

DETERMINACION DEL GRADO DE REGENERACION HEPATICA ANTE TRES DIFERENTES TECNICAS DE HEPATECTOMIA PARCIAL.

¹Wheeler, J.T.; D'Amico, G.; Adagio, L.; Hierro, J.; Campi, O.; Toso, R.; Vargas, C.; Riesco, O.

RESUMEN

Se determinó el grado de regeneración hepática luego de la lobectomía hepática izquierda. Se compararon los resultados obtenidos entre tres diferentes técnicas de hepatectomía parcial: sin clampeo vascular hepático, con clampeo vascular parcial y con clampeo vascular total. Como animales de experimentación se utilizaron nueve porcinos divididos en tres grupos de tres animales cada uno. Los resultados se analizaron en base a la histopatología (índice mitótico) y por valoración de enzimas hepáticas. Se concluye que no existe diferencia significativa en el grado de regeneración hepática entre las técnicas comparadas. El tiempo de recuperación posoperatorio aumentó en forma proporcional al porcentaje de parénquima hepático extirpado.

Palabras clave: Cirugía, hepatectomía, porcinos, regeneración hepática.

SUMMARY

After the left hepatic lobectomy the authors compared the liver regeneration by practicing three different techniques: non vascular exclusion, partial vascular exclusion and total vascular exclusion. Nine pigs separated in three groups are used as experimental animals. The results are analysed based on the histopathology (mitotic index) and the hepatic enzymes. The conclusion is that there doesn't exist any difference in the liver regeneration degree between the compared techniques.

Key words: Surgery, hepatectomy, pigs, hepatic regeneration.

INTRODUCCIÓN

Según Blumgart (1990), se efectúan cuatro tipos de hepatectomías mayores en el hombre: las hepatectomías derecha e izquierda y las lobectomías derecha e izquierda.

Ocasionalmente, se describe una lobectomía izquierda ampliada en caso de tumores grandes. Las segmentectomías son procedimientos intermedios entre estas resecciones y la resección en cuña más pequeña, realizada por ejemplo, para biopsias hepáticas (Suc et al., 1992).

* Este trabajo contó con la colaboración del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Italiano, Buenos Aires, Argentina.

¹ Docentes de la Facultad de Ciencias Veterinarias (UNLPam). Calles 5 y 116. (6360). General Pico. (L.P.) E-mail: ctecnica@vet.unlpam.edu.ar

Tres son las técnicas descriptas para realizar estas resecciones parciales: 1) Hepatectomía sin clampeo vascular; 2) Hepatectomía con clampeo del pedículo hepático (técnica de Pringle) y 3) Hepatectomía con clampeo del pedículo hepático y venas cavas supra e infrahepática (exclusión vascular total) (Bismuth, 1983, 1990; De Santibañes, 1990; Ezaki et al., 1992).

Para realizar estas técnicas quirúrgicas, es esencial el conocimiento preciso de la anatomía del órgano. El hígado está dividido en sectores que se forman a partir de segmentos hepáticos irrigados por ramos de la triada portal y drenados por las venas hepáticas (Blumgart, 1990). El órgano recibe también vascularización por parte de la arteria hepática (rama de la arteria celíaca). En el hombre, la arteria hepática aporta únicamente la quinta parte de la sangre que irriga al órgano pero cerca de las tres quintas partes del aporte de oxígeno.

No se conoce con exactitud estas relaciones en el cerdo (Cooper et al., 1993; De Lahunta et al., 1987; Dyce et al. 1991).

El principio de la resección segmentaria y subsegmentaria del hígado en el hombre ha sido estudiado profundamente por Nagasue et al. (1985) y posteriormente, con el uso de ultrasonografía, por Castaing et al. (1985); Bismuth et al. (1990) y Hasegawa et al. (1990).

