

Expertos Invitados

● PRESERVAÇÃO OVARIANA EM CIRURGIA RADICAL PARA CÂNCER DO COLO DO ÚTERO



Columnista Experto de SIIC
Dr. Sabas Carlos Vieira

Professor Assistente da Universidade Federal do Piauí e Oncologista do Hospital São Marcos (Sociedade Piauiense de Combate ao Câncer). Campo de especialização: Cirurgia Oncológica

O câncer de colo uterino é um sério problema de saúde pública na América Latina, sendo a primeira causa de morte na população feminina em idade reprodutiva. No Brasil o INCA (Instituto Nacional de Câncer) estima para o ano de 2003 16 480 casos novos e 4 110 óbitos pela doença. Embora seja uma doença em que a prevenção com o exame de Papanicolaou esteja bem estabelecida, persiste o diagnóstico tardio sendo a principal forma de apresentação da doença em regiões subdesenvolvidas. Portanto medidas de controle, com maior cobertura populacional do exame de Papanicolaou precisam ser implementadas nestas regiões.

O tratamento padrão para os casos de câncer cervical invasivo em estágios iniciais é a histerectomia radical com salpingooforectomia bilateral. No entanto, a preservação ovariana deve ser oferecida às pacientes no menacme, pois a manutenção da função ovariana ocorre em 70% a 83% dos casos em que os ovários são preservados.

A ooforectomia bilateral em pacientes na menacme implica em sintomas vasomotores e gineco-urinários associados ao hipostrogenismo bem como a osteoporose e a doença cardiovascular. Além disso, a maioria das pacientes com câncer cervical é de baixo nível sócio-econômico e a reposição estrogênica compromete o orçamento familiar de forma importante ou até mesmo não implementação de reposição estrogênica.

A indicação de preservação ovariana deve ser realizada em pacientes que não estejam na menopausa e que no intra-operatório os ovários apresentem-se macroscopicamente normais. No entanto, a discussão com a paciente é fundamental para que a mesma decida com o cirurgião a melhor conduta.

Alguns aspectos controversos que precisam ser considerados em relação à preservação ovariana em câncer cervical são: idade, transposição ovariana/radioterapia pós-operatória e metástases ovarianas.

Idade

Existem diferenças na idade em que as mulheres entram na menopausa mas geralmente esta se dá na 5ª década de vida. Ao avaliarem 33 pacientes submetidas a histerectomia radical com preservação ovariana autores japoneses observaram que quanto maior a idade, menor é a manutenção da função ovariana e que existe uma correlação significativa entre disfunção ovariana e idade superior a 40 anos.¹

Possivelmente devido ao pequeno tempo de seguimento e ao pequeno número de casos estudados (42 pacientes) o estudo de outro autor não apresentou associação positiva entre idade e níveis pós-operatórios de FSH.²

Transposição ovariana/radioterapia pós-operatória

No intra-operatório uma vez decidido pela preservação ovariana, os ovários devem ser manipulados delicadamente e fixados nas goteiras parieto-cólicas direita e esquerda à altura da emergência da artéria mesentérica inferior. Atenção especial deve ser dispensada em relação ao pedículo vascular ovariana evitando-se torção e tração do mesmo. Deve-se realizar também o fechamento do espaço entre o peritônio do pedículo vascular ovariano e o peritônio da goteira

parieto-cólica, prevenindo-se desta forma a ocorrência de hérnia interna que pode necessitar de reoperação. Ao final da fixação deve-se utilizar cliques metálicos para identificação pós-operatória dos ovários por meio de radiografia, orientando desta forma o radioterapeuta para instituir o campo de radioterapia que proteja os ovários.

A radioterapia externa parece ser o principal fator de risco para falência ovariana. Quando a radioterapia foi realizada nas pacientes que apresentaram pelo menos um dos seguintes critérios: linfonodos comprometidos, margens comprometidas, margem vaginal livre de doença menor que 0.5 cm, invasão linfática e recidiva loco-regional, os autores encontraram que das nove (21.4%) pacientes que apresentaram níveis elevados de FSH no pós-operatório (níveis superiores a 30 mU/ml), cinco (55.6%) haviam sido submetidas a radioterapia pós-operatória e concluíram que houve predomínio dos casos de falência ovariana entre as pacientes submetidas a radioterapia.²

