

## Âmbito

Este conjunto de dados foi desenvolvido para amostras de ressecção do fígado com colangiocarcinoma intra-hepático e peri-hilar e carcinoma hepatocelular. Não se aplica a carcinomas neuroendócrinos, hepatoblastoma, carcinomas dos canais biliares extra-hepáticos, lesões da vesícula biliar e lesões benignas, como adenomas, nem a tumores malignos não epiteliais.

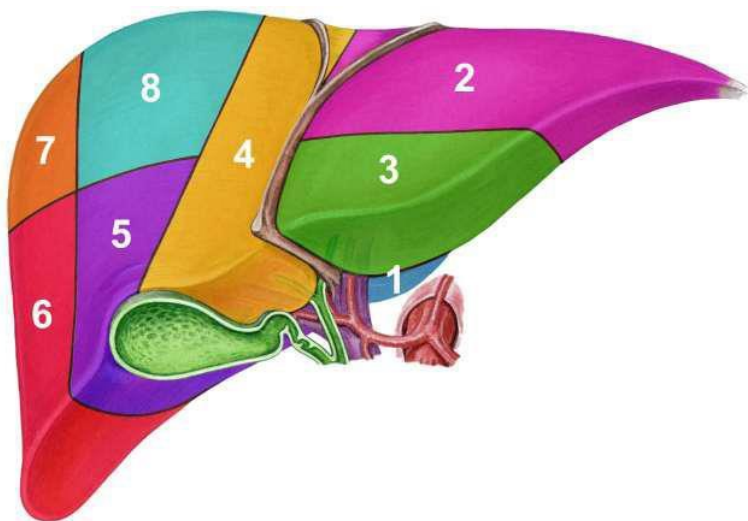
## Nota 1 — Amostra(s) submetida(s) (obrigatório)

### Razão/suporte baseado em evidências

Ao avaliar amostras macroscópicas que contêm tumores epiteliais malignos do fígado, é importante estabelecer a natureza da ressecção cirúrgica.<sup>1</sup> A ressecção de tumores do fígado é efetuada por ressecção segmentar<sup>2</sup>, seguindo os planos dos segmentos da totalidade do fígado definidos por ecografia intraoperatória, ou por ressecção não anatômica (em cunha) para lesões subcapsulares pequenas e acessíveis. O conjunto de dados também deve ser aplicado a amostras de hepatectomia total de doentes submetidos a transplante hepático, em caso de tumor.

A anatomia segmentar do fígado é mostrada na Figura 1. Os limites dos oito segmentos representam as separações entre partes do fígado perfundidas por ramos principais da artéria hepática e da veia porta e formam a base das várias opções cirúrgicas para ressecção hepática importante.

Os procedimentos de segmentectomia resultam em amostras de ressecção dimensionáveis. O cirurgião deve indicar quais os segmentos incluídos, porque isso pode não ser evidente a partir da topografia da amostra. O limite dos segmentos é definido pelo curso dos vasos intra-hepáticos e não pode ser inferido a partir de referências anatômicas da superfície. Sempre que possível, deve ser disponibilizado ao patologista, no momento de dissecação da amostra, o relatório imagiológico.



### **Figura 1: Amostras de segmentectomia<sup>3</sup>**

Hepatectomia direita: segmentos 5–8

Trisseccionectomia direita: segmentos 4–8

Seccionectomia lateral esquerda: segmentos 2–3

Hepatectomia esquerda: segmentos 2–4

Trisseccionectomia esquerda: segmentos 1–5 e 8

Hepatectomia total: segmentos 1–8

A intervenção cirúrgica para colangiocarcinomas que surgem no hilo (ou seja, proximal à junção do canal cístico com o canal hepático comum) incluirá, geralmente, uma extensão de canal extra-hepático em

continuidade com os segmentos ou lobos do fígado. Existe uma variabilidade anatómica considerável no hilo do fígado e o patologista deve consultar o cirurgião se a identidade dos vasos e canais hilares principais não for clara a partir da informação fornecida no formulário de pedido. Tenha em atenção que este guia de relatório não se aplica a carcinomas do canal biliar mais distal ressecados sem hepatectomia. As amostras podem incluir gânglios linfáticos, quer sejam dessecados separadamente pelo cirurgião ou encontrados no hilo do fígado na amostra ressecada. Uma amostra de linfadenectomia regional incluirá habitualmente seis ou mais gânglios linfáticos para câncros intra-hepáticos e da vesícula biliar primários e 15 gânglios linfáticos para colangiocarcinomas peri-hilares.<sup>4</sup> Os gânglios linfáticos regionais são os que se situam no ligamento hepatoduodenal: hilar, canal cístico, pericolédoco, artéria hepática e veia porta no caso de colangiocarcinoma peri-hilar. Por vezes, são ressecados gânglios linfáticos mais distantes e o seu envolvimento é classificado como metástases distantes (M1). Não existe categoria pN2 para o colangiocarcinoma intra-hepático, mas, como o número de gânglios linfáticos positivos está correlacionado com a sobrevivência, esta categoria foi adicionada na TNM8 para casos com quatro ou mais metástases.<sup>4,5</sup>

**↑ Retroceder**

## **Nota 2 — Satelitose (recomendado)**

### **Razão/suporte baseado em evidências**

#### Carcinoma hepatocelular

Em vários estudos de carcinoma hepatocelular, verificou-se que a presença de tumores satélite está relacionada com a recorrência, embora não exista consenso sobre a definição de satelitose.<sup>6-13</sup> Roayaie *et al*<sup>11</sup> utilizaram uma definição de tumores com tamanho inferior ou igual a 2 cm e localizados a uma distância de 2 cm ou menos do tumor principal. O Liver Cancer Study Group (Grupo de Estudo do Câncer do Fígado) do Japão incluiu na sua definição que os nódulos satélites devem ser histologicamente semelhantes ou menos diferenciados do que o tumor principal.<sup>7</sup> Após análise de literatura adicional, sugerimos a definição “quando um nódulo satélite estiver separado do tumor principal por uma distância superior à do diâmetro do satélite”. É, contudo, reconhecido que a distinção exata entre satelitose e metástases intra-hepáticas pode ser difícil.

