaire. La taille de la tumeur est associée au grade pathologique des CHC, à la probabilité d'invasion vasculaire et au pronostic des patients atteints de CHC après un traitement potentiellement curatif tel que la résection chirurgicale et l'ablation médicale³⁵⁻³⁸. Cependant, les données concernant la taille de la tumeur sont controversées. Dans un article récent de Goh et coll.³⁹, le nombre de nodules (> 3), mais pas la taille, s'est avéré être un facteur prédictif négatif indépendant de la survie globale (SG). L'étude de Kluger et coll.⁴⁰ a également montré que la taille seule est un facteur pronostique de valeur limitée.

Cholangiocarcinome intra-hépatique

L'examen d'un grand ensemble de données multi-institutionnelles a révélé que l'importance pronostique de la taille du cholangiocarcinome intra-hépatique présentait un effet de seuil non linéaire sur le pronostic²⁵. Dans une autre étude, le pronostic des cholangiocarcinomes intra-hépatiques unifocaux d'une taille < 2 cm de diamètre était plus favorable après une transplantation hépatique par rapport à celui des tumeurs plus grandes ou multifocales⁴¹.

Cholangiocarcinome périhilaire

La dimension maximale de la tumeur est plus difficile à mesurer pour le cholangiocarcinome périhilaire, car l'évaluation précise de l'étendue de la tumeur nécessite une confirmation histologique. L'étendue linéaire de la tumeur le long du canal cholédoque et le diamètre maximal de toute masse tumorale doivent être inclus à des fins de corrélation avec l'imagerie pré-opératoire.

↑ Retour

Remarque 6 – Clé d'identification des blocs⁴² (recommandé)

Justification/preuves

L'origine/la désignation de tous les blocs de tissus doit être consignée et il est préférable que cette information soit documentée dans le rapport de pathologie final. Ceci est particulièrement important au cas où un examen interne ou externe s'avère nécessaire. L'examineur doit connaître l'origine de chaque bloc afin de pouvoir fournir un avis de spécialiste informé. Si cette information n'est pas incluse dans le rapport de pathologie final, elle doit être disponible dans le système informatique du laboratoire et transmise au pathologiste réalisant l'examen. De nombreux laboratoires font usage de photographies des spécimens macroscopiques avec les spécimens de résection, ce qui est considéré comme une pratique exemplaire. Dans cette situation, l'annotation des images peut faciliter l'identification de l'origine des spécimens ainsi que l'examen ultérieur du cas. Cette pratique fournit également des renseignements utiles dans le contexte des réunions d'équipe multidisciplinaire.

Consigner l'origine/la désignation des blocs de tissus facilite en outre la récupération des blocs, par exemple pour réaliser d'autres analyses immunohistochimiques ou moléculaires, des études de recherche ou des essais cliniques.

En raison de l'importance de l'état des marges de résection, il est recommandé d'encre toutes les surfaces chirurgicales (plan de section hépatique et tissus hilaires pour un cholangiocarcinome périhilaire) avant de procéder à la dissection du spécimen. Des couleurs différentes peuvent être utilisées si nécessaire pour identifier les marges chirurgicales spécifiques. Ces informations doivent également être notées dans la clé d'identification des blocs.

Les blocs précis varient en fonction du spécimen et du type de tumeur⁴³⁻⁴⁶. Le nombre recommandé de blocs dépend du type de tumeur. Pour le CHC, il est recommandé d'examiner trois blocs de tumeur au minimum et d'échantillonner toutes les zones distinctes du point de vue macroscopique. Les lignes directrices suivantes sont fournies pour les tumeurs intra-hépatiques :

- Tumeur avec marge de résection hépatique la plus proche (quand la marge est assez proche de la tumeur pour être incluse dans le bloc).
- Autres blocs de la tumeur avec tissu hépatique adjacent (pour l'invasion vasculaire microscopique).
- Capsule du foie, si une invasion capsulaire est possible, c.-à-d. lorsqu'il y a une tumeur sous-jacente et des tissus adhérents sus-jacents ou une invasion capsulaire macroscopique. Lorsque la capsule semble intacte au-dessus d'une tumeur sous-capsulaire et présente une surface lisse et brillante, l'histologie n'est pas nécessaire pour confirmer l'intégrité capsulaire.
- Lit et paroi de la vésicule biliaire en présence d'une tumeur intra-hépatique.
- Tout site où l'examen macroscopique évoque une invasion vasculaire ou du canal cholédoque.
- Foie servant de référence (pris aussi loin que possible de la tumeur).

Un bloc représentatif du foie de référence doit être fourni, qu'il ait ou non un aspect macroscopique anormal.

