

Comparativa entre la resección anatómica y la no anatómica en el tratamiento del hepatocarcinoma: método de emparejamiento por análisis de propensión

Comparison of anatomical resection and non-anatomical resection in patients with hepatocellular carcinoma: propensity score matching method

Francesc X. Molina-Romero*, Elías Palma-Zamora, Rafael Morales-Soriano, José C. Rodríguez-Pino, Francesc X. González-Argente y José M. Morón-Canis

Unidad Hepatobiliopancreática, Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca, Islas Baleares, España

Resumen

Objetivo: Evaluar el pronóstico de la resección anatómica (RA) y la resección no anatómica (RNA) de los pacientes sometidos a cirugía de carcinoma hepatocelular. **Método:** Estudio retrospectivo sobre una base de datos prospectiva entre mayo de 2002 y diciembre de 2016. Para evitar posibles sesgos de confusión, se realizó un estudio de emparejamiento por análisis de propensión (EAP). **Resultados:** Se incluyeron 86 pacientes, divididos en dos grupos: 39 RA y 47 RNA. Tras el EAP, quedaron 17 en cada grupo. No hubo diferencias en las variables demográficas ni del tumor. La supervivencia global (SG) tras el EAP fue del 93.9 y el 55.9% al año y los 5 años, y la supervivencia libre de enfermedad (SLE) global fue del 91 y el 45.7%, respectivamente. No se observaron diferencias entre los grupos ($p = 0.47$ y $p = 0.31$). El análisis de regresión no halló relación de los grupos con la SG ($p = 0.47$) ni con la SLE ($p = 0.31$). Respecto a la recidiva, no hubo diferencias. La RNA presenta mayor tendencia a la recidiva. Tampoco se encontraron diferencias en cuanto al tiempo de aparición de la recidiva. **Conclusiones:** El tipo de resección hepática en el tratamiento del hepatocarcinoma no influye en los resultados a largo plazo ni en la aparición de recidiva.

PALABRAS CLAVE: Análisis de propensión. Hepatocarcinoma. Resección anatómica. Resección no anatómica.

Abstract

Objective: To evaluate the prognosis of anatomical resection (AR) and non-anatomical resection (NAR) of hepatocellular carcinoma. **Method:** We carried-out a retrospective study on a prospective database between May 2002 and December 2016. A propensity score matching (PSM) was performed to compare the outcomes between the groups to avoid possible confusion biases, because of non-random assignment. **Results:** We included 86 patients, divided into two groups: 39 in the AR group and 47 in the NAR group. After PSM, 17 were selected into each group. There were no differences in any of the demographic and tumor variables. Overall survival (OS) after PSM was 93.9 and 55.9% at 1 and 5 years, and overall disease-free survival (DFS) was 91 and 45.7%, respectively. There were no differences in OS and DFS between groups ($p = 0.47$ and $p = 0.31$). The regression analysis did not observe differences between the groups in OS ($p = 0.47$), nor in DFS ($p = 0.31$). No differences were observed between the groups in recurrences. NAR was tended to recurrence before and after PSM. The time of recurrence was similar between the groups. **Conclusions:** The resection method does not influence in the long-term outcomes nor the recurrence.

KEY WORDS: Anatomical resection. Hepatocellular carcinoma. Non-anatomical resection. Propensity score matching.

Correspondencia:

*Francesc X. Molina Romero

Carretera de Valldemossa, 79

C P. 07120, Palma de Mallorca, Illes Balears, España

E-mail: xmolina@ssib.es

Fecha de recepción: 16-07-2018

Fecha de aceptación: 28-01-2019

DOI: 10.24875/CIRU.19000606

Cir Cir. 2019;87:328-336

Contents available at PubMed

www.cirurgiaycirujanos.com

Introducción

El carcinoma hepatocelular (CHC) representa el 70-80% de los tumores hepáticos primarios¹. Es la quinta neoplasia más frecuente en hombres y la séptima en mujeres², y se sitúa como la segunda causa de muerte por cáncer en el mundo³.