#### Colangiocarcinoma

Não existem dados disponíveis sobre o colangiocarcinoma intra-hepático ou peri-hilar.

**↑ Retroceder**

## **Nota 3 — Rotura macroscópica do tumor (recomendado)**

### **Razão/suporte baseado em evidências**

#### Carcinoma hepatocelular

Existem vários estudos que descrevem a rotura espontânea do carcinoma hepatocelular. Isto é mais frequentemente observado no Oriente associado a tumores grandes e com pior prognóstico do que o carcinoma hepatocelular não roturado. Este é, em grande parte, um diagnóstico clínico, com apresentação típica de dor abdominal e hemorragia e confirmação radiológica/cirúrgica. Uma análise realizada em 2006<sup>14</sup> resume várias pequenas séries de doentes que foram sujeitos a ressecção imediata no momento da rotura ou a ressecção faseada. A maior destas séries descritas ocorreu em 60 doentes.<sup>14</sup> O estágio e o grau patológico não foram estatisticamente diferentes quando comparados com séries não roturadas. O tempo até à recorrência foi curto, mas sem sobrevivência. Este estudo apenas descreveu casos com carcinoma hepatocelular e rotura e tem de ser distinguido de fragmentação peri-operatória da cápsula, que ocorre por vezes com tumores grandes, salientes e macios/friáveis.

## Colangiocarcinoma

Não existem dados disponíveis sobre o colangiocarcinoma intra-hepático ou peri-hilar.

↑ Retroceder

### **Nota 4 — Local e número de tumores (obrigatório)**

#### **Razão/suporte baseado em evidências**

##### Carcinoma hepatocelular

O local, o tamanho e o número de tumores são fatores de prognóstico importantes no carcinoma hepatocelular. Com base nos dados da sobrevivência, a 8.ª edição do sistema TNM<sup>4</sup> subdividiu a categoria “T” por tamanho do tumor e por número de tumores. Para o estadiamento TNM, tumores múltiplos incluem satelitose, tumores multifocais e metástases intra-hepáticas. As linhas de orientação de tratamento do carcinoma hepatocelular baseadas no sistema de estadiamento do Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC — Cancro do Fígado da Clínica de Barcelona) (também proposto na Europa e nos EUA) recomendam a ressecção hepática apenas para doentes com um único carcinoma hepatocelular (sem hipertensão da veia porta).<sup>15,16</sup> O número de tumores é um dos mais importantes fatores preditivos da recorrência e da sobrevivência global<sup>17-21</sup> e correlaciona-se com a presença de invasão microvascular.<sup>22</sup> Um tumor com um ou mais nódulos satélites circundantes aparentes deve ser considerado como um tumor único quando os restantes nódulos estão ligados ao tumor principal.<sup>23</sup> Neste contexto, o satélite aparente pode representar um bordo frontal irregular do tumor.

##### Colangiocarcinoma intra-hepático

O número de tumores e o respetivo tamanho (ver **Nota 5 DIMENSÃO MÁXIMA DO TUMOR**) foram igualmente reconhecidos como importantes fatores de prognóstico no colangiocarcinoma intra-hepático.<sup>24-28</sup> A multifocalidade foi incorporada no sistema de estadiamento TNM (8.ª edição).<sup>4</sup> No estudo realizado por Nuzzo *et al*<sup>29</sup>, doentes com mais de quatro lesões demonstraram sobrevivência global e sobrevivência livre de doença significativamente mais baixas. Além disso, a presença de mais de quatro lesões foi considerada como um importante fator prognóstico de recorrência. Para o estadiamento TNM, tumores múltiplos incluem metástases satélites e intra-hepáticas. Foi demonstrado, em análises univariáveis e multivariáveis, que a presença de lesões satélite tem um impacto negativo na sobrevivência global.<sup>30</sup> Roayaie *et al*<sup>31</sup> demonstraram que a presença de lesões satélite estava associada a uma menor sobrevivência livre de doença. Porém, não existe atualmente uma definição clara de satélites no contexto do colangiocarcinoma intra-hepático.

Deve ser apresentada no relatório a localização de todos os tumores (carcinoma hepatocelular e colangiocarcinoma intra-hepático), pois é importante para correlação com os exames imagiológicos. Devem ser obtidos cortes de tecido representativos de cada nódulo.

##### Colangiocarcinoma peri-hilar

O colangiocarcinoma peri-hilar é definido como um colangiocarcinoma que surge logo acima da junção do canal hepático comum com o canal cístico e até às divisões de segunda ordem do canal hepático esquerdo e direito, correspondendo aos canais que têm glândulas peribiliares. O local do colangiocarcinoma peri-hilar deve ser descrito de acordo com os canais envolvidos macroscopicamente (canal hepático direito, esquerdo e comum).

↑ Retroceder

## Nota 5 — Dimensão máxima do tumor (obrigatório)

### Razão/suporte baseado em evidências

O tamanho do tumor é um importante fator determinante do estágio e deve ser registado em todos os casos, tanto no carcinoma hepatocelular como no colangiocarcinoma. O diâmetro máximo, medido até ao milímetro mais próximo, pode ser avaliado em amostras não fixadas ou fixadas (em amostras não fixadas evita a subestimativa resultante da diminuição do tamanho induzida pela fixação com formol). Nos casos com múltiplos tumores, foi recomendada a indicação do tamanho dos 5 tumores maiores, pelo menos<sup>32</sup>, embora possa ser mencionado um intervalo para nódulos tumorais adicionais.

#### Carcinoma hepatocelular

O tamanho grande (> 5 cm) e múltiplos nódulos tumorais são fatores de prognóstico desfavoráveis para doentes com carcinoma hepatocelular após ressecção hepática.<sup>33,34</sup> A TNM8 também utiliza um tamanho de 2 cm para dividir o estágio pT1 em carcinoma hepatocelular pT1a solitário < 2 cm, independentemente da invasão microvascular, e em pT1b para doentes com carcinoma hepatocelular > 2 cm sem invasão microvascular. O tamanho do tumor está associado ao grau patológico do carcinoma hepatocelular, à probabilidade de invasão vascular e ao prognóstico de doentes com carcinoma hepatocelular após tratamentos potencialmente curativos, como ressecção cirúrgica e ablação médica.<sup>35-38</sup> Contudo, os dados sobre o tamanho do tumor são controversos. Num documento recente elaborado por Goh *et al*<sup>39</sup>, o número de nódulos (> 3), mas não o seu tamanho, foi considerado como um fator preditivo negativo independente da sobrevivência global (OS — overall survival). O estudo de Kluger *et al*<sup>40</sup> também demonstrou que o tamanho é, por si só, um fator de prognóstico limitado.