A transposição ovariana tem por função excluir do campo de irradiação os ovários que foram preservados e desta forma prevenir a falência dos mesmos. Em um estudo cujo objetivo principal era avaliar as indicações, eficácia e complicações da transposição ovariana antes da irradiação pélvica para carcinoma cervical, foram estudadas de forma prospectiva 107 pacientes tratadas de carcinoma cervical. A transposição ovariana bilateral foi conseguida em 104 pacientes (98%) e a preservação da função ovariana foi obtida em 83% das pacientes. As taxas de preservação da função ovariana foram de 100% para pacientes submetidas exclusivamente a procedimento cirúrgico, 90% para pacientes tratadas com braquiterapia vaginal pós-operatória e 60% para pacientes tratadas com radiação externa pós-operatória e braquiterapia vaginal. Os autores concluíram que a transposição ovariana é um procedimento seguro e efetivo para preservar a função ovariana em pacientes tratados por uma combinação de radiação e cirurgia e que este procedimento deveria ser realizado em pacientes com menos de 40 anos de idade com um carcinoma cervical invasivo pequeno (< 3 cm) e que serão tratadas primariamente por cirurgia.³

O ideal seria deixar os ovários em sua localização original, mas é impossível determinar em todos os casos se será ou não necessário radioterapia pós-operatória. Em um estudo americano, no qual 102 pacientes com carcinoma cervical foram tratadas com histerectomia radical com ou sem linfadenectomia pélvica e preservação ovariana, os autores concluíram que a histerectomia radical com preservação ovariana bilateral e sem transposição ovariana não reduz de modo significativo a idade da menopausa. Por outro lado, naquelas pacientes em que foram realizadas ooforectomia unilateral ou transposição ovariana à época da histerectomia radical, a função ovariana foi reduzida de modo apreciável, e ainda naquelas pacientes em que foi necessária radioterapia após transposição ovariana a função ovariana foi encurtada dramaticamente.⁴

Metástases ovarianas

Apesar de algumas evidências que apontam para um risco maior de metástases para os ovários naquelas pacientes com tumor não-epidermóide e naquelas que apresentam invasão de vasos sangüíneos a conduta atual prevê a preservação de ovários macroscopicamente normais independente do tipo histológico e desde que não haja disseminação do tumor primário por contigüidade.

O temor de metástases ovarianas em lesões escamosas ou adenocarcinoma cervical uterino não constitui indicação para remoção ovariana desde que os ovários estejam macroscopicamente normais no intra-operatório de pacientes jovens submetidas a histerectomia radical e que estas apresentem ciclos menstruais regulares e ausência de sinais e/ou sintomas compatíveis com privação estrogênica. Nos relatos de comprometimento ovariano, a extensão para endométrio ou para o corpo uterino foi encontrada, o que sugere a possibilidade de extensão direta da neoplasia para o ovário.²

Autores americanos analisaram os achados cirúrgicos e patológicos de 990 pacientes com carcinoma do colo uterino estágio IB submetidos a histerectomia radical com o objetivo de determinar a freqüência de metástases para os ovários. Metástase ovariana foi encontrada em quatro de 770 (0.5%) pacientes com carcinoma epidermóide em duas de 121 (1.7%) pacientes com adenocarcinoma. Nenhuma das 82 pacientes com carcinoma adenoescamoso ou das 17 pacientes com outros tipos histológicos tiveram metástases ovarianas. Embora a freqüência de metástases ovarianas fosse maior entre os pacientes com adenocarcinoma, esta não era estatisticamente significativa e além disso as seis pacientes com metástases ovarianas tiveram outras evidências de doença extra-cervical.⁵ Já autores japoneses encontraram metástases ovarianas em duas de 485 (0.4%) pacientes com carcinoma epidermóide do colo uterino e em 12 de 146 (8.2%) pacientes com tumores não epidermóides do colo uterino. No estudo deles, o tipo histológico e a invasão de vasos sangüíneos forma fatores de risco independentes e significativos para metástases ovarianas, como foi revelado por meio de análise multivariada.⁶ Outros autores

japoneses encontraron que invasión de vasos sanguíneos, incluyendo capilares, invasión parametrial, bem como adenocarcinoma e carcinoma adenoescamoso do colo uterino foram significativamente relacionados à metástases ovarianas na análise multivariada. Eles concluíram que metástases ovarianas podem ocorrer via disseminação hematogênica de carcinoma cervical e que os resultados de seu estudo sugerem que a invasión de vasos sanguíneos, incluindo capilares, pode ser um importante fator prognóstico para pacientes com carcinoma cervical.⁷

Concluindo, somos da opinião que a preservação ovariana em paciente com carcinoma invasivo do colo uterino tratada inicialmente com cirurgia deve ser tentada quando a mulher tiver:

Menos de 40 anos de idade;

Ausência de sinais e sintomas característicos da menopausa;

Ovários macroscopicamente normais durante o intra-operatório;

Tumor limitado ao colo uterino com 3 cm ou menos no maior diâmetro;

Concordância com a preservação ovariana por parte da paciente explicados os riscos e os benefícios.