Pour le cholangiocarcinome périhilaire, une dissection soignée et une prise adéquate de blocs de l'arbre biliaire sont nécessaires afin de délimiter l'étendue et l'état des marges. La marge distale de l'arbre biliaire et la marge proximale des canaux gauche ou droit doivent être identifiées avant la dissection. Cette identification peut être facilitée lorsque le chirurgien marque les structures correspondantes, par exemple avec des fils de couleur. Les marges de résection de ces canaux peuvent être soumises séparément par le chirurgien, avec ou sans demande d'examen extemporané sur coupes congelées.

↑ Retour

Remarque 7 – Type histologique de la tumeur (requis)

Justification/preuves

Carcinome hépatocellulaire

À l'exception de la variante fibrolamellaire du CHC, qui est considérée dans la classification actuelle de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) comme une tumeur distincte du CHC, les variantes architecturales et cytologiques du CHC (telles que les variantes trabéculaire, compacte, pseudo-acineuse, squirrheuse, sarcomatoïde, à cellules claires, d'origine stéato-hépatitique, etc.) sont toutes considérées comme CHC.

Le CHC précoce est un CHC de bas grade et de stade précoce mesurant ≤ 2 cm de diamètre, d'aspect vaguement nodulaire, qui se fond imperceptiblement dans le parenchyme adjacent⁴⁷. Il présente un profil d'imagerie et d'irrigation sanguine différent de celui des CHC conventionnels (avancés) et peut coexister avec un CHC avancé, apparaissant comme un « nodule dans un nodule ». Dans la classification actuelle de l'OMS, il n'est pas classé séparément du CHC.

Dans l'ensemble, le pronostic du CHC fibrolamellaire est plus favorable que celui du CHC classique, mais les résultats cliniques sont similaires à ceux du CHC classique survenant dans le foie non cirrhotique^{48,49}.

Cholangiocarcinome

Le cholangiocarcinome est divisé par site en types intra-hépatique, périhilaire et distal⁵⁰. Le cholangiocarcinome intra-hépatique est défini comme étant situé en amont des voies biliaires de second ordre. Le cholangiocarcinome périhilaire est situé dans la région entre les voies biliaires de second ordre et la jonction du canal cystique dans le canal cholédoque.

Le carcinome hépato-cholangio-cellulaire combiné est défini comme contenant des éléments univoques, intimement mélangés, de carcinome hépatocellulaire et de cholangiocarcinome⁵¹. Les tumeurs de collision ne sont pas considérées comme des tumeurs combinées. Le type classique comporte des zones de CHC classique et de cholangiocarcinome, ce qui peut être confirmé par coloration histochimique (mucine) et immunohistochimique⁵². Certaines tumeurs présentent des caractéristiques de cellules souches ou progénitrices putatives, et sont désormais reconnues comme un sous-type spécifique dans la classification OMS de 2010⁵¹. Divers marqueurs immunohistochimiques peuvent être employés pour documenter le diagnostic, mais ces tumeurs sont encore mal connues. Bien que les caractéristiques démographiques et cliniques des CHC-CCI combinés, notamment l'âge, le sexe, l'association au VHB, au VHC et à la cirrhose, soient comparables à celles du CHC, le stade de ces tumeurs combinées est déterminé comme pour le CC intra-hépatique dans la 8^e édition de la classification TNM de l'AJCC et la classification actuelle de l'OMS ; ainsi, aux fins des rapports, nous recommandons d'utiliser cet ensemble de données comme pour le CC intra-hépatique classique.

En cas de néoplasie papillaire intracanalair (IPN) avec une composante invasive, le type de carcinome invasif doit être précisé. Les IPN à différenciation pancréato-biliaire de l'épithélium de revêtement donnent généralement lieu à des adénocarcinomes tubulaires, tandis que celles à revêtement de type intestinal peuvent être associées aux carcinomes invasifs de type mucineux (colloïde), qui présentent un meilleur pronostic⁵³.

Le CC intra-hépatique comporte typiquement une architecture glandulaire micro-acineuse à sclérose centrale, et sa distinction par rapport à l'adénocarcinome métastatique notamment de l'estomac ou du pancréas repose sur la présence d'une masse intra-hépatique unique ou dominante et sur l'absence de tumeur primitive extra-hépatique connue. La plupart des CC intra-hépatiques sont des adénocarcinomes purs. Les rares variantes répertoriées dans la classification de l'OMS sont notamment les CC intra-hépatiques adénosquameux, épidermoïdes, mucineux, à cellules en bague à chaton, à cellules claires, muco-épidermoïdes, lympho-épithéliaux (associés au virus d'Epstein-Barr [EBV]) et sarcomateux.