Las alteraciones funcionales que se presentan en el postoperatorio inmediato de las hepatectomías parciales van desapareciendo en la medida en que se regenera el tejido hepático. Los factores que regulan esta regeneración fueron presentados ampliamente por Fausto y Webber (1994). Según estos autores, la respuesta a la hepatectomía parcial envuelve a los hepatocitos, a las células no parenquimatosas y a los componentes de la matriz extracelular. En ratas, la

síntesis de ADN de los hepatocitos no aumenta durante las primeras 12 horas, pero luego de 22 a 24 hs. se produce un incremento abrupto. La magnitud de la respuesta depende de la edad y de las condiciones nutricionales del animal. En ratas jóvenes se presenta un segundo pico de aumento a las 36 hs. de la hepatectomía. El nivel de incremento de la síntesis de ADN depende del porcentaje del hígado extirpado. A mayor porcentaje más alta es la producción de ADN (Fausto et al., 1994; Fausto, 1990).

Se ha comprobado que luego de las resecciones hepáticas mayores en humanos se presentan algunas alteraciones del parénquima de este órgano. Tales alteraciones adquieren un importante significado en algunos pacientes, dependiendo de múltiples factores (Bismuth et al, 1983., 1990; Paquet et al., 1992). La literatura menciona el tamaño de la resección y el volumen hepático residual, la funcionalidad del hígado remanente y el tipo de técnica aplicada (Isozaki et al., 1992; Kam et al., 1987; Kawasaki et al, 1992; Leong et al., 1964; Savage et al., 1993; Purkis et al., 1992). En este último punto los resultados técnicos no siempre acompañan a los resultados de la evolución de los pacientes (De Santibañez et al., 1990).

La regeneración del tejido hepático funcional es difícil de determinar objetivamente con métodos indirectos tales como: manifestaciones clínicas, exámenes de laboratorio, ecografía, TAC, etc. (Castaing et al., 1985). La literatura (Gerhard, 1973; Maher, 1993) menciona como un método sumamente objetivo para determinar el grado de regeneración del tejido hepático al estudio histopatológico.

En este caso se determina la cantidad de células hepáticas en división (índice mitótico) que expresa en forma directa la regeneración funcional del tejido hepático y lo diferencia de la hiper-

trofia del parénquima remanente, causada por un incremento de la irrigación portal, asociada a una masa hepática disminuida.

Las observaciones clínicas en humanos reportan un retraso en el aumento del volumen del hígado residual, en los pacientes en que se han efectuado hepatectomías mayores, con exclusión vascular prolongada. Este efecto se produciría por el daño residual inducido por el tiempo de isquemia intraoperatoria (isquemia tibia), debida a la exclusión vascular temporaria

(Hasegawa et al., 1990; Bismuth et al., 1990; Blumgart, 1990).

En este trabajo se pretendió determinar el grado de regeneración funcional hepático ante tres técnicas quirúrgicas diferentes de lobectomía izquierda. Se comparó las técnicas de lobectomía sin clampeo vascular, con clampeo vascular parcial y con clampeo vascular total. Para medir el grado de regeneración hepático se efectuó un examen histopatológico, realizándose además exámenes serológicos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se utilizaron 9 cerdos, hembras, con una media de 45,77 Kg de peso y clínicamente sanos, que fueron desparasitados interna y externamente y alojados en el bioterio de la Facultad, adecuándose el lugar para su permanencia durante un lapso de 30 días. Los mismos fueron divididos en tres grupos de tres animales cada uno, lo más homogéneos posible. Los grupos fueron designados con las letras A, B y C y dentro de cada uno los animales numerados 1, 2 y 3. En el día de la intervención quirúrgica los cerdos fueron preparados para una laparotomía pre-retroumbilical, como de rutina. Se les tomó una muestra de sangre para efectuar un hemograma completo, Hematocrito, Bilirrubina total, Bilirrubina directa, enzimas (GGT; GPT; FAL) y protrombina, designándose esta muestra como tiempo 0, anotándose los resultados como basales. Para efectuar la medicación preanestésica (MPA) se procedió de igual manera en los tres grupos. Media hora antes de la cirugía se aplicó: Sulfato de Atropina (0,044 mg/Kg.: 1/1000) por vía IM; Acepromazina al 2% (1 mg/Kg.) por vía IM y Ampicilina sódica (40 mg/Kg.) por vía IV. Una vez lograda la tranquilización del animal, se