La resección quirúrgica es la primera opción terapéutica⁴⁻⁶. Desafortunadamente, la recidiva alcanza el 50-60% a los 3 años⁷ y el 70-90% a los 5 años tras tratamiento curativo⁸. Este desenlace suele producirse de forma precoz durante los primeros 2 años⁹, lo que indica un alto potencial de recaída.

El CHC tiene una gran tendencia a invadir el sistema vascular intrahepático, diseminarse por sus ramas y producir metástasis intrahepáticas¹⁰. Desde que Makuuchi, et al.¹¹ desarrollaron la técnica de resección anatómica (RA) hepática guiada por ecografía, con exéresis de las ramas portales tributarias, varios estudios han intentado relacionar el efecto de la RA con la supervivencia global y el intervalo libre de enfermedad¹²⁻¹⁴. Aunque estos estudios han concluido que la RA tiene menos recidiva, otros publican resultados contradictorios^{15,16}.

Nuestro objetivo ha sido evaluar el pronóstico de la RA y de la resección no anatómica (RNA) de los pacientes sometidos a cirugía con intención curativa del CHC. Para ello, se ha utilizado el método de emparejamiento por análisis de propensión (EAP) para minimizar el sesgo de confusión, en un estudio comparativo observacional¹⁷, al proporcionar pacientes más comparables como sucede en un ensayo aleatorizado¹⁸.

Método

Pacientes del estudio

Se ha realizado un estudio retrospectivo a partir de una base de datos recogida de forma prospectiva y consecutiva desde mayo de 2002 hasta diciembre de 2016, con 99 pacientes intervenidos quirúrgicamente de cualquier tipo de resección hepática con intención curativa. Solo la variable «localización favorable para la resección» ha sido recogida de forma retrospectiva. Los criterios de inclusión fueron pacientes sometidos a una resección hepática por CHC. Los criterios de exclusión fueron pacientes intervenidos con el diagnóstico de CHC en los que no se extirpó el tumor por cualquier motivo (diseminación tumoral, trombosis,

etc.), pacientes reintervenidos por recidiva tumoral, pacientes con otros tumores malignos, diferentes tipos de resección en el mismo paciente, pacientes receptores de trasplante y pacientes perdidos en el seguimiento tras la intervención quirúrgica. Debido a lo anterior, se excluyeron 13 pacientes: con recidiva (3), con otros cánceres (2), con diferentes tipos de resecciones en el mismo paciente (2), receptores de trasplante en el seguimiento (4), con trombosis tumoral portal (1) y con tumor difuso (1) (estos dos últimos diagnosticados intraoperatoriamente). Los 86 pacientes restantes fueron divididos en dos grupos: RA (n = 39) y RNA (n = 47).

El inicio de la recogida de datos fue el momento del diagnóstico del CHC. Todas las cirugías se realizaron en pacientes en los que *a priori* se consideraba factible la resección del tumor. Todos los pacientes consintieron el uso de sus datos clínicos para fines científicos.

Indicaciones de la cirugía hepática y técnica quirúrgica

Para el diagnóstico de CHC se siguió el esquema publicado por Llovet, et al.¹⁹ y Bruix, et al.²⁰. Todos los pacientes presentaban funcionalismo hepático Child-Pugh A y a todos se les realizó una hemodinámica hepática para descartar la presencia de hipertensión portal.

La resección curativa fue definida como la exéresis de todos los tumores visibles con margen libre. La RA se definió como la escisión de al menos un segmento hepático, en el que se incluyó el tumor hasta la división de los pedículos portales, basado en la terminología propuesta por Strasberg²¹ (Fig. 1). La ecografía intraoperatoria sirvió para identificar las ramas portales y poder realizar una resección adecuada a través de la línea marcada por la isquemia. La RNA se definió como la exéresis del tumor y su área circundante para conseguir un margen libre (Fig. 1). Estos criterios no difirieron para cirugía abierta o laparoscópica. El equipo quirúrgico fue el mismo en todos los procedimientos.