Los autores no manifiestan conflictos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ishii K; Aoki Y; Takakuwa; et al. Ovarian function after radical hysterectomy with ovarian preservation for cervical cancer. J Reprod Med; 2001, 46(4):347-52.
2. Vieira SC; Silva AG; Vale LRG; et al. Preservação dos ovários em cirurgia radical para câncer do colo uterino. Rev Bras Ginecol Obstet; 2002, 24(10):681-84.
3. Morice P; Juncker L; Rey A; et al. Ovarian transposition for patients with cervical carcinoma treated by radiosurgical combination. Fertil Steril; 2000, 74(4):743-8.
4. Buekers TE; Anderson B; Sorosky JJ; et al. Ovarian function after surgical treatment for cervical cancer. Gynecol Oncol; 2001, 80(1):85-8.
5. Sutton GP; Bundy BN; Delgado G; et al. Ovarian metastases in stage IB carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. Am J Obstet Gynecol; 1992, 166(1 Pt 1):50-3.
6. Yamamoto R; Okamoto K; Yukiharu T; et al. A study of risk factors for ovarian metastases in stage Ib-IIIb cervical carcinoma and analysis of ovarian function after a transposition. Gynecol Oncol; 2001, 82(2):312-6.
7. Sakuragi N; Takeda N; Hareyama H; et al. A multivariate analysis of blood vessel and lymph vessel invasion as predictors of ovarian and lymph node metastases in patients with cervical carcinoma. Cancer; 2000, 88(11):2578-83.

TRASPLANTE DE HIGADO DE DONANTE ADULTO VIVO EN PACIENTES CON CARCINOMA HEPATOCELULAR. CONSECUENCIAS Y RESULTADOS A LARGO PLAZO



Columnista Experto de SIIC
Dr. Gabriel E. Gondolesi

Surgical Director of Intestinal Transplant, Pediatric and Adult Liver Transplant Surgeon . Campo de especialización Pediatric and Adult Liver Transplant

Introducción

Los tratamientos habituales disponibles para el carcinoma hepatocelular (CHC) son la resección local y la ablación, pero la cirrosis y la presentación multicéntrica excluyen en algunos pacientes la posibilidad de resección.^{1,2} El trasplante es la alternativa lógica en tales casos, ya que puede potencialmente curar tanto la cirrosis como el cáncer.⁸ Sin embargo, la escasez de órganos cadavéricos aumenta la mortalidad de los que se encuentran en lista de espera como consecuencia de la progresión del tumor.^{7,8} El trasplante de órgano de donante vivo (TODV) ofrece una fuente alternativa de órganos que pueden eventualmente reducir el tiempo de espera y de ese modo

disminuir el número de pacientes excluidos de esta alternativa terapéutica debido al avance de la neoplasia.^{7,9} Muchos centros, motivados por los resultados de nuestro estudio inicial en 27 enfermos con CHC que recibieron TODV, comenzaron a incluirlo como parte del enfoque terapéutico de los pacientes con el mismo diagnóstico.^{8,10} Desde entonces hemos extendido nuestra muestra a 36 personas y analizamos nuevamente los resultados con un promedio de seguimientos de 450 días.¹¹

Métodos

Desde agosto de 1998 hasta febrero de 2002, 96 pacientes adultos recibieron TODV en nuestro programa; 36 (37.5%) tenían CHC como indicación primaria. La selección del donante y el receptor, así como su evaluación y seguimiento, se realizaron de acuerdo con el protocolo publicado previamente.^{2,12} Se consignaron la edad y el sexo del paciente, enfermedad hepática subyacente, localización y tamaño del tumor, tratamientos previos al trasplante, puntaje de Child-Pugh, *status* de UNOS al momento del trasplante y tiempo de espera (medido como el número de días entre el momento en que se completó la evaluación del paciente y la fecha del trasplante). Las contraindicaciones fueron presencia de enfermedad extrahepática e invasión de la vena porta principal. La invasión intrahepática vascular no se consideró contraindicación para el tratamiento. Se efectuó laparotomía exploradora a los individuos con tumores mayores de 5 cm para descartar enfermedades extrahepáticas en el día del trasplante, antes de que se efectuase la anestesia del donante. Estos pacientes recibieron una dosis única de 10 mg/m² de doxorubicina endovenosa durante la operación, seguida por 6 ciclos de la misma droga, que se iniciaron un mes después de la intervención y por intervalos de 3 semanas, como describimos anteriormente.^{4,7} Evaluamos la importancia del tamaño y número de los tumores, la ubicación, la invasión vascular (ninguna, microscópica o macroscópica) y el grado histológico, así como la recurrencia del tumor, en la sobrevida del paciente y del injerto. Los pacientes que murieron por complicaciones relacionadas con el trasplante durante los primeros 40 días fueron excluidos del análisis de recurrencia. Para analizar variables pequeñas se recurrió al método de χ cuadrado. Para evaluar sobrevida se utilizó el método de Kaplan-Meier y la prueba del *log rank*. Se empleó el análisis de regresión del riesgo proporcional de Cox para el análisis multivariado utilizando aquellas condiciones que habían resultado significativas en el análisis univariado. Se consideró significativo el valor de $p < 0.05$.