canalizó la vena marginal de la oreja, con un abocatt de tamaño adecuado, inyectándose Diazepam (0,5 mg/Kg.) por esta vía, dejándose conectado el abocatt a una venoclisis con Sol. de Ringer con lactato. La inducción de la anestesia se realizó con Tiopental Sódico (sol. 2,5%) hasta efecto, por vía IV. Una vez obtenido el plano anestésico adecuado se procedió a la intubación orotraqueal, con tubos Magill de diámetro y largo adecuados a cada animal y el mantenimiento de la anestesia se efectuó con Halotano, en circuito circular semicerrado con unidad absorbente de CO₂. En los animales del GRUPO A, se efectuó una lobectomía hepática izquierda, retirándose el lóbulo lateral izquierdo, el lóbulo medial izquierdo y gran parte del lóbulo cuadrado. Como el plano de incisión debía pasar por la foseta vesical, depresión donde asienta la vesícula biliar, ésta fue retirada previamente en todos los casos. Para esto se procedió a ligar el conducto cístico, antes de la unión con el hepático para formar el colédoco. Paso seguido, por disección delicada se procedió a elevar la vesícula, desde el conducto hacia su fondo, liberándola de su inserción en el hígado (Fig. 1, 2, 3).

Para efectuar la sección del parénquima hepático se utilizó la fractura digital o técnica de aplasta-

miento, ayudándose con un clamp y/o tijeras Metzembaum y el apoyo de electrofulguración. La hemorragia se cohibió mediante la colocación de puntos en U o de colchonero, amplios y dobles, unos en el lóbulo que queda y otros en el que se extirpa. Estos puntos se efectuaron a medida que se fue realizando la resección, desde el borde inferior (ventral) del hígado, al superior (dorsal) (Fig. 4).

En los animales del GRUPO A se efectuó la lobectomía izquierda sin clampeo vascular, siguiendo la técnica descrita (técnica I).

En los animales del GRUPO B, se efectuó también una lobectomía izquierda, pero en este caso se procedió al clampeo del pedículo hepático (vena porta y arteria

hepática) durante la ablación del lóbulo hepático, por un lapso de 15 minutos (técnica II).

En los cerdos del GRUPO C se realizó la misma lobectomía, bajo exclusión vascular total, mediante el clampeo del pedículo hepático, la vena cava caudal (inferior) y la vena cava craneal (superior), también por un lapso de 15 minutos (técnica III).

En los primeros tres animales operados (GRUPO A), se efectuaron ecografías hepáticas preoperatorias e intraoperatorias. Estas últimas se realizaron después de efectuada la laparotomía y antes de realizar la lobectomía hepática (Fig. 5); determinando así el patrón vascular hepático y confirmando el plano de ablación quirúrgico escogido.

Fig. 1 - Esquema del hígado de un cerdo visto en su posición quirúrgica (decúbito dorsal). I) Proceso caudado; II) Lóbulo lateral derecho; III) Lóbulo medial derecho; IV) Lóbulo cuadrado; V) Lóbulo medial izquierdo; VI) Lóbulo lateral izquierdo. 1) V. Cava caudal (inferior); 2) A. Hepática; 3) V. Porta; 4) V. Cava craneal (superior); 5) Vesícula biliar.