Seguimiento de los pacientes

Tras el alta hospitalaria se realizó un seguimiento en las consultas de cirugía hepática y hepatología con determinación de alfa-fetoproteína (AFP) y ecografía abdominal cada 3 meses. Si la AFP se elevó y la ecografía fue normal, se solicitó una tomografía computarizada trifásica. Si esta prueba no fue concluyente, se

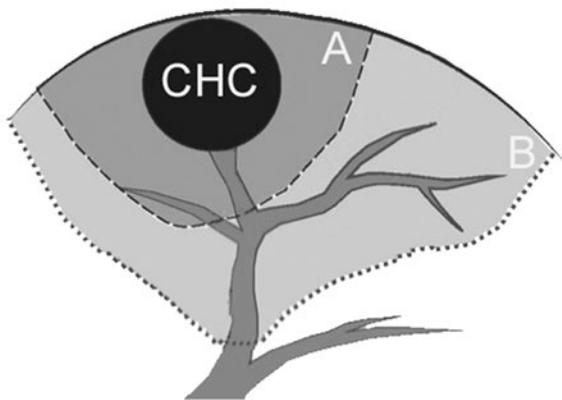


Figura 1. Tipos de resección hepática. A (línea discontinua): resección no anatómica. B (línea de puntos): resección anatómica. CHC: carcinoma hepatocelular.

solicitó una resonancia magnética hepática. Las lesiones dudosas fueron biopsiadas.

Los pacientes que presentaron una recidiva fueron evaluados por el comité multidisciplinario de tumores hepatobiliares y tratados mediante cirugía, quimioembolización, radiofrecuencia, combinación de ambas o terapia molecular, según cada caso. No se ha perdido ningún paciente en el seguimiento.

Se definió la supervivencia global (SG) como el intervalo desde la intervención hasta la fecha de la muerte, y la supervivencia libre de enfermedad (SLE) como el periodo desde la intervención hasta la detección de la recidiva. Los datos se recogieron hasta julio de 2017.

Variables del estudio

Las variables en estudio fueron el sexo, la edad, el tipo de hepatopatía, la presencia de hipertensión arterial, la presencia de diabetes *mellitus*, el riesgo anestésico American Society of Anesthesiologists (ASA)²², el tipo de abordaje, el tamaño del tumor, la cantidad de nódulos tumorales, la localización, la AFP, el tiempo de estancia hospitalaria, la aparición de insuficiencia hepática posquirúrgica (antes de 2011 usamos la clasificación de Balzan, et al.²³ y desde 2011 seguimos los criterios de Rahbari, et al.²⁴), la necesidad de transfusión de hemáties, el grado histológico según Edmondson y Steiner²⁵, la presencia de invasión vascular, la presencia de satelitosis, el estadio tumoral²⁶, la presencia de cápsula, el margen libre, el grado de hepatitis y de fibrosis según Desmet, et al.²⁷, y la presencia de complicaciones posoperatorias.

Algunas variables cuantitativas fueron transformadas en variables cualitativas formando intervalos para

facilitar la comparación con otras variables mediante el test de Chi cuadrado²⁸. Las variables fueron la edad (dos grupos, siendo el punto de corte la edad media), el tamaño del tumor (dos grupos, estableciendo como punto de corte 5 cm²⁹) y el tiempo de recidiva (eligiendo 24 meses como punto de corte para diferenciar la recidiva precoz de la tardía³⁰).

La variable «localización favorable para realizar una RA» se calculó de forma retrospectiva utilizando los criterios de IWATE³¹. Cuando la puntuación fue mayor de 4 se consideró localización no favorable para realizar una RA. Nos pareció útil introducir este parámetro para plasmar de una forma objetiva la idea subjetiva de no realizar una RA en según qué segmentos hepáticos considerados más dificultosos que otros.