#### Colangiocarcinoma intra-hepático

Utilizando um conjunto de dados de várias instituições, foi salientado que a importância do tamanho do tumor para o prognóstico do colangiocarcinoma intra-hepático tem um efeito limiar não linear no prognóstico.<sup>25</sup> Noutro estudo, foi demonstrado que o colangiocarcinoma intra-hepático unifocal com diâmetro < 2 cm tinha um prognóstico superior após transplante hepático em comparação com tumores maiores ou multifocais.<sup>41</sup>

#### Colangiocarcinoma peri-hilar

A dimensão máxima do tumor é mais difícil de medir no caso do colangiocarcinoma peri-hilar, uma vez que a extensão do tumor requer confirmação histológica para uma avaliação exata. Tanto a extensão linear do tumor juntamente com o canal biliar como o diâmetro máximo de qualquer lesão de massa devem ser incluídos para correlação com os exames imagiológicos pré-operatórios.

**↑ Retroceder**

## Nota 6 — Legenda de identificação de blocos<sup>42</sup> (recomendado)

### Razão/suporte baseado em evidências

A origem/designação de todos os blocos de tecido deve ser registada, sendo preferível documentar estas informações no relatório patológico final. Isto é particularmente importante se surgir a necessidade de análise interna ou externa. O analisador tem de ter a certeza acerca da origem de cada bloco para poder fornecer uma opinião especializada informada. Se esta informação não estiver incluída no relatório patológico final, deverá estar disponível no sistema informático do laboratório e ser transmitida ao patologista responsável pela análise. Em muitos laboratórios, é utilizada a fotografia de amostras macroscópicas com amostras de ressecção, que é considerada a melhor prática. A anotação da imagem capturada pode facilitar a compreensão da origem das amostras em tais circunstâncias e ajudar na revisão posterior de um caso. Além disso, pode fornecer informações úteis no contexto de reuniões multidisciplinares.

O registo da origem/designação dos blocos de tecido facilita a sua recuperação para, por exemplo, mais testes imuno-histoquímicos ou análise molecular, estudos de investigação ou ensaios clínicos.

Devido à importância do estado das margens de ressecção, recomenda-se que todas as superfícies cirúrgicas (plano de transecção hepática e tecidos hilares para o colangiocarcinoma peri-hilar) sejam coradas antes da dissecação da amostra. Por vezes, podem ser utilizadas diferentes cores para identificar margens cirúrgicas específicas. Esta informação também deve ser registada na legenda de blocos de tecido.

Os blocos precisos irão variar consoante o tipo de amostra e de tumor.<sup>43-46</sup> O número de blocos é influenciado pelo tipo de tumor. No caso do carcinoma hepatocelular, recomenda-se que, no mínimo, sejam examinados três blocos de tumores e sejam colhidas amostras de todas as áreas macroscopicamente distintas. São fornecidas as seguintes linhas de orientação para tumores intra-hepáticos:

- Tumor com margem de ressecção hepática mais próxima (quando estiver suficientemente próxima do tumor para ser incluída no bloco).
- Outros blocos de tumor com tecido hepático adjacente (para invasão vascular microscópica).
- Cápsula do fígado, se existir a possibilidade de invasão capsular, ou seja, quando existe tumor subjacente e tecido aderente sobrejacente ou invasão capsular macroscópica. Quando a cápsula parecer intacta sobre tumor subcapsular, com uma superfície lisa e brilhante, não é necessária histologia para confirmar a integridade capsular.
- Leito e parede da vesícula biliar quando existir tumor intra-hepático adjacente.
- Qualquer local macroscopicamente sugestivo de invasão vascular ou do canal biliar.
- Restante fígado (colhido o mais longe possível do tumor).

Deve ser retirado um bloco representativo do restante fígado, independentemente de parecer ou não normal a nível macroscópico.

No caso do colangiocarcinoma peri-hilar, a dissecação cuidadosa e a colheita de blocos da árvore biliar são necessárias para delinear a extensão e o estado das margens. A margem distal da árvore biliar e a margem proximal do(s) canal(is) esquerdo ou direito devem ser identificadas antes da dissecação. Isto é auxiliado se o cirurgião identificar e marcar as estruturas, por exemplo com um fio de sutura colorido. As margens de ressecção destes canais podem ser submetidas em separado pelo cirurgião, com ou sem um pedido para corte congelado.

 **Retroceder**

## **Nota 7 — Tipo histológico do tumor (obrigatório)**

### **Razão/suporte baseado em evidências**

#### Carcinoma hepatocelular

Com a exceção da variante fibrolamelar do carcinoma hepatocelular, que é considerada na atual classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS) como um tumor distinto do carcinoma hepatocelular, as variantes arquiteturais e citológicas do carcinoma hepatocelular (como trabecular, compacto, pseudoacinar, cirrótico, sarcomatoide, de células claras, esteato-hepatite, etc.) são todas consideradas como carcinoma hepatocelular.

O carcinoma hepatocelular em fase inicial é um carcinoma hepatocelular de baixo grau e estágio inicial com um diâmetro de 2 cm e um aspeto vagamente nodular que se funde impercetivelmente com o parênquima adjacente.<sup>47</sup> Tem um suprimento sanguíneo e um perfil imagiológico diferentes quando comparado com o carcinoma hepatocelular convencional (avançado) e pode coexistir com este carcinoma hepatocelular, o que lhe confere um aspeto nódulo-em-nódulo. No atual esquema da OMS, não é classificado em separado do carcinoma hepatocelular.