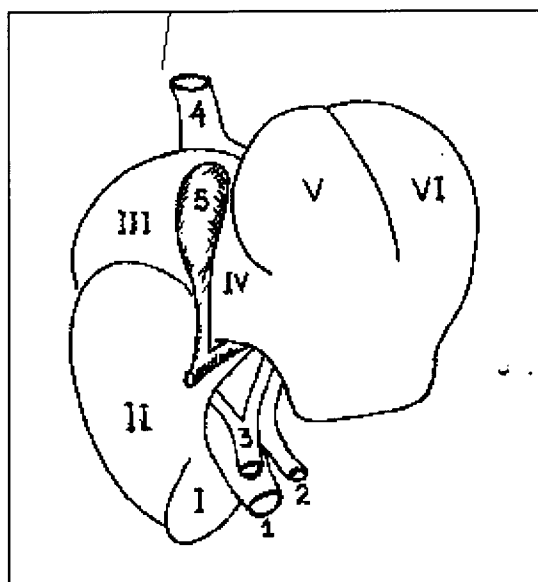


Fig. 2 - Esquema del lugar de sección del hígado. La línea con la flecha indica el plano de sección hepática utilizado.

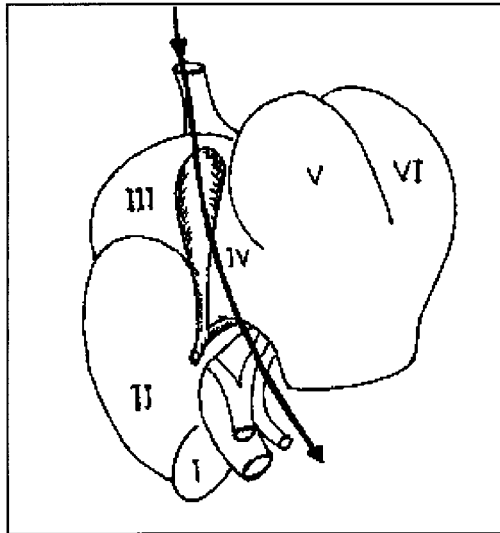


Fig. 3 - Esquema mostrando los pasos iniciales de la resección de la vesícula biliar. Dos pinzas hemostáticas sujetan las ligaduras del conducto cístico.

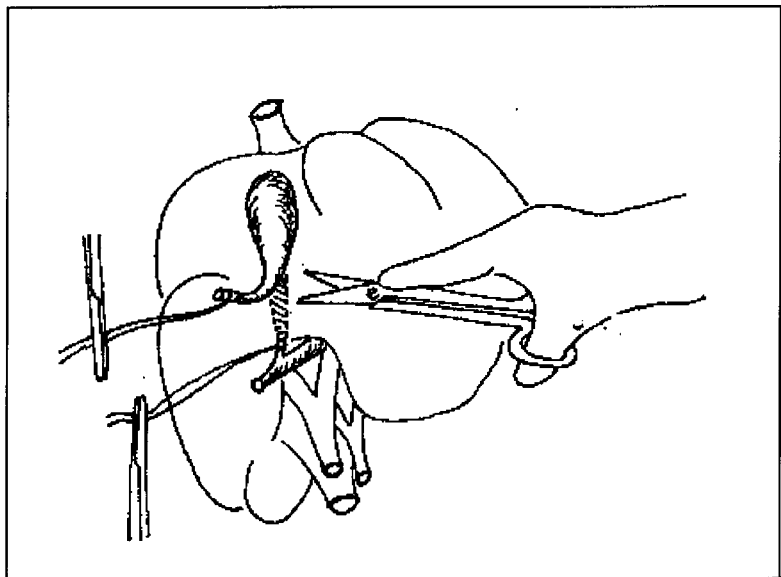
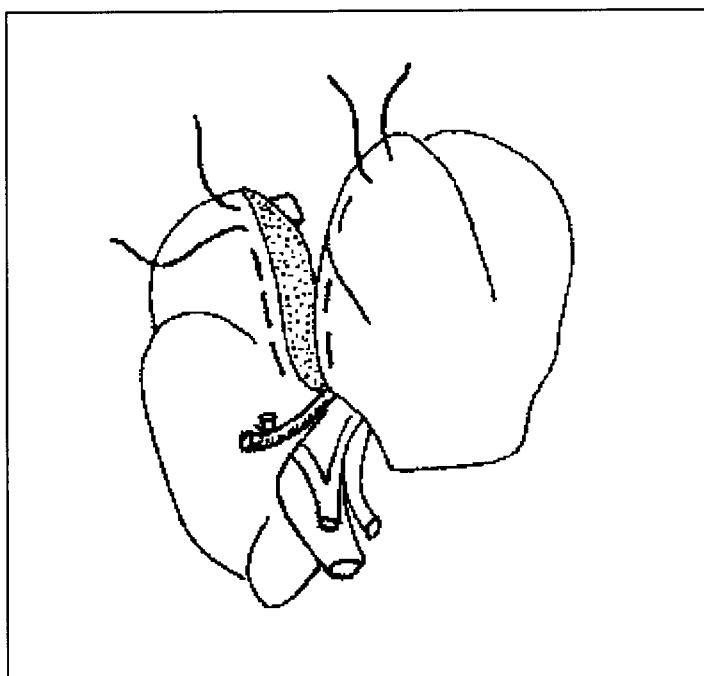