Emparejamiento por análisis de propensión

Se realizó un análisis estadístico para comparar las variables demográficas, preoperatorias, operatorias, del tumor y del seguimiento entre el grupo de RA y el de RNA. Debido a que la asignación a los grupos no fue aleatoria, podría haber sesgos de confusión entre los dos grupos. Para corregirlo, se realizó un EAP antes de la comparación de la SG y la SLE entre la RA (RA-AP) y la RNA (RNA-AP). Tras el análisis se obtuvieron dos grupos de 17 pacientes cada uno. Para ello, se utilizó el emparejamiento 1:1 con un calibre de 0.2 y se usó el emparejamiento del vecino más cercano mediante una regresión logística. Se emparejaron las variables que pertenecían a las características del paciente y del tumor que alcanzaban una significación estadística $p < 0.1$: sexo, edad, riesgo anestésico ASA, abordaje laparoscópico, tamaño > 5 cm y localización favorable. Se comprobó que las diferencias estandarizadas eran correctas entre los dos grupos. Las variables continuas se estimaron con el test t de muestras relacionadas, y las dicotómicas con el test de McNemar.

Análisis estadístico

Se valoró la distribución de cada variable cuantitativa con respecto a la «normal» mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov, y tras el EAP con la prueba de Shapiro-Wilk; se utilizó el test t de Student-Fischer para su comparación si seguían una distribución normal, y la prueba U de Mann-Whitney en caso contrario. Las variables cualitativas se compararon mediante

la prueba de ji al cuadrado, es estadístico F de Fisher y tablas de contingencia. Se aplicó la corrección de continuidad de Yates cuando fue necesario.

El análisis de Kaplan-Meier se usó para el cálculo de las supervivencias, y el estadístico *log-rank* y la regresión de Cox para compararlas. Se consideraron estadísticamente significativos los valores de probabilidad, para pruebas de dos colas, con $p < 0.05$. Para todos los cálculos estadísticos se utilizó el paquete Statistical Package for the Social Sciences® (SPSS®) versión 23.

Resultados

Características de los pacientes

Fueron seguidos 86 pacientes durante una mediana de 31 meses (2-180 meses). Fallecieron 4 (4.6%) pacientes en los primeros 30 días posoperatorios. El grupo de RA fue de 39 (45.3%) pacientes, y el grupo de RNA fue de 47 (54.7%). En la tabla 1 se muestran las características de ambos grupos, en las que se aprecian diferencias sustanciales antes del EAP. En el grupo de RNA fueron más frecuentes el sexo femenino, la edad > a 65 años, el riesgo ASA III, la realización por laparoscopia, la localización favorable del tumor y la presencia de cirrosis. El grupo de RA presentaba con más frecuencia tumores > 5 cm y peores grados de diferenciación histológica. Tras el EAP, los pacientes se dividieron en dos grupos, RA-AP y RNA-AP, con 17 pacientes cada uno, y al comparar estos grupos desaparecieron las diferencias en todas las variables (Tabla 2).

Supervivencia y supervivencia libre de enfermedad

La SG de los pacientes fue del 85.6, el 66.9 y el 49.1% al año, 3 años y 5 años. La SLE global fue del 83.2, el 53.2 y el 29.4%, respectivamente. En el grupo de RNA, la SG al año, 3 años y 5 años fue del 93.2, el 72.2 y el 54.2%, y del 76.7, el 60.8 y el 31.6% en el grupo de RA ($p = 0.114$), respectivamente. La SLE al año, 3 años y 5 años fue del 91.1, el 59.1 y el 37.9% en el grupo de RNA, y del 73.9, el 47.3 y el 21.3% en el grupo de RA ($p = 0.085$), respectivamente (Fig. 1). No se observó relación de los grupos con la SG en el análisis de regresión (*hazard ratio* [HR]: 0.62; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0.345-1.130; $p = 0.12$), ni con la SLE (HR: 0.63; IC 95%: 0.369-1.078; $p = 0.09$).