D'autres tumeurs du foie, comme l'hépatoblastome, les tumeurs neuroendocrines, les tumeurs rhabdoïdes, les carcinosarcomes, etc., ont également une composante épithéliale. Cependant, cet ensemble de données n'est pas conçu pour être utilisé dans le cas de ces spécimens de résections.

Classification OMS des tumeurs du foie et des voies biliaires intra-hépatiques^a

Descripteur	Codes CIM-O
Tumeurs épithéliales : hépatocellulaires	
<i>Malignes</i>	
Carcinome hépatocellulaire	8170/3
Carcinome hépatocellulaire, variante fibrolamellaire	8171/3
Carcinome indifférencié	8020/3
Tumeurs épithéliales : biliaires	
<i>Malignes</i>	

Descripteur	Codes CIM-O
Cholangiocarcinome intra-hépatique	8160/3
Tumeur papillaire intracanalair avec carcinome invasif associé	8503/3*
Tumeur kystique mucineuse avec carcinome invasif associé	8470/3
<i>Tumeurs malignes d'origine incertaine ou mixte</i>	
Carcinome hépato-cholangio-cellulaire combiné	8180/3

a Les codes de morphologie proviennent de la Classification internationale des maladies pour l'oncologie (CIM-O) et de la SNOMED (Systematized Nomenclature of Medicine). Le comportement est codé /0 pour les tumeurs bénignes, /1 pour les comportements non spécifiés, à la limite de la malignité ou incertains, /2 pour les carcinomes in situ et les néoplasies intraépithéliales de grade III et /3 pour les tumeurs malignes.

* Ces nouveaux codes ont été approuvés par le Comité du CIRC et de l'OMS pour la CIM-O lors de sa réunion en mars 2010.

© Organisation mondiale de la Santé/Centre international de recherche sur le cancer (CIRC). Reproduit avec permission.

[↑ Retour](#)

Remarque 8 – Schéma de croissance tumorale (recommandé)

Justification/preuves

Carcinome hépatocellulaire

Deux systèmes principaux de nomenclature sont utilisés pour décrire le schéma de croissance du CHC. Dans le livre bleu de l'OMS, 4^e édition⁵¹, les types de croissance suivants sont décrits pour le CHC avancé : nodulaire, en masse et macroscopique diffuse. Le carcinome hépatocellulaire précoce est une entité distincte, correspondant à une tumeur de stade précoce et de bas grade. Au niveau macroscopique, le CHC précoce est généralement une lésion nodulaire mal définie < 2 cm de diamètre (d'où les termes « petit CHC vaguement nodulaire » et « petit CHC à marges indistinctes » qui ont été utilisés pour cette tumeur).

Dans le système de classification du Liver Cancer Study Group of Japan⁵⁴, les types macroscopiques du CHC comprennent ceux à marge indistincte (type nodulaire de petite taille à marge indistincte), à marge nette (type uninodulaire, type uninodulaire avec croissance extra-nodulaire, type multinodulaire confluent) et à marge irrégulière (type infiltrant). Dans cette classification, le type nodulaire de petite taille à marge indistincte (aspect vaguement nodulaire) correspond au CHC précoce du point de vue histologique^{47,55,56}. Le CHC précoce est bien différencié et présente un délai plus long avant récurrence ainsi qu'un taux de survie à 5 ans plus élevé par rapport au CHC avancé⁵⁷.

Le CHC avancé comporte une marge distincte (type uninodulaire, type uninodulaire avec croissance extra-nodulaire et type multinodulaire confluent) ou irrégulière (type infiltrant), et est en général modérément à faiblement différencié, souvent avec des signes d'invasion microvasculaire. Dans le cas du CHC avancé de type macroscopique nodulaire distinct, le pronostic du « type uninodulaire » est plus favorable que celui du « type uninodulaire avec croissance extra-nodulaire » ou du « type multinodulaire confluent »^{57,58}.