Fig. 4 -Esquema mostrando los puntos hemostáticos en U o de colchonero



Se efectuaron exámenes de sangre en el postoperatorio de todos los animales, los días: 1, 2, 3, 5, 7, 10 y 15. Los exámenes hematológicos consistieron en: hemograma completo, Hematocrito, leucograma, bilirrubinemia (total y directa), enzimograma (GGT, GPT, FAL) y protrombina.

Se tomaron muestras del parénquima hepático el día de la cirugía, para efectuar un examen histopatológico considerándose a éstas como control. En el día 15 del postoperatorio, se efectuó una nueva

laparotomía para la obtención de otra muestra biopsia del parénquima hepático efectuándose una comparación de sus resultados con la muestra control. El examen histopatológico consistió en la observación de: la arquitectura hepática (nodular y trabecular), presencia de mitosis, índice de binucleación (cantidad de hepatocitos binucleados por cada 10 campos microscópicos a x 400 de aumento), características de la inflamación y otros hallazgos histopatológicos considerados de interés.

RESULTADOS

A) De la cirugía

Si se considera que el peso promedio del hígado en los omnívoros es del 2 al 3% del peso corporal (Dyce et al., 1991) y que los animales pesaron en media 45,77 Kg., el peso medio de los hígados fue de 915 gr. a 1.370 gr. El peso pro-

medio de las ablaciones efectuadas fue de 511,33 gr., correspondiendo aproximadamente a la mitad del hígado.

En los animales de los GRUPOS A y B no se presentaron inconvenientes de importancia durante la cirugía. En cambio, a los animales del GRUPO C, debió administrárseles una transfusión sanguínea y soluciones bicarbonatadas, momentos

antes del desclampeo vascular, para minimizar la hipotensión y taquicardia que presentaron. El primer cerdo operado de este grupo murió por esta causa, debiendo ser descartado y reemplazado por otro animal. El período de recuperación postoperatorio, tomado desde el momento de la entubación hasta que el animal adoptaba la posición de pie, fue en promedio de una hora para los animales de los GRUPOS A y B, prolongándose a dos horas, promedio, en los animales del GRUPO C. El periodo de recuperación aumentó también, en forma directamente proporcional, al aumento del porcentaje de parénquima hepático extirpado.

B) De los exámenes hematológicos

En los animales de los GRUPOS A y B se pudo constatar una disminución del recuento de glóbulos rojos y Hematocrito, en las muestras de sangre del día de la cirugía (día 1) y 24 horas posteriores (día 2) normalizándose al 7mo. día del postoperatorio.

Esto no ocurrió en los animales del GRUPO C, quienes no evidenciaron diferencias significativas en el eritrograma.