[Tabla 1](#)

Resultados

Se llevó a cabo el seguimiento de todos los pacientes del estudio hasta el 30 de agosto de 2003 o hasta la fecha del fallecimiento. La media y la mediana fueron 779 ? 509 y 863 días, respectivamente. Cuatro pacientes recibieron injertos de lóbulo izquierdo y 32 de lóbulo derecho. El tiempo promedio entre el fin de la evaluación completa del paciente y el TODV fue de 62 días, en comparación con los 459 necesarios en los casos de individuos con CHC que recibieron órganos cadavéricos, en el mismo período de tiempo ($p = 0.0001$). En 19 de los 36 trasplantados (53%), los tumores reunían sobradamente los criterios de Milán, sobre los cuales se basa la prioridad para el trasplante cadavérico. En la tabla 2 se detallan las complicaciones sufridas por los trasplantados. Quince pacientes (41.6%) murieron: 8 (22%), por complicaciones relacionadas con el trasplante durante el posoperatorio (4 como consecuencia de sepsis provocada por filtración biliar; 1 por sepsis secundaria a ruptura de aneurisma micótico; 1 por sepsis posterior a trombosis de la vena porta; 1 por sepsis posterior a retrasplante que obedeció a la complicación con necrosis masiva del injerto por enfermedad venoclusiva; 1 por sepsis generada por neumonía aspirativa). Un paciente falleció 192 días después del trasplante debido a rechazo crónico; otro, 470 días después de retrasplante por recurrencia del CHC; ambos pacientes se hallaban libres de tumores al momento de su muerte. Un sujeto murió 555 días después del trasplante a causa de cáncer de pulmón pero sin rastros de CHC.

Tabla 2

Complicaciones	n
<u>Vía biliar</u>	
Filtración biliar	11
Estenosis biliar	2
<u>Complicaciones arteriales</u>	
Aneurisma micótico	2
Trombosis de la arteria hepática	1
<u>Complicaciones venosas</u>	
Trombosis de la vena porta	1
Enfermedad veno-oclusiva	1
<u>Complicaciones viscerales</u>	
Filtración anastomótica de la Y de Roux distal	1
Perforación colónica	1
Hemorragia (retrocava)	1
Síndrome de "Small-for-size"	1

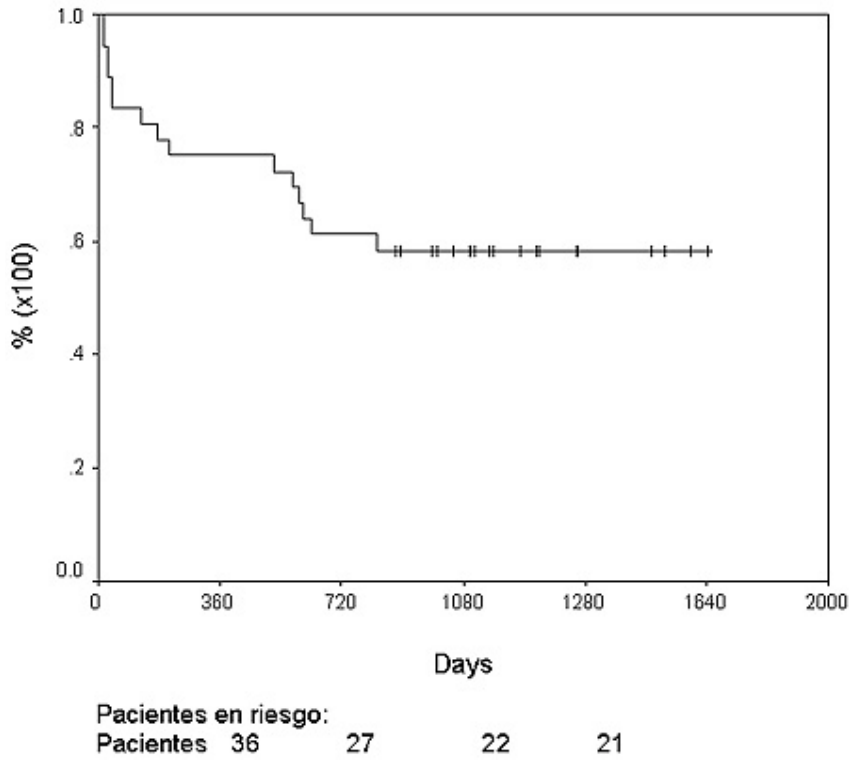
*15 pacientes requirieron reoperación, inclusive 2 que fueron retransplantados