Figure 2 : Schéma des types macroscopiques de carcinome hépatocellulaire

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	Type nodulaire de petite taille avec marge indistincte
Simple nodular type with distinct margin	Type uninodulaire avec marge indistincte
Simple nodular type with extranodular growth	Type uninodulaire avec croissance extra-nodulaire
Confluent multinodular type	Type multinodulaire confluent
Margin irregular (infiltrative type)	Marge irrégulière (type infiltrant)

Cholangiocarcinome intra-hépatique

Quatre schémas de croissance tumorale du cholangiocarcinome intra-hépatique sont décrits : le type formant une masse, le type infiltrant péricanalaire, le type à croissance intracanaulaire et le type mixte⁵¹. Le cholangiocarcinome intra-hépatique formant une masse (65 % des cas) forme un nodule bien délimité à croissance radiale, envahissant le parenchyme hépatique adjacent. Le type de cholangiocarcinome infiltrant péricanalaire (6 % des cas) s'étend dans un schéma de croissance longitudinal diffus le long du canal cholédoque, et le type à croissance intracanaulaire (4 % des cas) forme une tumeur polypoïde ou papillaire dans la lumière dilatée du canal cholédoque. Les autres cas de cholangiocarcinome intra-hépatique (25 %) présentent un schéma de croissance mixte en masse/infiltrant péricanalaire⁵⁹. Des analyses limitées suggèrent que le type infiltrant péricanalaire diffus est associé à un mauvais pronostic ; toutefois, la signification pronostique du schéma de croissance est controversée^{27,60}.

Cholangiocarcinome périhilaire

Le schéma de croissance infiltrant péricanalaire est le schéma caractéristique du cholangiocarcinome péricanalaire, avec ou sans lésion en masse associée. Lorsqu'elles sont présentes, les masses au sein des tissus périhilaires sont souvent à faible densité cellulaire et contiennent un stroma desmoplastique abondant. Contrairement à la plupart des tumeurs intra-hépatiques, pour lesquelles les marges tumorales sont clairement visibles au niveau macroscopique, l'étendue du cholangiocarcinome périhilaire ne peut pas être distinguée à l'œil nu. La tumeur peut être associée à une cicatrisation du canal cholédoque ou à une fibrose péri tumorale, et des cellules tumorales isolées peuvent être présentes dans les tissus adipeux au-delà de la marge tumorale apparente. Il est nécessaire de réaliser un échantillonnage intensif du cholangiocarcinome hilaire pour déterminer l'étendue et la dimension de ces tumeurs, ainsi que l'état des marges. Lorsqu'il y a invasion directe du foie adjacent (pT2b), le schéma de croissance est habituellement plus cellulaire et expansif.

Remarque 9 – Grade histologique (requis)

Justification/preuves

Carcinome hépatocellulaire

Le grade de la tumeur est également lié au pronostic^{43,46,61-63}. Le grade a été conventionnellement divisé en quatre catégories, en fonction de l'architecture et de l'aspect des noyaux, selon le système de classification d'Edmondson et Steiner de 1954⁶⁴. Cette classification est également citée dans les textes de référence standard⁶⁵. Un récent document de consensus a préconisé un système de classification à trois grades (bien, modérément ou peu différencié), où seul le grade le plus défavorable est consigné dans le rapport final. En effet, la séparation entre les tumeurs bien et peu différenciées présente une valeur pronostique⁶³. Les CHC de grades 1 et 2 selon Edmondson et Steiner sont combinés en tant que CHC bien différenciés dans le système de classification à trois grades. En pratique, les CHC bien différenciés sont ceux dont les cellules tumorales ressemblent fortement aux hépatocytes, et le diagnostic différentiel inclut les nodules dysplasiques (dans la cirrhose) ou les adénomes (dans les foies non cirrhotiques). Les CHC peu différenciés sont ceux où la nature hépatocellulaire de la tumeur n'est pas évidente d'après la morphologie.

Dans une revue systématique d'études portant sur les résultats cliniques à la suite d'une transplantation hépatique ou d'une résection chirurgicale de CHC, quinze études mentionnaient spécifiquement le rôle pronostique du grade. Dans 8 études, le grade était statistiquement lié au pronostic, tant par analyse univariée que multivariée. Dans 4 études, le grade était statistiquement lié au pronostic par analyse univariée mais pas multivariée, tandis que dans les 3 autres études, il n'était pas statistiquement lié au pronostic.

Cependant, la plupart des études ont utilisé une classification évaluée selon les critères d'Edmondson et Steiner, mais plusieurs ont mentionné les grades G1, G2 et G3, alors que d'autres ont mentionné les grades G1, G2, G3 et G4. La quasi-totalité des études ont combiné les grades G1 et G2 comme « bas grade » et G3 et G4 comme « haut grade » (et dans les études où seulement G1, G2 et G3 étaient mentionnés, « G3 » était toujours considéré comme « haut grade »). Une seule étude a examiné la variation inter-observateur, et la performance des pathologistes était médiocre lors de l'application de la classification G1, G2, G3, G4 mais meilleure en comparant seulement les tumeurs de bas grade et de haut grade. Nous recommandons l'utilisation de l'échelle à trois grades (G1, G2, G3).