El leucograma mostró un comportamiento semejante al eritrograma en los GRUPOS A y B. En el GRUPO C, aumentó progresivamente el recuento total de blancos (leucocitosis con neutrofilia) hasta el 7mo. día, a partir del cual comenzó a descender, no mostrando diferencias significativas con los valores basales al llegar al 15to. día.

Las enzimas GGT, GPT y FAL mostraron un comportamiento semejante en los tres grupos. La FAL y la GPT sufrieron un rápido incremento hasta el tercer día del postoperatorio, comenzando a

declinar a partir del 7mo. día, para llegar a valores basales o muy semejantes, en el día 15. La enzima GGT en cambio, mostró un incremento más gradual, apareciendo los valores más altos recién sobre el 7mo. día, disminuyendo también lentamente hacia el día 15.

C) De la histopatología

En los cortes histopatológicos con H&E se analizaron básicamente tres parámetros: arquitectura del parénquima, índice mitótico e índice de binucleación. En cuanto a la arquitectura regenerativa ésta adopta dos parámetros: nódulos de hepatocitos regenerativos (nodular) y formación de trabéculas gruesas de tres o mas hepatocitos, en particular en áreas periportales (trabecular). En los tres grupos se observó arquitectura regenerativa, considerada como un fenómeno residual, siendo más marcada en el GRUPO A.

No se observó mitosis en ningún grupo, por lo que el índice mitótico no pudo tomarse como parámetro de regeneración.

El índice de binucleación se comparó también como un parámetro inespecífico en los tres grupos, aunque está elevado respecto a los controles.

Además de estos hallazgos se informó la presencia de degeneración hidrónica y metaplasia mieloide en algunas muestras. Se observó la presencia de microabscesos en dos animales del GRUPO C.

D) De la ecografía

La ultrasonografía intraoperatoria, se mostró mas eficiente que la preoperatoria para la elección del plano quirúrgico de ablación hepática, lográndose una mejor definición de la imagen ecográfica.

DISCUSIÓN

La respuesta clínica a la ablación hepática de la mitad del parénquima fue satisfactoria en los tres grupos estudiados. No obstante se observó diferencias en el período de recuperación postoperatorio. Estas diferencias se relacionaron con el tamaño de la masa hepática extirpada y también con la técnica quirúrgica utilizada. La bibliografía consultada menciona al volumen de hígado resecaado, la edad y estado nutricional del animal como factores que intervienen en la regeneración hepática. En este trabajo, efectuado en cerdos clínicamente sanos, de edades y pesos semejantes y sometidos al mismo régimen de alimentación (balanceado de alta calidad), pudo observarse que el período de recuperación aumentó en relación al porcentaje del volumen hepático extirpado. También se observó un aumento significativo cuando los animales fueron sometidos a exclusión vascular total (técnica III), durante la ablación hepática, fenómeno no descripto explícitamente en la bibliografía. En el primer caso, la prolongación del período de recuperación puede asociarse a la disminución del volumen hepático residual, lo que disminuye también la masa funcional hepática (MFH) (Fausto et al., 1990; Fausto et al., 1994). Si se suma a esto el hecho de que las drogas usadas como MPA y anestésicas tienen una parte de su metabolismo en el hígado, se podría asumir que la disminución de la MFH aumenta el período de recuperación anestésico de los animales.

En el caso del aumento del período de recuperación en los animales sometidos a exclusión vascular total (técnica III), probablemente el desequilibrio homeostático que se manifestó en el momento del desclampeo vascular, relacionado con los metabolitos y otras sustancias almacenadas temporariamente en el hígado, fueron un factor que

aumentó bruscamente el trabajo hepático. Si se considera que en estos animales hay una MFH disminuida y que las drogas de la MPA y de la anestesia tienen metabolismo hepático, es factible esperar un aumento del período de recuperación.

La ecografía intraoperatoria puede realizarse aún sin el conocimiento detallado de la anatomía macroscópica del órgano y no hay interferencias de otras masas abdominales o artefactos (gases, materia fecal), por lo que demostró ser un método aconsejable toda vez que se planifique una ablación hepática en animales.