Tabla 1. Características basales de los pacientes

Variables	RA (n = 39)	RNA (n = 47)	p
Sexo (V:M)	37:2	38:9	0.053
Edad (años)*	61.3 (11)	65.5 (10)	0.069
Edad > 65 años	15 (39%)	28 (60%)	0.051
Causa de la hepatopatía			
Doble hepatopatía	4 (10%)	5 (11%)	0.954 [†]
VHC	22 (56%)	29 (62%)	0.619
VHB	4 (10%)	7 (15%)	0.522
Enólica	8 (21%)	7 (15%)	0.494
Hemocromatosis	1 (3%)	1 (2%)	0.894 [†]
Síndrome metabólico	7 (18%)	4 (9%)	0.192
Budd-Chiari	1 (3%)	0	0.453 [†]
VIH	2 (5%)	2 (4%)	0.848 [†]
HTA	15 (39%)	16 (34%)	0.671
DM	8 (21%)	17 (36%)	0.111
Riesgo ASA [†]			
I y II	36 (92%)	35 (75%)	0.03
III	3 (8%)	12 (26%)	
Laparoscopia	0	10 (21%)	0.002
Tamaño > 5 cm	18 (46%)	5 (11%)	0.001
Nódulos			
1	33 (85%)	40 (85%)	0.174
2	3 (8%)	6 (13%)	
3	0	1 (2%)	
Multinodular	3 (8%)	0	
Localización favorable	14 (36%)	35 (75%)	< 0.001
AFP (ng/dl) [†]	626.3 (2574)	25.5 (54)	0.113 [§]
Gradiente (mmHg) [†]	6.5 (2)	6.6 (2)	0.89 [§]
Estancia (días) [†]	16.3 (13)	16 (12)	0.881 [§]
Insuficiencia hepática	3 (8%)	1 (2%)	0.325 [†]
Transfusión	5 (13%)	5 (11%)	0.753
Histología			
Bien diferenciado	7 (18%)	8 (38%)	0.011
Moderadamente diferenciado	23 (59%)	27 (57%)	
Pobremente diferenciado	9 (23%)	2 (4%)	
Invasión vascular	14 (36%)	12 (26%)	0.297
Satelitosis	9 (23%)	6 (13%)	0.21
Clasificación T ^{**}			
T1	20 (64%)	30 (64%)	0.143
T2	15 (39%)	17 (36%)	
T3a	1 (3%)	0	
T3b	3 (8%)	0	
Cápsula	12 (31%)	19 (40%)	0.353
Margen libre	36 (92%)	45 (96%)	0.655 [†]

(Continúa)

Tabla 1. Características basales de los pacientes (Continuación)

Variables	RA (n = 39)	RNA (n = 47)	p
Grado de hepatitis			
Leve	16 (41%)	12 (26%)	0.487
Mínima	2 (5%)	3 (6%)	
Moderada	19 (49%)	28 (60%)	
Grave	2 (5%)	4 (9%)	
Grado de fibrosis			
F1 a F3	28 (55%)	23 (45%)	0.032
F4	11 (31%)	24 (69%)	
Morbilidad	21 (54%)	25 (53%)	0.952
Recidiva	20 (51%)	23 (49%)	0.829

Entre paréntesis se indican los porcentajes relativos.

*Media±desviación estándar.

†Mediana±rango intercuartílico.

‡Prueba exacta de Fisher.

§U de Mann-Whitney.

*Riesgo anestésico ASA según Keats²².

**Clasificación TNM según el American Joint Committee²⁶.

AFP: alfa-fetoproteína; ASA: American Society of Anesthesiologists; DM: diabetes mellitus tipo 2; HTA: hipertensión arterial; RA: resección anatómica; RNA: resección no anatómica; V: M: varón; mujer; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C; VIH: virus de la insuficiencia humana.

Tras el EAP, la SG de los pacientes fue del 93.9, el 83.9 y el 55.9% al año, 3 años y 5 años. La SLE global fue del 91, el 70.8 y el 45.7%, respectivamente. En el grupo RNA-AP, la SG fue del 100, el 80 y el 65.5 al año, 3 años y 5 años, respectivamente, y en el grupo RA-AP fue del 87.8, el 79.9 y el 44.4%, respectivamente ($p = 0.47$). La SLE al año, 3 años y 5 años fue del 94.1, el 67.2 y el 53.8%, respectivamente, en el grupo RNA-AP, y del 87.8, el 74.3 y el 37.2%, respectivamente, en el grupo RA-AP ($p = 0.31$) (Fig. 2). Al igual que ocurrió antes del EAP, el análisis de regresión no observó relación de los grupos con la SG (HR: 0.69; IC 95%: 0.252-1.898; $p = 0.47$) ni con la SLE (HR: 0.63; IC 95%: 0.252-1.558; $p = 0.31$).