Cholangiocarcinome

Des critères définitifs de classification histologique du cholangiocarcinome n'ont pas été établis ; toutefois, le système quantitatif suivant, attribuant un grade en fonction de la proportion de glandes au sein de la tumeur, est souvent utilisé pour les cholangiocarcinomes intra-hépatiques :

- Grade non évaluable
- Bien différencié (plus de 95 % de la tumeur est composée de glandes)
- Modérément différencié (50 à 95 % de la tumeur est composée de glandes)
- Peu différencié (5 à 49 % de la tumeur est composée de glandes).

Il est toutefois établi qu'il existe des différences biologiques entre les cholangiocarcinomes périhilaires et intra-hépatiques. Par conséquent, il est recommandé de considérer le CC périhilaire comme équivalent aux adénocarcinomes pancréatiques/des grandes voies biliaires pour ce qui est de la différenciation, dont la classification repose sur la composante la moins bien différenciée, plutôt que sur l'évaluation de la proportion de la tumeur composée d'éléments glandulaires.

Remarque 10 – Étendue de l’invasion (requis)

Justification/preuves

Carcinome hépatocellulaire

Le CHC peut envahir directement les organes adjacents. Les tumeurs présentant une perforation du péritoine viscéral ou une extension à un organe adjacent (autre que la vésicule biliaire) sont classées au stade pT4 selon le système TNM⁴.

La présence d’invasion tumorale histologique des organes adjacents indique un mauvais pronostic⁶⁶⁻⁶⁸. L’extension du CHC à d’autres organes se situe le plus souvent au niveau du diaphragme, suivi par la glande surrénale droite, la paroi abdominale, le côlon, l’estomac et le pancréas.

L’extension de la tumeur aux organes adjacents doit être confirmée histologiquement, car les résultats de l’examen macroscopique ne correspondent pas nécessairement à ceux de l’examen microscopique. Des études publiées ont montré que 7 à 43 % des cas où l’extension du CHC aux organes adjacents était soupçonnée durant la chirurgie ont obtenu une confirmation histologique de l’invasion tumorale⁶⁹⁻⁷². Dans une étude plus récente⁶⁷, le diagnostic préopératoire par examen radiographique n’a été confirmé que dans 12 cas (28,5 %) après la résection chirurgicale.

Cholangiocarcinome

Le cholangiocarcinome intra-hépatique qui s’étend aux structures extra-hépatiques est classé au stade pT4 selon le système TNM. D’après les lignes directrices internationales⁷³, les CCI de stade pT4 sont considérés comme des tumeurs inopérables.

↑ Retour

Remarque 11 – Invasion vasculaire (requis)

Justification/preuves

Carcinome hépatocellulaire

L’invasion vasculaire est un facteur pronostique indépendant du CHC après résection^{46,61,74-79} ainsi qu’après une transplantation⁸⁰⁻⁸⁵. L’invasion vasculaire a également un impact sur la survie dans le cas des CHC précoces⁸⁶. Pour le système de stadification TNM, l’invasion vasculaire est un composant du stade pT⁴.

L’invasion vasculaire est classée comme macroscopique ou microscopique (MiVI). L’invasion vasculaire macroscopique est définie comme l’invasion de la tumeur dans un gros vaisseau qui peut être identifiée au cours de l’examen macroscopique ou par imagerie radiologique. Elle fait partie des systèmes de détermination du stade, notamment de la classification BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer).

Pour la classification pathologique dans la 8^e édition du TNM⁴, l’atteinte de la branche principale de la veine porte ou de la veine hépatique est classée comme pT4. Il s’agit de la branche principale droite ou gauche de la veine, par opposition à l’invasion vasculaire macroscopique qui se rapporte à l’atteinte macroscopiquement visible de tout vaisseau sanguin – la largeur du vaisseau n’est pas utile, car une tumeur intravasculaire peut dilater la veine.

La MiVI est généralement définie comme une tumeur au sein d’un espace vasculaire bordé par un endothélium, visible seulement au microscope, identifiée dans le tissu hépatique entourant la tumeur et

les veines dans la capsule tumorale et/ou les septa fibreux non capsulaires. Cependant, il y a un manque de consensus pour la définition de la MiVI⁸⁷. On a signalé une variabilité intra et inter-observateur dans l'évaluation de la MiVI du CHC¹¹.