En cuanto al comportamiento de los valores sanguíneos, la anemia observada en los GRUPOS A y B, se relaciona con el acto quirúrgico, mostrándose una recuperación dentro del tiempo considerado normal. Este fenómeno no se presentó en los animales del GRUPO C, probablemente por una disminución de la hemorragia intraoperatoria debida a la exclusión vascular y por la transfusión sanguínea.

La respuesta del leucograma mostró un comportamiento semejante en los GRUPOS A y B, y un aumento progresivo de leucocitos en el GRUPO C. Esto puede asociarse a la presencia de microabscesos en los puntos de sutura hepáticos de los animales del GRUPO C. ¿Porqué esto no ocurrió en los otros grupos? Es posible que la isquemia intraoperatoria haya inducido o facilitado la colonización de microorganismos de la flora hepática y/o intestinal. Este aspecto debería ser estudiado con un protocolo específico para tal fin.

Las enzimas hepáticas tuvieron un comportamiento semejante en los tres grupos, lo que mostró una recuperación funcional global semejante. Los hallazgos histopatológicos no fueron concluyentes para demostrar diferencias en la regeneración hepática entre estas tres técnicas quirúrgicas, por lo menos,

con este modelo experimental. El índice mitótico no pudo ser empleado, por no encontrarse mitosis en ninguna de las muestras postoperatorias a los 15 días.

El índice de binucleación mostró diferencias entre las muestras control

(del momento de la cirugía) y las biopsias de los 15 días, pero no son estadísticamente significativas. La arquitectura regenerativa se comportó normalmente en los tres grupos.

CONCLUSION

Se puede afirmar que la regeneración hepática en respuesta a la hepatectomía parcial es un proceso sumamente rápido, cuya magnitud depende no sólo del volumen de la masa hepática resecada, edad y estado nutricional del animal, sino también, de la MFH residual.

Este proceso de regeneración comienza a las 12 horas del postoperatorio con la síntesis de ADN hepatocitario y alrededor de los 15 días, el hígado recupera la MFH. Se estima que la aplicación de un protocolo quirúrgico que aumente el número de biopsias antes de los 15 días de la ablación, podría reflejar alguna diferencia en el índice mitótico y de binucleación.