Recidiva de la enfermedad

El número de recidivas y el tiempo hasta la recidiva de los grupos de RA y RNA se muestra en la tabla 3. No se han observado diferencias significativas en las tasas de recidiva entre los grupos antes ni después del EAP ($p = 0.829$ y $p = 0.303$, respectivamente). Se ha evidenciado una mayor tendencia a la recidiva en el grupo de RNA (*odds ratio* [OR]: 1.098; IC 95%: 0.470-2.568). Sin embargo, tras el EAP, es la RA-AP la que presenta mayor tendencia a la recidiva (OR: 2.041; IC 95%: 0.521-7.999). En cuanto al tiempo hasta la recidiva, tampoco se han observado diferencias significativas al analizar la recidiva antes y después de 24 meses ($p = 0.334$ y $p = 1$, respectivamente). Es la RNA, tanto antes como después del EAP, la que

presenta mayor tendencia a la recidiva (OR: 1.938, IC 95%: 0.502-7.487, y OR: 1.125, IC 95%: 0.158-7.986, respectivamente).

Discusión

No existe clara evidencia de la superioridad de la RA sobre la RNA en los pacientes con CHC. Varios estudios afirman que hay mejores resultados cuando se realiza una RA^{13,30,32,33}, y otros afirman lo contrario³⁴⁻³⁶. Un metaanálisis realizado por Tang, et al.³⁷, concluye que la RA no presenta mejores resultados en cuanto a supervivencia a 1, 3 y 5 años, ni tampoco en términos de recidiva ni morbilidad. No obstante, el debate entre RA y RNA sigue vigente.

La recidiva del CHC está relacionada con la emisión tumoral de émbolos. Esta teoría la confirman Feng, et al.³⁸ al comparar la RA con la RNA en un estudio aleatorizado y doble ciego, que sugiere que la RA puede reducir la recidiva local, pero no mejora la SG. Por este motivo, la resección del territorio vascular podría estar justificada en términos oncológicos³⁹. Además, el CHC suele aparecer en hígados cirróticos, y con la intención de preservar parénquima hepático y prevenir la insuficiencia hepática sería recomendable un abordaje no anatómico⁴⁰. Así, algunos estudios indican que para realizar una RA es necesaria una selección de los pacientes muy restrictiva, y se recomienda para pacientes Child-Pugh clase A¹³ o en hígados no cirróticos⁴¹, aunque no existen diferencias en la SG, la SLE ni la recidiva cuando se compara con la RNA en estos casos⁴².

Aunque el margen de resección es más dificultoso en la RNA⁴³, el volumen de parénquima a resecar es menor. Por ello, proporciona una mejor recuperación de la función hepática en el posoperatorio⁴⁴ y una menor morbilidad⁴³, ofrece mejores resultados en la preservación de la función hepática y permite más tratamientos en caso de recidiva⁴³. Respecto a ello, Nagasue, et al.⁴⁵ analizaron pacientes Child-Pugh clase A sin observar diferencias en la SG ni en la SLE entre los dos tipos de resecciones. Por el contrario, Hasegawa, et al.¹² analizaron pacientes Child-Pugh clase A y B, y observaron mayores SG y SLE en el grupo de RA (SG: 66 vs. 35%; SLE: 34 vs. 16%).