La MiVI peut être évaluée dans des coupes colorées à l'hématoxyline et à l'éosine, suivant des critères très stricts pour éviter toute mauvaise interprétation (c.-à-d. présence de cellules tumorales dans un espace bordé par des cellules endothéliales, attachement des cellules tumorales à la paroi vasculaire, ou identification d'une paroi musculaire ou de la lame élastique pour les plus grands vaisseaux sanguins). Dans les cas difficiles, l'utilisation d'une coloration immunohistochimique spécifique pour le muscle lisse (comme la h-caldesme) peut être utile pour confirmer la nature vasculaire des lésions suspectes. Des colorations spéciales pour les fibres élastiques (p. ex. bleu Victoria, orcéine, E-VG) peuvent également être utiles⁸⁷. Lorsqu'une invasion vasculaire est suspectée, mais que les critères ci-dessus ne sont pas remplis, la mention « indéterminée » peut être notée ; toutefois, aux fins de détermination du stade, cela ne serait pas considéré comme une MiVI.

Plusieurs études ont porté sur la sous-classification de la MiVI en fonction de la distance des vaisseaux au CHC, du nombre de voies vasculaires impliquées et/ou du nombre de cellules tumorales recensées dans le vaisseau, et ont pu démontrer une importance pronostique en termes de survie^{59,88,89,90}. Cependant, ces études n'ont pas été validées par des études prospectives et/ou des groupes indépendants, et la sous-classification de la MiVI n'est donc pas un élément requis à l'heure actuelle.

Cholangiocarcinome

L'invasion vasculaire est un important facteur pronostique du CCI⁹¹⁻⁹⁵. L'invasion vasculaire macroscopique est un puissant facteur prédictif de la survie : une survie à cinq ans de 0 % a été signalée pour les patients présentant une invasion vasculaire macroscopique^{91,92}.

Pour le système de classification TNM, l'invasion vasculaire est un composant du stade pT.

 [Retour](#)

Remarque 12 – Invasion périneurale (recommandé)

Justification/preuves

L'importance de l'invasion périneurale est plus grande pour le cholangiocarcinome intra-hépatique que pour le carcinome hépatocellulaire. Mavros et coll.⁹⁵ ont entrepris un examen systématique de 57 études incluant 4 756 patients atteints de CCI. Parmi ceux-ci, 29 % présentaient des signes d'invasion périneurale. Dans 7 des 12 études dans lesquelles des données étaient disponibles, l'invasion périneurale était considérée comme un indicateur pronostique significatif par analyse univariée mais sans valeur pronostique indépendante par analyse multivariée.

L'invasion périneurale est particulièrement courante dans le CC périhilaire et constitue un important indicateur pronostique de récurrence⁹⁶. L'identification d'une invasion périneurale considérée comme « indéterminée » sur des coupes colorées à l'hématoxyline et à l'éosine peut être facilitée par marquage immunohistochimique pour S100.

 [Retour](#)

Remarque 13 – Réponse au traitement néo-adjuvant (recommandé)

Justification/preuves

Carcinome hépatocellulaire

Les patients atteints de CHC dans le contexte d'une cirrhose bénéficient de plus en plus souvent d'un traitement locorégional à l'aide d'une grande variété de modalités, telles que l'ablation par radiofréquence et la chimio-embolisation transartérielle. Dans certains cas, les tumeurs qui sont en dehors des critères acceptables pour la transplantation peuvent être reclassées à un stade plus bas⁹⁷⁻⁹⁹. La réponse au traitement est évaluée par imagerie et/ou selon la réduction du taux d'AFP.

La reclassification à un stade plus bas ou la nécrose totale de la tumeur après le traitement a été associée à une amélioration des résultats cliniques après résection du foie et transplantation¹⁰⁰⁻¹⁰³. Il y a peu de données permettant de déterminer l'importance de quantifier la nécrose tumorale après un traitement locorégional. Bien que des seuils de nécrose de 50 %¹⁰⁴ et 90 %¹⁰⁵ aient été utilisés dans certaines études, il n'y a pas suffisamment de données probantes pour formuler des recommandations précises concernant la proportion de tissu nécrotique en corrélation avec les résultats cliniques. Une estimation de l'étendue de la nécrose n'est pas requise, mais elle peut fournir des informations précieuses à l'équipe clinique pour établir une corrélation avec la reclassification à un stade plus bas observée par imagerie^{100,102}.

Il n'y a pas de lignes directrices précises sur la façon d'évaluer l'étendue de la nécrose et, dans la plupart des études, l'analyse pathologique n'a pas été effectuée de manière systématique. L'examen microscopique de la tumeur tout entière doit être fait dans la mesure du possible. Pour l'échantillonnage sélectif, il a été recommandé d'échantillonner l'ensemble d'une section transversale si la tumeur est ≤ 2 cm, avec une coupe supplémentaire pour chaque 1 cm pour les tumeurs de plus grande taille⁶³. Un échantillonnage complémentaire des régions qui semblent viables au niveau macroscopique est souvent nécessaire. L'étendue globale de la nécrose doit être estimée à partir d'une combinaison d'observations macroscopiques et microscopiques. L'étendue de la nécrose doit être signalée pour 5 des plus gros nodules tumoraux maximum⁶³.