O carcinoma hepatocelular fibrolamelar tem um melhor prognóstico quando comparado com o carcinoma hepatocelular convencional como um todo, mas o desfecho é semelhante quando comparado com o carcinoma hepatocelular convencional que surge em fígado não cirrótico.<sup>48,49</sup>

### Colangiocarcinoma

O colangiocarcinoma é ainda classificado de acordo com o local nos tipos intra-hepático, peri-hilar e distal.<sup>50</sup> O colangiocarcinoma intra-hepático é definido como estando localizado a montante dos canais biliares de segundo grau. O colangiocarcinoma peri-hilar situa-se na área entre os canais biliares de segundo grau e a inserção do canal cístico no canal biliar comum.

O carcinoma hepatocelular-colangiocarcinoma combinado é definido como contendo elementos inequívocos, intimamente misturados, de ambos os tipos de tumor, carcinoma hepatocelular e colangiocarcinoma.<sup>51</sup> Os tumores de colisão não são considerados como neoplasias combinadas. O tipo clássico mostra áreas típicas de carcinoma hepatocelular e colangiocarcinoma, que podem ser confirmadas com corantes histoquímicos (mucina) e imuno-histoquímicos.<sup>52</sup> Alguns tumores apresentam características de supostas células precursoras ou células-mãe, sendo agora reconhecidos como um subtipo específico na classificação da OMS de 2010.<sup>51</sup> Podem ser utilizados diversos marcadores imuno-histoquímicos para suportar o diagnóstico, mas estes tumores continuam a não ser totalmente compreendidos. Apesar de os dados demográficos e as características clínicas do carcinoma hepatocelular-colangiocarcinoma intra-hepático combinado, incluindo a idade, o sexo, a associação com o VHB, o VHC e a cirrose, se assemelharem aos do carcinoma hepatocelular na 8.ª e na 7.ª edições da classificação TNM da OMS, tais tumores combinados são estadiados como colangiocarcinoma intra-hepático sendo, para fins de relatório, recomendado que o conjunto de dados seja utilizado tal como para colangiocarcinomas intra-hepáticos típicos.

A neoplasia papilar intraductal com um componente invasivo deve especificar o tipo de carcinoma invasivo. A neoplasia papilar intraductal com diferenciação pancreatobiliar do epitélio de revestimento dá normalmente origem ao adenocarcinoma tubular, enquanto as neoplasias com revestimento tipo intestinal podem estar associadas a um tipo mucinoso (coloide) de carcinoma invasivo, que tem um melhor prognóstico.<sup>53</sup>

O colangiocarcinoma intra-hepático tem tipicamente um padrão glandular microacinar com esclerose central, baseando-se a distinção do adenocarcinoma metastático, sobretudo do estômago ou do pâncreas, na massa intra-hepática única ou dominante e na ausência de tumor primário extra-hepático conhecido. Os colangiocarcinomas intra-hepáticos são, na sua maioria, adenocarcinomas puros. Variantes raras listadas na classificação da OMS incluem adenoescamoso, escamoso, mucinoso, em anel de sinete, de células claras, mucoepidermoide, semelhante a linfopitelioma (associado ao vírus de Epstein-Barr [EBV]) e colangiocarcinomas intra-hepáticos sarcomatosos.

Existem outros tumores hepáticos, como hepatoblastoma, tumores neuroendócrinos, tumor rabdoide, carcinosarcoma, etc. que têm um componente epitelial, contudo, não se prevê que este conjunto de dados fosse usado para tais ressecções.

## **Classificação de tumores do fígado e dos canais biliares intra-hepáticos da OMS<sup>a</sup>**

<b>Descritor</b>	<b>Códigos ICD-O</b>
<b>Tumores epiteliais: hepatocelulares</b>	
<i>Malignos</i>	
Carcinoma hepatocelular	8170/3
Carcinoma hepatocelular, variante fibrolamelar	8171/3
Carcinoma indiferenciado	8020/3

Descritor	Códigos ICD-O
<b>Tumores epiteliais: biliares</b>	
<i>Malignos</i>	
Colangiocarcinoma intra-hepático	8160/3
Neoplasia papilar intraductal com carcinoma invasivo associado	8503/3*
Neoplasia quística mucinosa com carcinoma invasivo associado	8470/3
<i>Tumores malignos de origem mista ou incerta</i>	
Colangiocarcinoma-hepatocelular combinado	8180/3

a Os códigos da morfologia são da International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O — Classificação Internacional de Doenças para Oncologia) e do Systematized Nomenclature of Medicine (SNOMED — Nomenclatura sistematizada de medicina). O comportamento é codificado com /0 para tumores benignos; /1 para comportamento não especificado, limiar ou incerto; /2 para carcinoma in situ e neoplasia intraepitelial de grau III e /3 para tumores malignos.

\* Estes novos códigos foram aprovados pela comissão da IARC/OMS para os códigos ICD-O na sua reunião de março de 2010.

© World Health Organisation/International Agency for Research on Cancer (IARC). (Organização Mundial de Saúde/Agência Internacional para a Investigação do Cancro) Reproduzido com permissão.

↑ **Retroceder**

## Nota 8 — Padrão de crescimento do tumor (recomendado)

### Razão/suporte baseado em evidências






#### Carcinoma hepatocelular

Existem duas formas principais de nomenclatura acerca do padrão de crescimento do carcinoma hepatocelular. No livro azul da OMS, 4.ª edição<sup>51</sup>, são descritos tipos macroscópicos nodular, massivo e difuso para o carcinoma hepatocelular avançado. O carcinoma hepatocelular em fase inicial é uma entidade separada, um tumor de baixo grau, num estágio inicial. Grosso modo, o carcinoma hepatocelular em fase inicial é uma lesão nodular mal definida com diâmetro < 2 cm (daí os termos “carcinoma hepatocelular pequeno vagamente nodular” e “carcinoma hepatocelular pequeno com margens indistintas” que foram utilizados para este tumor).