BIBLIOGRAFIA

- BISMUTH, H.; HOSSINI, D.; MAZMANIANI, L.** - 1983 - a. Postoperative liver insufficiency: prevention and management. *World J. Surgn.* 7: 505-510.
- BISMUTH, H.; CASTAING, D.; GARDEN, O.J.** - 1983 - b. Major hepatic resection under total vascular exclusion. *Ann. Surg.* 210: 13-19.
- BISMUTH, H.; CASTAING, D.; EDMOND, J.** - 1990 - Ultrasonido intraoperatorio en cirugía hepática. In: BLUMGART, L.H. *Cirugía del hígado y de las vías biliares.* Bs.As. Panamericana. p. 1517-1525.
- BLUMGART, L.** - 1990 - Resección hepática. Tumores hepáticos y biliares. En: BLUMGART, L.H. *Cirugía del hígado y de las vías biliares,* Bs.As. Panamericana. p. 1477-1516.
- CASTAING, D.; KUNSTLINGER, F.; HABIB, N.; BISMUTH, H.** - 1985 - Intra-operative ultrasound study of the liver: methodology and anatomical results. *American Journal of Surgery.* 149: 676- 682.
- COOPER, A.J.; JOHNSON, C.** - 1993 - Experimentación animal. *Br. J. Surg.* (ed. esp.) 9: 1.
- DE LAHUNTA, A.; HABEL, R.E.** - 1987 - *Anatomía Veterinaria,* México Interamericana.
- DE SANTIBANEZ, E.; PEKOLJ, J.; ARGIBAY, P.** - 1990 - Resección hepática bajo exclusión vascular total. *Rev. Arg. de Cirug.* 59.
- DYCE, K.; SACK, W.O.; WENSING, C.** - 1991 - *Anatomía Veterinaria.* Bs. As. Panamericana.
- EZAKI, T.; SEO, Y.; TOMODA, H.** - 1992 - Resección hepática parcial bajo oclusión intermitente del flujo hepático aferente en pacientes con hepatopatía crónica. *Br. J. Surg.* (ed. esp.) 7: 6.
- FAUSTO, N.** Hepatic regeneration. In: ZAKIM, D. y BOYER, T.D. - 1990 - *Hepatology: a textbook of liver disease.* Philadelphia, Saunders, p.49-61.
- FAUSTO, N.; WEBBER, E.M.** Liver regeneration In: ARIAS, I.M.; BOYER, J.L.; FAUSTO, N. et al. - 1994 - *The Liver: Biology and Pathobiology,* 3th. ed. Raven Press, New York. p. 1059-1084.
- GERHARD, H.** A quantitative model of cellular regeneration in rat liver after partial hepatectomy. In: LESCH, R.; REUTTER, W. - 1973 - *Liver regeneration after experimental injury* New York. Stratton Intercontinental Medical Book. p. 340-346.
- HASEGAWA, H.; YAMAZAKI, S.; MAKUCHI, M.** - 1990 - Segmentectomía y subsegmentectomía guiadas ultrasonícamente: aplicación en el hígado cirrótico. En: BLUMGART, L.H. *Cirugía del hígado y de las vías biliares.* Bs.As., Panamericana. p. 1526-1536.
- ISOZAKI, H.; ADAM, R.; GIGOU, M.** - 1992 - Estudio experimental del efecto protector del pinzamiento intermitente del pedúnculo hepático en la rata. *Br. J. Surg.* (Ed. esp.) 8: 1.
- KAM, Y.; LYNCH, S.; SVANAS, O.** - 1987 - Evidence that host size determines liver size: studies in dogs receiving orthotopic liver transplants. *Hepatology.* 7: 362-366.
- KAWASAKI, S.; MACUUCHI, M.; ISHIZONE, S.** - 1992 - Liver regeneration in recipients and donors after transplantation. *Lancet.* 339: 580-581.

- LEONG, G.; GRISHAM, J.; ALBRIGHT, M.** - 1964 - Effect of partial hepatectomy on DNA syntesis and mitosis in heterotopic partial autografts of rat liver. *Cancer Res.* 24: 1496-1501.
- MAHER, J.J.** - 1993 - Cell-specific expression of hepatocyte growth factor in liver. *J. Clin. Invest.* 91: 2244-2252.
- NAGASUE, N.; YOCAYA, H.; OGAWA, Y.** - 1985 - Segmental and sub-segmental resections of the cirrhosis liver under hepatic inflow and outflow occlusion. *Br. J. Surg.* 72: 565-568.
- PAQUET, K.J.; KOUSSOURIS, P.; MERCADO, M.** - 1992 - La resección hepática limitada en pacientes cirróticos seleccionados con carcinoma hepatocelular o colangiocelular: un estudio prospectivo. *Br. J. Surg. (Ed. esp.)*, 7: 5.
- PURKIS, S.F.; WILLIAMS, N.S.** - 1992 - Un método preciso para calcular el porcentaje de hígado sustituido por el tumor y su utilidad en el pronóstico de los pacientes con cancer colorrectal avanzado. *Br. J. Surg. (Ed. esp.)*, 7: 5.
- SAVAGE, A.P.; MALT, R.A.** - 1993 - Supervivencia tras resección hepática por tumores malignos. *Br. J. Surg. (Ed. esp.)*, 9: 1.
- SUC, B.; PANIS, Y.; BELGHITI, J.; FEKETE, F.** - 1992 - Historia natural de la hepatectomía. *Br. J. Surg. (Ed. esp.)*, 8: 9.