Cholangiocarcinome

La radiochimiothérapie néoadjuvante a également été utilisée chez les patients atteints de cholangiocarcinome. La présence de nécrose tumorale complète est associée à un pronostic favorable chez les patients faisant par la suite l'objet d'une transplantation hépatique pour un cholangiocarcinome périhilaire^{106,107}. Cependant, à l'heure actuelle, il n'y a pas de lignes directrices précises sur la façon d'évaluer l'étendue de la nécrose ou d'autres caractéristiques pouvant indiquer une régression tumorale dans le cholangiocarcinome.

 [Retour](#)

Remarque 14 – État des marges¹⁰⁸ (requis)

Justification/preuves

Carcinome hépatocellulaire

Une méta-analyse de 5 essais cliniques portant sur le traitement du carcinome hépatocellulaire n'a trouvé aucune différence au niveau de la récurrence ou de la survie en cas de marges < 10 mm par rapport à des marges > 10 mm¹⁰⁹. Un examen de 14 séries rétrospectives de cas (4 197 patients avec des données de survie sur 10 ans) a constaté qu'une marge de plus de 10 mm constituait un facteur pronostique positif important¹¹⁰. Plus récemment, on a observé dans le cadre de plusieurs séries que les marges < 1 mm ou > 1 mm étaient significatives par analyse multivariée, y compris pour les grands CHC de taille > 10 cm¹¹¹, et qu'elles permettaient de prédire la récurrence à la marge¹¹². La distance réelle en mm jusqu'à 10 mm est une composante du nomogramme de Singapour qui prédit l'absence de récurrence¹¹³.

Cholangiocarcinome intra-hépatique

Pour le cholangiocarcinome, quelques publications citent l'état des marges comme facteur pronostique par analyse multivariée¹¹⁴⁻¹¹⁶. Un examen systématique du CC intra-hépatique n'a pas inclus l'état des marges parmi les facteurs pronostiques importants⁹⁵. Il n'existe pas d'article de synthèse ou de méta-analyse systématique traitant spécifiquement du cholangiocarcinome périhilaire.

Cholangiocarcinome périhilaire

La question de l'atteinte des marges microscopiques est examinée en détail dans l'ensemble de données du Royal College of Pathologists (RCPATH)¹¹⁷ concernant les cancers du pancréas, de l'ampoule de Vater et du canal cholédoque (2010). La distinction entre la marge de section, la marge de dissection (circonférentielle) et la surface péritonéale est bien décrite. Il est recommandé de considérer l'atteinte des marges de dissection ou de section < 1 mm comme des marges positives R1, alors que l'atteinte de la surface péritonéale exige la présence de cellules de carcinome sur la surface. Des preuves de la pertinence de cette approche dans le pronostic du cancer du pancréas et du canal cholédoque distal ont été citées. Compte tenu de l'absence de données probantes publiées pour le cholangiocarcinome périhilaire ainsi que des similitudes entre le cancer des voies pancréatiques et biliaires, il est approprié de suivre la même approche de définition de résection R1, à savoir la présence de cellules cancéreuses à < 1 mm de la marge de section ou dissection. En utilisant cette approche, il y a une association entre une marge positive et le pronostic¹¹⁸.

Par conséquent, l'état des marges est considéré comme un élément requis pour les trois types de tumeurs de cet ensemble de données, en précisant la clairance en mm si elle est inférieure à 10 mm. Comme dans le cas d'autres sites, les marges doivent être évaluées au niveau macroscopique et des blocs doivent être prélevés pour confirmation au microscope, en tenant compte du fait qu'en plus des marges dans le parenchyme, il faut évaluer les marges des espaces portes/hilaires, de la veine hépatique et les marges radiales. Ainsi, il est important d'encre la surface du spécimen avant la dissection pour pouvoir identifier les marges selon la clé d'identification des blocs et les évaluer au microscope. Les tumeurs présentant une marge < 1 mm sont généralement considérées comme des résections R1, comme dans le cas d'autres sites, bien qu'il n'existe pas actuellement de données probantes spécifiques pour cette approche dans le CHC ou CC.