No esquema do Liver Cancer Study Group of Japan (Grupo de Estudo do Cancro do Fígado do Japão)<sup>54</sup>, os tipos macroscópicos do carcinoma hepatocelular incluem margens indistintas (tipo nodular pequeno com margens indistintas), margens distintas (tipo nodular simples, tipo nodular simples com crescimento extranodular, tipo multinodular confluyente) e margens irregulares (tipo infiltrativo). Nesta classificação, o tipo nodular pequeno com margens indistintas (aspecto vagamente nodular) corresponde a nível histológico ao carcinoma hepatocelular em fase inicial.<sup>47,55,56</sup> Este carcinoma é bem diferenciado e tem um período mais prolongado até à recorrência e uma taxa de sobrevivência aos 5 anos mais elevada quando comparado com o carcinoma hepatocelular avançado.<sup>57</sup>

O carcinoma hepatocelular avançado apresenta margens distintas (tipo nodular simples, tipo nodular simples com crescimento extranodular e tipo multinodular confluyente) ou margens irregulares (tipo infiltrativo) e é maioritariamente moderadamente a mal diferenciado, muitas vezes com evidência de invasão microvascular. No caso do carcinoma hepatocelular avançado de tipo macroscópico nodular distinto, o “tipo nodular simples” tem um prognóstico melhor do que o “tipo nodular simples com crescimento extranodular” ou “tipo multinodular confluyente”.<sup>57,58</sup>

**Figura 2: Diagrama esquemático dos 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 pequeno com margem indistinta
Simple nodular type with distinct margin	Tipo nodular simples com margem distinta
Simple nodular type with extranodular growth	Tipo nodular simples com crescimento extranodular
Confluent multinodular type	Tipo multinodular confluyente
Margin irregular (infiltrative type)	Margem irregular (tipo infiltrativo)

#### Colangiocarcinoma intra-hepático

São descritos quatro padrões de crescimento tumoral para o colangiocarcinoma intra-hepático: o tipo com formação de massas, o tipo com infiltração periductal, o tipo com crescimento intraductal e o tipo misto.<sup>51</sup> O colangiocarcinoma intra-hepático com formação de massas (65% dos casos) forma um nódulo bem demarcado que cresce num padrão radial e invade o parênquima hepático adjacente. O colangiocarcinoma de tipo com infiltração periductal (6% dos casos) tem um padrão de crescimento longitudinal difuso ao longo do canal biliar e o de tipo de crescimento intraductal (4% dos casos) mostra um tumor polipoide ou papilar dentro do lúmen do canal biliar dilatado. Os restantes 25% dos casos de colangiocarcinoma intra-hepático crescem num padrão misto de formação de massas/infiltração periductal.<sup>59</sup> Análises limitadas sugerem que o tipo com infiltração periductal difusa pode estar associado a pior prognóstico, mas a importância do padrão de crescimento para o prognóstico é controversa.<sup>27,60</sup>

#### Colangiocarcinoma peri-hilar

O padrão de crescimento com infiltração periductal é o padrão característico para o colangiocarcinoma periductal, com ou sem lesão de massa associada. Quando presentes, as lesões de massa dentro dos tecidos peri-hilares têm frequentemente células escassas com estroma desmoplásico abundante. Ao contrário da maioria dos tumores intra-hepáticos, em que as margens do tumor são claramente evidentes macroscopicamente, não é possível distinguir a extensão do colangiocarcinoma peri-hilar a olho nu. Poderá existir tecido cicatricial no canal biliar ou fibrose peritumoral associados, enquanto podem estar presentes células tumorais isoladas no tecido adiposo além da margem do tumor aparente. Para o colangiocarcinoma hilar é necessária a colheita extensa de amostras para identificar a extensão, a dimensão e o estado das margens destes tumores. Quando não existe invasão direta do fígado adjacente (pT2b), existe normalmente um padrão de crescimento expansível mais celular.



## Nota 9 – Grau histológico (obrigatório)

### Razão/suporte baseado em evidências

#### Carcinoma hepatocelular

O grau do tumor também está relacionado com o prognóstico do carcinoma hepatocelular.<sup>43,46,61-63</sup> A classificação tem sido convencionalmente dividida em quatro categorias com base nas características arquiteturais e nucleares, de acordo com a classificação de Edmondson e Steiner de 1954.<sup>64</sup> Esta classificação também é citada em textos de referência padrão.<sup>65</sup> Um documento de consenso recente defendeu um sistema de classificação em três pontos (bem, moderadamente ou mal diferenciado) em que apenas o pior grau era registado no relatório final. Isto é suportado pela importância para o prognóstico se centrar na separação entre neoplasias bem e mal diferenciadas.<sup>63</sup> No sistema de classificação de três pontos, o carcinoma hepatocelular de graus 1 e 2 de Edmondson e Steiner é combinado como carcinoma hepatocelular bem diferenciado. Para fins práticos, os carcinomas hepatocelulares bem diferenciados são aqueles em que as células tumorais se assemelham de perto a hepatócitos, de tal forma que o diagnóstico diferencial é com nódulo displásico (na cirrose) ou adenoma (em fígados não cirróticos). Os carcinomas hepatocelulares mal diferenciados são aqueles em que a natureza hepatocelular do tumor não é evidente a partir da morfologia.

Numa análise sistemática de estudos que investigam resultados após o transplante hepático ou a ressecção cirúrgica devido a carcinoma hepatocelular, quinze mencionaram especificamente o papel da classificação em graus para o prognóstico: em 8 estudos, a classificação em graus foi estatisticamente relacionada com o prognóstico tanto em análises univariáveis como multivariáveis. Em 4 estudos, foi estatisticamente relacionada com o prognóstico em análise univariável, mas não em multivariável, embora nos restantes 3 estudos a classificação em graus não tenha sido estatisticamente relacionada com o prognóstico.

Porém, a maioria dos estudos apenas se refere à avaliação da classificação em graus de acordo com os critérios de Edmondson e Steiner, mas vários estudos mencionaram os graus G1 G2 G3 enquanto outros mencionaram G1 G2 G3 G4. Apesar de quase todos eles condensarem os graus G1 e G2 como “baixo grau” e os graus G3 e G4 como “alto grau” (nos estudos em que apenas G1, G2 e G3 são mencionados, G3 é sempre considerado como “alto grau”). Um estudo único abordou a variação entre observadores e o desempenho dos patologistas que foi pior quando aplicavam a classificação G1 G2 G3 G4 e melhor quando comparavam apenas baixo grau versus alto grau. Recomendamos a utilização da escala de três pontos (G1, G2, G3).