Siete individuos (19.4%) desarrollaron recurrencia de la neoplasia. El tiempo promedio de la recurrencia fue 312 ± 150 días. Cuatro fallecieron por este motivo a los 159, 533, 551 y 751 días, respectivamente. Tres personas con CHC recurrente están vivos en la actualidad, dos con recurrencia extrahepática (masa mediastínica y metástasis pulmonar) y uno con recurrencia intrahepática.

Tabla 3 Variables del Tumor y Sobrevida

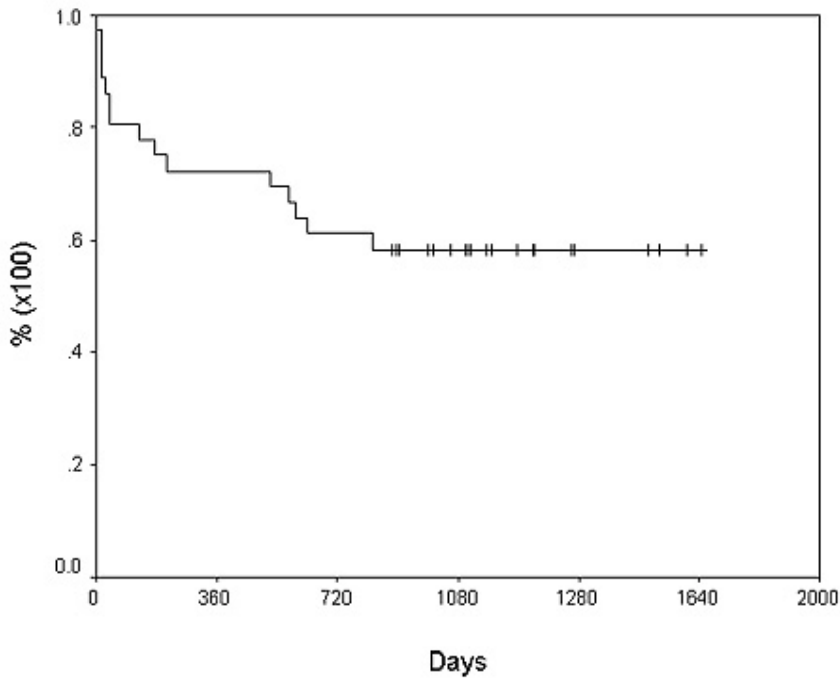
	Número	Log rank de sobrevida del paciente	Log rank Libre de recurrencia
Localización Lóbulo único Dos lóbulos	28 8	p = 0.1	p = 0.51
Número de tumores < 3 > 3	23 13	p = 0.22	p = 0.51
Tamaño ≤ 5 cm > 5 cm	21 15	p = 0.01	p = 0.54
Diferenciación Buena o Moderada Pobre	30 6	p = 0.03	p = 0.18
Invasión Vascular No Sí	21 15	p = 0.47	p = 0.92
	Micro Macro	p=0.44	p=0.95
Quimioembolización No Yes	20 16	p = 0.87	p = 0.77

En el análisis univariado, el tamaño del tumor > 5 cm (p = 0.01) y la pobre diferenciación tumoral (p = 0.036) correlacionaron con la recurrencia observada. En el análisis multivariado (tabla 2) únicamente el diámetro del tumor > 5 cm predijo significativamente recurrencia y sobrevida del paciente (*log rank* = 0.005) (figura 1). El tratamiento pretrasplante no se asoció con menor grado de recurrencia (4/20 de recurrencia en pacientes sin tratamiento pretrasplante contra 3/16 que lo recibieron [p = 0.74]).