 **Retour**

Remarque 15 – Statut ganglionnaire (requis)

Justification/preuves

Carcinome hépatocellulaire

Il convient de noter que les ganglions lymphatiques ne sont pas toujours présents dans les spécimens de résection d'un carcinome hépatocellulaire. Il n'y a pas de preuves solides de la valeur pronostique des métastases ganglionnaires locales dans le carcinome hépatocellulaire. L'atteinte ganglionnaire est courante dans la variante fibrolamellaire du CHC.

Cholangiocarcinome

Le mode de dissémination métastatique du cholangiocarcinome intra-hépatique vers les ganglions lymphatiques est en partie déterminé par l'emplacement de la tumeur. Les tumeurs touchant le lobe droit du foie se propagent aux ganglions régionaux des chaînes de ganglions hilaires, périoduodénaux et péripancréatiques. Dans le cas des tumeurs du côté gauche, l'atteinte ganglionnaire régionale concerne les ganglions hilaires et gastro-hépatiques. L'extension aux ganglions coéliquaux et/ou péri-aortiques et aortico-caves est considérée comme constituant des métastases à distance.

La présence de métastases ganglionnaires dans le cholangiocarcinome intra-hépatique et périhilaire a été identifiée comme un facteur prédictif important du pronostic^{27,95}. Comme signalé, une catégorie pN2 a été introduite dans la classification TNM8 pour le CC périhilaire comportant quatre métastases ganglionnaires ou plus.

↑ Retour

Remarque 16 – Pathologies concomitantes (requis)

Justification/preuves

Carcinome hépatocellulaire

Le pronostic après la résection du CHC est fortement dépendant de la présence et de la gravité de la maladie hépatique chronique sous-jacente, telle qu'évaluée, par exemple, par des systèmes de détermination de score clinique. La maladie hépatique chronique sous-jacente peut avoir une incidence sur la prise en charge postopératoire des patients atteints de CHC ou de CCI. La sévérité de cette maladie chronique est plus importante que son étiologie, qui n'est pas nécessairement connue du pathologiste. Il est important d'évaluer la maladie du foie aussi loin que possible de la masse, afin d'éviter tout effet péri-tumoral pouvant prêter à confusion. Le grade d'activité d'une stéatohépatite ou d'une hépatite chronique, par exemple, peut avoir une incidence sur les résultats, et le stade de la maladie (c.-à-d. le degré de fibrose) a des implications pronostiques chez les patients subissant une résection par opposition à une explantation^{43,119}. Nous recommandons de noter séparément le type de maladie et le degré de fibrose ; pour ce dernier, l'un des trois principaux systèmes largement utilisés pour l'évaluation semi-quantitative convient, même s'il est reconnu que le système de Kleiner a été développé pour les maladies stéatosiques, alors que les systèmes METAVIR, Ishak et Batts-Ludwig ont été conçus pour les personnes souffrant d'hépatite (virale) chronique.

La présence de lésions dysplasiques ou d'autres lésions pré-malignes dans les résections du foie réalisées pour un carcinome hépatocellulaire peut être utile dans l'évaluation du risque de développer une deuxième tumeur hépatique primitive dans le foie restant. Les nodules dysplasiques sont généralement divisés en nodules de bas grade et de haut grade¹²⁰. L'utilisation de l'immunohistochimie pour le glypicane-3, la protéine de choc thermique HSP70 et la glutamine synthétase peut faciliter la détection d'un carcinome hépatocellulaire précoce dans ce contexte¹²¹.

Cholangiocarcinome

Le CC intra-hépatique a une association avec la cirrhose de diverses étiologies, y compris l'hépatite virale chronique¹²², et cette association semble constituer une caractéristique importante dans le CC intra-hépatique. Pour la dysplasie touchant les radicules des voies biliaires, nous recommandons d'utiliser la classification BillIN, décrite dans la 4^e édition des lignes directrices de l'OMS, où BillIN 3 est équivalent à une dysplasie de haut grade.

↑ Retour

Remarque 17 – Observations connexes (recommandé)

Justification/preuves

L'enregistrement d'autres études effectuées sur des tissus provenant des résections du cholangiocarcinome ou du carcinome hépatocellulaire est considéré comme une bonne pratique. Cela comprend les analyses moléculaires et l'immunohistochimie. Certaines données suggèrent qu'une immunoréactivité des marqueurs du « caractère souche » (par exemple, K19, Epcam, etc.) dans > 5 % des cellules de carcinome hépatocellulaire peut indiquer un pronostic plus défavorable¹²³, mais cela n'est pas

encore largement appliqué dans la pratique¹²⁴⁻¹²⁶.

↑ Retour

Références

- 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, Poultsides 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.