#### Colangiocarcinoma

Não foram estabelecidos critérios definitivos para a classificação histológica dos colangiocarcinomas, contudo, o seguinte sistema de classificação quantitativo baseado na proporção da formação de glândulas dentro do tumor é normalmente utilizado para colangiocarcinomas intra-hepáticos:

- não é possível avaliar o grau;
- bem diferenciado (mais de 95% do tumor é composto por glândulas);
- moderadamente diferenciado (50% a 95% do tumor é composto por glândulas);
- mal diferenciado (5% a 49% do tumor é composto por glândulas).

É, no entanto, reconhecido que existem diferenças biológicas entre colangiocarcinomas peri-hilares e intra-hepáticos e recomenda-se que o colangiocarcinoma peri-hilar seja considerado da mesma forma que os adenocarcinomas pancreáticos/do canal biliar grande em relação à classificação da diferenciação em que o estadiamento é regido pelo componente menos bem diferenciado em vez de pela avaliação da proporção do tumor composta por elementos glandulares.

 **Retroceder**

## **Nota 10 — Extensão da invasão (obrigatório)**

### **Razão/suporte baseado em evidências**

#### Carcinoma hepatocelular

O carcinoma hepatocelular pode invadir diretamente os órgãos adjacentes. A perfuração do peritônio visceral ou a extensão para órgãos adjacentes (além da vesícula biliar) são classificadas como pT4 no sistema de estadiamento TNM.<sup>4</sup>

A presença de invasão histológica de órgãos adjacentes pelo tumor é indicativa de mau prognóstico.<sup>66-68</sup> A localização mais frequente da extensão do carcinoma hepatocelular noutros órgãos é o diafragma, seguido pela glândula suprarrenal direita, a parede abdominal, o cólon, o estômago e o pâncreas.

A extensão do tumor para órgãos adjacentes deve ser confirmada histologicamente, uma vez que podem ocorrer discrepâncias entre os exames macroscópico e microscópico. Estudos publicados demonstraram que existiu confirmação histológica de invasão tumoral em 7%–43% dos casos em que houve suspeita da extensão do carcinoma hepatocelular a órgãos adjacentes durante a cirurgia.<sup>69-72</sup> Num estudo mais recente<sup>67</sup>, o diagnóstico pré-operatório por exame radiológico foi confirmado em apenas 12 (28,5%) casos após a ressecção cirúrgica.

#### Colangiocarcinoma

A extensão do colangiocarcinoma intra-hepático para estruturas extra-hepáticas é classificada como estágio pT4 pelo sistema TNM. De acordo com as linhas de orientação internacionais<sup>73</sup>, os colangiocarcinomas intra-hepáticos no estágio pT4 são considerados tumores irresssecáveis.

 **Retroceder**

## **Nota 11 — Invasão vascular (obrigatório)**

### **Razão/suporte baseado em evidências**

#### Carcinoma hepatocelular

A invasão vascular é um fator de prognóstico independente no carcinoma hepatocelular após a ressecção<sup>46,61,74-79</sup>, bem como após o transplante.<sup>80-85</sup> A invasão vascular afeta a sobrevivência também no carcinoma hepatocelular em fase inicial.<sup>86</sup> No sistema de estadiamento TNM, a invasão vascular é um componente do estágio pT.<sup>4</sup>

A invasão vascular é classificada como macroscópica ou microscópica. A invasão vascular macroscópica é definida como a invasão para dentro de um vaso principal que pode ser identificada durante o exame macroscópico ou radiológico e que faz parte dos sistemas de estadiamento estabelecidos, como a classificação

de Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC — Cancro do Fígado da Clínica de Barcelona).

Para a classificação patológica na 8.ª edição da TNM<sup>4</sup>, o envolvimento de um ramo importante da veia porta ou da veia hepática é classificado como pT4. Isto refere-se aos ramos direito ou esquerdo principais da veia, porque distintamente da invasão vascular macroscópica, que se relaciona com o envolvimento macroscopicamente visível de qualquer vaso, a largura do vaso não é útil, porque o tumor intravascular pode distender o calibre da veia.

A invasão vascular microscópica é normalmente definida como um tumor dentro de um espaço vascular revestido por endotélio, visível apenas sob microscopia, identificado no tecido hepático, que circunda o tumor e os vasos venoso na cápsula tumoral e/ou nos septos fibrosos não capsulares. Contudo, não existe consenso relativamente a esta definição de invasão vascular microscópica.<sup>87</sup> Foi descrita variabilidade interobservador e intraobservador na avaliação da invasão vascular microscópica no carcinoma hepatocelular.<sup>11</sup>

A invasão vascular microscópica pode ser avaliada em cortes de tecido corados com hematoxilina-eosina, seguindo critérios rigorosos para evitar interpretação errónea (ou seja, a presença de células tumorais num espaço revestido por células endoteliais, a fixação de células tumorais à parede vascular ou a identificação da parede muscular ou lâmina elástica no caso de vasos sanguíneos de maior dimensão). Em casos difíceis, a utilização de coloração imuno-histoquímica específica para o músculo liso (tal como h-caldesmon) pode ser útil para confirmar a natureza vascular das lesões suspeitas. Também podem ser úteis corantes especiais para fibras elásticas (p. ex., azul Vitória, orceína, E-VG).<sup>87</sup> Quando existem aspetos suspeitos de invasão vascular, mas os critérios acima não estão satisfeitos, isto pode ser registado como “indeterminado”, não sendo considerado como invasão vascular microscópica para fins de estadiamento.

Existem vários estudos que subclassificam a invasão vascular microscópica de acordo com a distância dos vasos ao carcinoma hepatocelular, o número de canais vasculares envolvidos e/ou o número de células cancerígenas identificadas dentro do vaso, que conseguem demonstrar a importância do prognóstico para a sobrevivência.<sup>59,88,89,90</sup> Contudo, estes estudos não foram validados por estudos prospetivos e/ou grupos independentes, pelo que a subclassificação da invasão vascular microscópica não é, nesta fase, um item obrigatório.