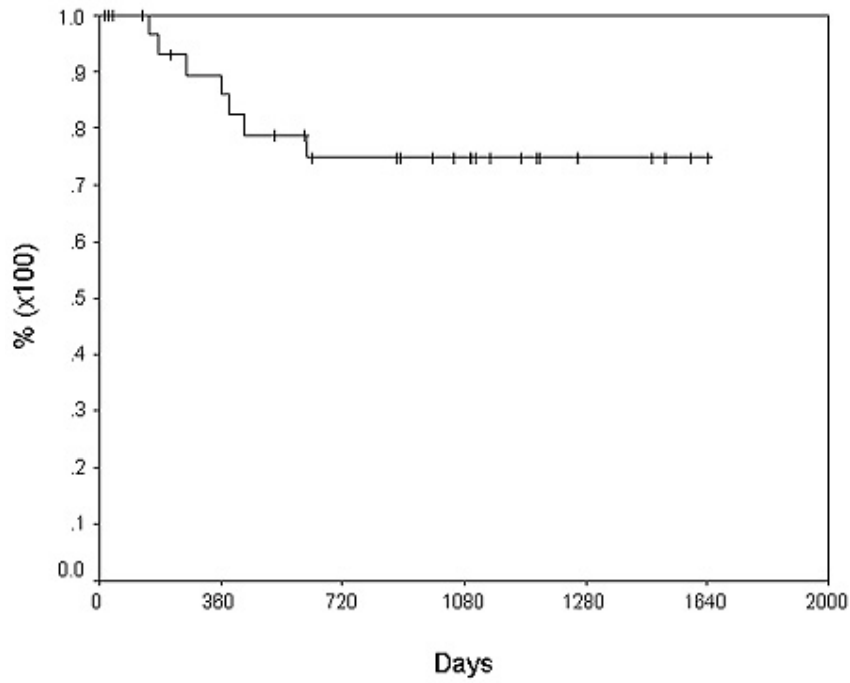


Sobrevida global de los pacientes.

La tasa de sobrevida global de los pacientes al primero y segundo año fue de 75% y 58%, respectivamente (figura 1), la del injerto en el mismo período de tiempo fue de 68% y 58% respectivamente (figura 2). La tasa de pacientes libres de recurrencia en el mismo lapso fue de 82% y 75%, respectivamente (figura 3).

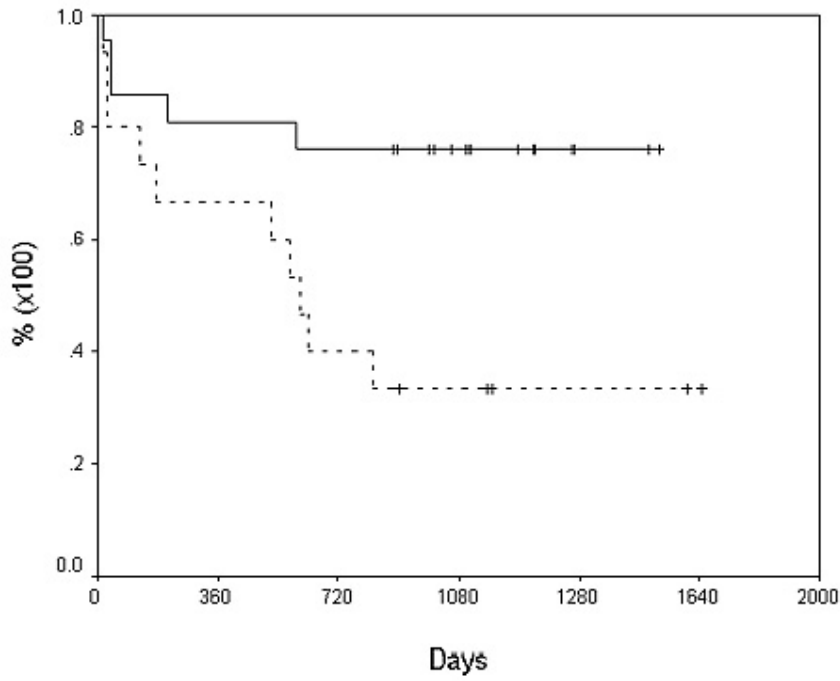


Sobrevida del injerto.