### Colangiocarcinoma

A invasão vascular é um fator de prognóstico importante para o colangiocarcinoma intra-hepático.<sup>91-95</sup> A invasão vascular macroscópica é um potente fator preditivo da sobrevivência: a sobrevivência aos 5 anos foi descrita como sendo de 0% para doentes com invasão vascular macroscópica.<sup>91,92</sup>

Para o sistema de estadiamento TNM, a invasão vascular é um componente do estágio pT.

 **Retroceder**

## **Nota 12 — Invasão perineural (recomendado)**

### **Razão/suporte baseado em evidências**

A importância da invasão perineural é maior para o colangiocarcinoma intra-hepático do que para o carcinoma hepatocelular. Mavros *et al*<sup>95</sup> realizaram uma análise sistemática de 57 estudos que englobaram 4756 doentes com colangiocarcinoma intra-hepático. 29% dos doentes apresentavam evidências de invasão perineural. Em 7 dos 12 estudos para os quais estavam disponíveis dados, isto foi observado como um indicador de prognóstico importante em análise univariável, mas não teve valor prognóstico

independente em análise multivariável.

A invasão perineural é particularmente frequente no colangiocarcinoma peri-hilar e é um indicador de prognóstico importante da recorrência.<sup>96</sup> O reconhecimento da invasão perineural, considerada “indeterminada” em tecidos corados com hematoxilina-eosina, pode ser auxiliado pela imuno-histoquímica com S100.

 **Retroceder**

## **Nota 13 — Resposta à terapêutica neoadjuvante (recomendado)**

### **Razão/suporte baseado em evidências**

#### Carcinoma hepatocelular

Os doentes com carcinoma hepatocelular na cirrose são submetidos cada vez mais a terapêutica locorregional utilizando uma grande variedade de modalidades, como a ablação por radiofrequência e a quimioembolização transarterial. Em algumas circunstâncias, os tumores que se encontrem além dos critérios aceitáveis para transplante são classificados em estádios mais baixos com êxito.<sup>97-99</sup> A resposta à terapêutica é avaliada por exames imagiológicos e/ou pela diminuição do nível de AFP.

A classificação num estádio mais baixo ou a necrose total do tumor após terapêutica foram associadas a uma melhoria do desfecho após ressecção e transplante hepático.<sup>100-103</sup> Existem dados limitados para determinar a importância da quantificação patológica da necrose tumoral após terapêutica locorregional. Apesar de percentagens como 50%<sup>104</sup> e 90%<sup>105</sup> de necrose terem sido utilizadas em alguns estudos, não existem dados suficientes para fazer recomendações definitivas sobre os valores limiares (“cut-off”) para a necrose que se correlacionem com o desfecho. Apesar de não ser necessário, uma estimativa da extensão da necrose pode fornecer feedback valioso para que a equipa clínica a correlacione com a classificação num estádio abaixo observada nos exames imagiológicos.<sup>100,102</sup>

Não existem linhas de orientação definitivas sobre como avaliar a extensão da necrose e, na maioria dos estudos, a análise patológica não foi realizada de forma sistemática. Quando possível, deve realizar-se o exame microscópico de todo o tumor. No caso de colheita de amostra seletiva, foi recomendada a colheita da totalidade de um corte transversal se o tumor tiver um tamanho  $\leq 2$  cm com um corte adicional para cada 1 cm no caso de tumores maiores.<sup>63</sup> É muitas vezes necessária a colheita de amostras adicionais de áreas que aparentam ser viáveis a nível macroscópico. A extensão global da necrose deve ser estimada com base numa combinação de achados macroscópicos e microscópicos. A extensão da necrose deve ser comunicada em até 5 dos maiores nódulos tumorais.<sup>63</sup>

#### Colangiocarcinoma

A quimioterapia neoadjuvante tem sido utilizada em doentes com colangiocarcinoma. A presença de necrose tumoral completa está associada a um prognóstico favorável em doentes que vão posteriormente ser submetidos a transplante hepático devido a colangiocarcinoma peri-hilar.<sup>106,107</sup> Contudo, não existem atualmente linhas de orientação definitivas sobre como avaliar a extensão da necrose ou sobre outras características que possam ser indicativas de regressão tumoral no colangiocarcinoma.

 **Retroceder**

## Nota 14 — Estado da margem<sup>108</sup> (obrigatório)

### Razão/suporte baseado em evidências

#### Carcinoma hepatocelular

Numa meta-análise de 5 ensaios de tratamento do carcinoma hepatocelular não se verificaram diferenças na recorrência nem na sobrevivência para margens < 10 mm em comparação com margens > 10 mm.<sup>109</sup> Numa análise de 14 séries de casos retrospectivos (4197 doentes com dados de sobrevivência de 10 anos) verificou-se que uma margem > 10 mm foi um fator de prognóstico positivo importante.<sup>110</sup> Mais recentemente, foi descrito em várias séries que margens com tamanho < 1 mm ou > 1 mm são importantes em análises multivariáveis, incluindo no caso de carcinoma hepatocelular grande com tamanho > 10 cm<sup>111</sup>, e preditivas de recorrência nas margens.<sup>112</sup> A distância real em milímetros, até 10 mm, é um componente do nomograma de Singapura na previsão de casos livres de recidiva.<sup>113</sup>

#### Colangiocarcinoma intra-hepático

No caso do colangiocarcinoma, existem algumas publicações que citam o estado das margens como um fator de prognóstico em análises multivariáveis.<sup>114-116</sup> Uma análise sistemática do colangiocarcinoma intra-hepático não incluiu o estado das margens entre os fatores de prognóstico relevantes.<sup>95</sup> Não existem análises sistemáticas nem meta-análises que abordem especificamente o colangiocarcinoma peri-hilar.