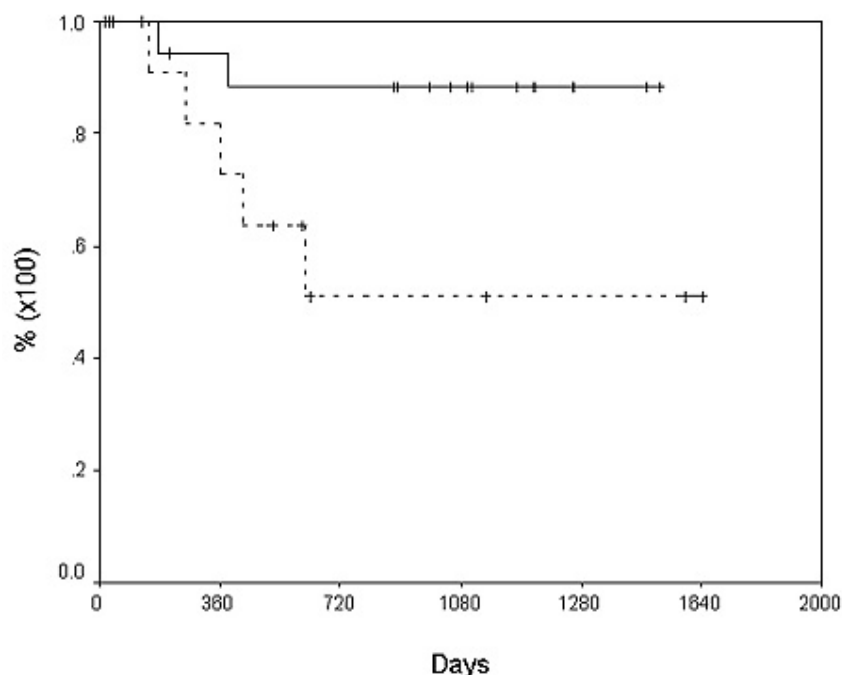


Pacientes en riesgo:
 Pacientes 36 31 29 29

Pacientes libres de recurrencia.



Sobrevida global de los pacientes por tamaño del tumor (< a 5 cm or > 5 cm).



Pacientes libres de recurrencia por tamaño del tumor (< a 5 cm or > 5 cm).