#### Colangiocarcinoma peri-hilar

A questão sobre o envolvimento das margens microscópicas é abordada em detalhe no conjunto de dados do Royal College of Pathologists (RCPATH — Colégio Real de Patologistas)<sup>117</sup> para câncros do pâncreas, da ampola de Vater e do canal biliar comum (2010). A distinção entre a margem de corte, a margem de dissecação (circunferencial) e a superfície peritoneal está bem descrita. A recomendação é que o envolvimento das margens de dissecação ou de corte < 1 mm deve ser considerada como uma margem R1 positiva, enquanto o envolvimento da superfície peritoneal requer que as células do carcinoma sejam observadas na superfície. Existem evidências citadas da relevância para o prognóstico desta abordagem no cancro pancreático e do canal biliar comum distal. Dada a ausência de evidências publicadas para o colangiocarcinoma peri-hilar e as semelhanças entre o cancro do canal biliar e do canal pancreático, é adequada a mesma abordagem à definição da ressecção R1 — ou seja, células cancerígenas a uma distância < 1 mm da margem de corte ou dissecação. Utilizando esta abordagem, existe uma associação da margem positiva com o prognóstico.<sup>118</sup>

Por conseguinte, o estado da margem é considerado como um item obrigatório para os três tipos de tumores deste conjunto de dados, com indicação da distância em milímetros, caso seja inferior a 10 mm. Em linha com outros locais, as margens devem ser avaliadas macroscopicamente e os blocos de tecido removidos para serem confirmados microscopicamente, tendo em atenção que além da margem parenquimatosa existem as margens hilar/portal, da veia hepática e radial. Por este motivo, a coloração da superfície da amostra antes da dissecação é importante, pelo que as margens podem ser identificadas na legenda do bloco e avaliadas microscopicamente. Tumores com uma margem < 1 mm são geralmente considerados como ressecção R1, em linha com outros locais, apesar de não existir atualmente uma base de evidências específicas para esta abordagem no carcinoma hepatocelular ou no colangiocarcinoma.

 **Retroceder**

## Nota 15 — Estado dos gânglios linfáticos (obrigatório)

### Razão/suporte baseado em evidências

#### Carcinoma hepatocelular

Deve salientar-se que os gânglios linfáticos podem não estar sempre presentes em amostras de ressecção de carcinoma hepatocelular. Não existem evidências robustas da importância para o prognóstico de metástases ganglionares locais no carcinoma hepatocelular. O envolvimento dos gânglios linfáticos é comum na variante fibrolamelar do carcinoma hepatocelular.

#### Colangiocarcinoma

O padrão de disseminação metastática do colangiocarcinoma intra-hepático para os gânglios linfáticos é, em parte, determinado pela localização do tumor. Para tumores que envolvam o lobo direito do fígado, os gânglios linfáticos regionais incluem as cadeias hilar, periduodenal e peripancreática. Para tumores do lado esquerdo, os gânglios linfáticos regionais incluem os gânglios linfáticos hilares e gastro-hepáticos. A disseminação para gânglios linfáticos celíacos e/ou periaórticos e da veia cava é considerada como sendo metástases distantes.

As metástases em gânglios linfáticos no colangiocarcinoma intra-hepático e peri-hilar foram identificadas como um fator preditivo importante do prognóstico.<sup>27,95</sup> Conforme salientado, foi introduzida uma categoria pN2 na TNM8 para colangiocarcinoma peri-hilar com quatro ou mais metástases em gânglios linfáticos.

 Retroceder

## Nota 16 — Patologia coexistente (obrigatório)

### Razão/suporte baseado em evidências

#### Carcinoma hepatocelular

O prognóstico após a ressecção do carcinoma hepatocelular está fortemente dependente da presença e da gravidade de doença hepática crónica, conforme avaliado, por exemplo, por sistemas de classificação clínica. A presença de doença hepática no restante fígado pode afetar o tratamento pós-operatório de doentes com carcinoma hepatocelular ou colangiocarcinoma intra-hepático. A gravidade da doença hepática crónica subjacente é mais importante do que a sua etiologia, que pode ser desconhecida para o patologista. É importante avaliar isto o mais longe possível do tumor principal para evitar o fator de confusão gerado por efeitos peritumorais. O grau de atividade da esteato-hepatite ou da hepatite crónica, por exemplo, pode afetar o desfecho e o estágio da doença (ou seja, o grau de fibrose) tem implicações para o prognóstico em tumores sujeitos a ressecções em oposição a explantação.<sup>43,119</sup> Recomendamos que o tipo de doença e o grau de fibrose sejam registados em separado; para este último, qualquer um dos três sistemas principais amplamente utilizados para avaliação semiquantitativa é adequado, apesar de se reconhecer que o sistema de Kleiner foi desenvolvido para condições esteatósicas enquanto os sistemas de METAVIR, Ishak e Batts-Ludwig foram concebidos para doentes com hepatite crónica (viral).

A presença de lesões displásicas ou outras lesões pré-malignas em ressecções hepáticas devido a carcinoma hepatocelular pode ser útil na avaliação do risco de segundos tumores hepáticos primários no fígado restante. Os nódulos displásicos são normalmente divididos em baixo grau e alto grau.<sup>120</sup> Neste contexto, a aplicação de imuno-histoquímica para o glipicano-3, proteína de choque térmico de 70 kDa (HSP70) e glutamina sintetase pode ser útil na deteção do carcinoma hepatocelular em fase inicial.<sup>121</sup>

#### Colangiocarcinoma

O colangiocarcinoma intra-hepático tem uma associação com a cirrose por várias causas, que incluem hepatite viral crónica<sup>122</sup>, que está a surgir como uma importante característica no colangiocarcinoma intra-hepático. No caso de displasia que envolva ramos do canal biliar, recomendamos a utilização da classificação

BillIN, descrita nas linhas de orientação da OMS, 4.ª edição, em que BillIN 3 é equivalente a displasia de alto grau.

↑ Retroceder

## Nota 17 — Exames complementares (recomendado)

### Razão/suporte baseado em evidências

O registo de exames complementares realizados no tecido de ressecções com colangiocarcinoma ou carcinoma hepatocelular é considerado como boa prática. Inclui a análise molecular e a imuno-histoquímica. Existem algumas evidências de que os marcadores de imunorreatividade de “stemness” (p. ex., K19, Epcam, etc.) no carcinoma hepatocelular numa percentagem de células > 5% podem acarretar um pior prognóstico<sup>123</sup>, embora na prática isto ainda não tenha sido amplamente aplicado.<sup>124-126</sup>

↑ Retroceder

## Referências

- 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 Liver<sup>1</sup> 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, Poultides 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, Guibertau 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 JI, 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 ( $\geq 10$  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, Maithe 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, Ballardore 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.