Discusión

En más del 90% de los casos el CHC se desarrolla cuando existe enfermedad previa en el hígado. Está bien documentado que en individuos con cirrosis y CHC no tratados la posibilidad de sobrevivir a los cinco años es cercana a 0.^{1,5} Actualmente, el trasplante es la única alternativa terapéutica en casos de cirrosis y CHC irresecable, ya que combate potencialmente ambas enfermedades. En una serie de estudios de trasplantes en CHC, la elevada tasa de recurrencia arrojó resultados decepcionantes.^{3,6,13-14} En 1996 Mazzaferro publicó los criterios para el trasplante de los pacientes con CHC que fueron aceptados mundialmente como base para establecer la prioridad en la lista de espera y que resultaron en una sobrevida comparable a la de pacientes no oncológicos. El trasplante en pacientes con neoplasias que reúnen los criterios de Milán produce excelentes resultados; sin embargo, la prolongada espera de órganos cadavéricos genera que muchos enfermos, que en principio eran candidatos aptos, finalmente sean excluidos debido a la progresión del tumor. El TODV proporciona una fuente alternativa de órganos que, para aquellos que encuentran donante compatible, permite eliminar el riesgo asociado a la larga espera. En nuestro programa se realizó el 29% de procedimientos utilizando donante vivo en pacientes con CHC comparados con el 20% de trasplantes cadavéricos. El estudio inicial documentó excelentes resultados en 27 casos aunque con un período de seguimiento breve. El presente extiende aquella serie. En la actualidad, con seguimiento promedio mayor de 800 días, observamos un total de 7 casos de recurrencia tumoral, que es similar al obtenido en pacientes que recibieron trasplantes cadavéricos. El análisis multivariado demostró que el aumento del diámetro del tumor en más de 5 cm se vincula con aumento de recurrencia, de acuerdo con los criterios de Milán. No obstante, en 19 personas de nuestro ensayo, cuyos tumores excedían esos parámetros, la ausencia de recurrencia ascendió al 75% a los dos años del trasplante. Algunos informes recientes indican subconjuntos de pacientes cuyos tumores exceden los criterios de Milán pero que todavía tienen pronóstico favorable, como pacientes con tumores > 7 cm, sin invasión vascular ni bajo grado de diferenciación.^{4,16} El TODV debería ser particularmente aplicable en dichos casos. Para el grado de que el TODV sea realizado en pacientes que de otro modo tendrían indicación de injertos cadavéricos, el acceso a la posibilidad del trasplante se verá favorecido en quienes no posean donante vivo disponible. **Conclusión** Ofrecer TODV a pacientes con CHC aumenta la complejidad para el candidato al trasplante, el donante y el equipo médico. Los presentes resultados confirman que se trata de una opción válida para enfermos con tumores que reúnen los criterios de Milán, lo que permite el trasplante oportuno y ahorrar los escasos órganos cadavéricos para aquellos pacientes que carecen de donante vivo disponible. Es necesaria una serie más extensa para obtener datos definitivos sobre esta oportunidad para los pacientes con neoplasias más avanzadas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Okuda K. Hepatocellular carcinoma: recent progress. *Hepatology* 1992; 15: 948- 63
2. Calvet X, Bruix J, Bru C, Gines P, Vilana R, Sole M, Ayuso MC, Bruguera M, Rodes J. Natural history of hepatocellular carcinoma in Spain. Five year's experience in 249 cases. *J Hepatol* 1990;16:6-72.
3. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, Montalto F, Ammatuna M, Morabito A, Gennari L. Liver trasplantation for treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996; 14:728-729.
4. Roayaie S, Frischer J, Emre S, Fishbein T, Sheiner P, Sung M, Miller C, Schwartz M. Long-term results with multimodal adjuvant therapy and liver trasplantation for the treatment of hepatocellular carcinomas larger than 5 cm. *Ann Surg* 2002, 235:533-539.
5. Barbara L, Benzi G, Gaiani S, Fusconi F, Zironi G, Siringo S, Rigamonti A, Barbara C, Grigioni W, Mazziotti A, et al. Natural history of small untreated hepatocellular carcinoma: a multivariate analysis of prognostic factors of tumor growth rate and patient survival. *Hepatology* 1992; 16: 132- 137
6. Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, Tomimatsu M, Okazaki N, Hasegawa H, Nakajima Y, Ohnishi K. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients. *Cancer* 1985; 56: 918-928.
7. Gondolessi G, Muñoz L, Matsumoto C, Fishbein T, Sheiner P, Emre S, Miller C, Schwartz M. Hepatocellular Carcinoma: A prime indication for living donor liver trasplantation. *J Gastrointestinal Surg* 2002, 6:102-107.
8. Lovet JM, Bustamante J, Castells A, Vilana R, Ayuso Md, Sala M, Bru C, Rodes J, Bruix J. Liver trasplantation for hepatocellular carcinoma. Results of a restrictive policy. *Hepatology* 1996; 24: 350A
9. Miller C, Gondolessi G, Florman S, Muñoz L, Matsumoto C, Yoshizumi T, Artis T, Fishbein P, Sheiner P, Kim-Schluger L, Schiano T, Emre S, Schwartz M. One hundred and nine living donor liver trasplants in Adults and Children. A single center experience. *Annals of Surgery* 2001; 234:301-312.
10. Kaihara S, Kiuchi T, Ueda M, et al. Living-donor liver trasplantation for hepatocellular carcinoma. *Transplantation* 2003; 75 (suppl 3): S37.
11. Schiano T, Kim-Schluger, Gondolessi G, Miller C. Adult living donor liver trasplantation: The hepatologist's perspective. *Hepatology* 2000; 33:3-10.
12. Ebara M, Ohto M, Shinagawa T, Sugiura N, Kimura K, Matsutani S, Morita M, Saisho H, Tsuchiya Y, Okuda K. Natural history of minute hepatocellular carcinoma smaller than three centimeters complicating cirrhosis: a study in 22 patients. *Gastroenterology*, 1986, 90: 289- 298.
13. Bismuth H, Chiche L, Adam R, Castaing D, Diamond T, Dennison A. Liver resection versus trasplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients. *Ann Surg* 1993; 218:145-151.
14. Tan K, Rela M, Ryder S, Rizzi P, Karani J, Portmann B, Heaton N, et al. Experience of orthotopic liver trasplantation and hepatic resection for hepatocellular carcinoma less than 8 cm in patients with cirrhosis. *Br J Surg* 1995; 82:253-256.
15. Yao F, Ferrel L, Bass N, Watson J, Bachetti P, Venook A, Ascher N, Roberts J. Liver Transplantation for hepatocellular carcinoma : expansion of tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology* 2001; 33:1394-1403.
16. Morimoto T, Yamaoka Y, Tanaka K, Ozawa K. Quality of life among donors of liver trasplants to relatives. *N Engl J Med* 1993;329:363-364.
17. Kim-Schluger L, Florman SS, Schiano T, Scheiner PA, Emre S, Fishbein T, et al. Donor quality of life after adult liver trasplant donation. *Transplantation*, in press.