En los últimos años se ha incrementado el número de publicaciones de resecciones hepáticas por laparoscopia⁴⁶, a modo de alternativa no invasiva para deteriorar menos la función hepática que la cirugía abierta. Los resultados positivos en los estudios de cohortes para localizaciones específicas necesitan ser

Tabla 2. Características basales de los pacientes tras el análisis de propensión

Variables	RA-AP (n = 17)	RNA-AP (n = 17)	p
Sexo (V:M)	15:2	15:2	1 [†]
Edad (años)*	61.35 (10.11)	60.53 (8.76)	0.801
Edad > 65 años	6 (35.3%)	6 (35.3%)	1
Causa de la hepatopatía			
Doble hepatopatía	4 (23.5%)	1 (5.9%)	0.335 [‡]
VHC	11 (64.7%)	9 (52.9%)	0.486
VHB	2 (11.8%)	4 (23.5%)	0.656 [‡]
Enólica	5 (29.4%)	2 (11.8%)	0.398 [‡]
Hemocromatosis	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 [†]
Síndrome metabólico	2 (11.8%)	2 (11.8%)	1 [†]
Budd-Chiari	0	0	
VIH	0	1 (5.9%)	1 [†]
HTA	6 (35.3%)	4 (23.5%)	0.452
DM	4 (23.5%)	6 (35.3%)	0.452
RIESGO ASA [¶]			
I y II	15 (88.2%)	13 (76.5%)	0.656
III	2 (11.8%)	4 (23.5%)	
Laparoscopia	0	0	
Tamaño > 5 cm	1 (5.9%)	2 (11.8%)	1
Nódulos			
1	16 (94.1%)	14 (82.4%)	0.601
2	1 (5.9%)	3 (17.6%)	
3	0	0	
Multinodular	0	0	
Localización favorable	11 (64.7%)	10 (58.8%)	0.724
AFP (ng/dl) [†]	26.15 (56.18)	15.40 (26.53)	0.481 [§]
Gradiente (mmHg) [†]	6.24 (2.17)	6.65 (2.26)	0.592 [§]
Estancia (días) [†]	17.18 (13.98)	14.18 (8.95)	0.462 [§]
Insuficiencia hepática	0	0	
Transfusión	2 (11.8%)	1 (5.9%)	1 [‡]
Histología			
Bien diferenciado	5 (29.4%)	7 (41.2%)	0.513
Moderadamente diferenciado	9 (52.9%)	9 (52.9%)	
Pobrememente diferenciado	3 (17.6%)	1 (5.9%)	
Invasión vascular	2 (11.8%)	6 (35.3%)	0.225 [‡]
Satelitosis	2 (11.8%)	2 (11.8%)	1 [†]
Clasificación T**			
T1	13 (76.5%)	10 (58.8%)	0.271
T2	4 (23.5%)	7 (41.2%)	
T3a	0	0	
T3b	0	0	
Cápsula	4 (23.5%)	8 (47.1%)	0.151
Margen libre	16 (94.1%)	16 (94.1%)	1 [†]

(Continúa)

Tabla 2. Características basales de los pacientes tras el análisis de propensión (Continuación)

Variables	RA-AP (n = 17)	RNA-AP (n = 17)	p
Grado de hepatitis			
Leve	7 (41.2%)	4 (23.5%)	0.712
Mínima	1 (5.9%)	1 (5.9%)	
Moderada	8 (47.1%)	10 (58.8%)	
Grave	1 (5.9%)	2 (11.8%)	
Grado de fibrosis			
F1 a F3	10 (58.8%)	7 (41.2%)	0.303
F4	7 (41.2%)	10 (58.8%)	
Morbilidad	7 (41.2%)	7 (41.2%)	1
Recidiva	7 (41.2%)	10 (58.8%)	0.303

Entre paréntesis se indican los porcentajes relativos.

*Media±desviación estándar.

†Mediana±rango intercuartílico.

‡Prueba exacta de Fisher.

§U de Mann-Whitney.

¶Riesgo anestésico ASA según Keats²².

**Clasificación TNM según el American Joint Committee²⁶.

AFP: alfa-fetoproteína; ASA: American Society of Anesthesiologists; DM: diabetes mellitus tipo 2; HTA: hipertensión arterial; RA-AP: resección anatómica con análisis de propensión; RNA-AP: resección no anatómica con análisis de propensión; V. M: varón; mujer; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C; VIH: virus de la insuficiencia humana.

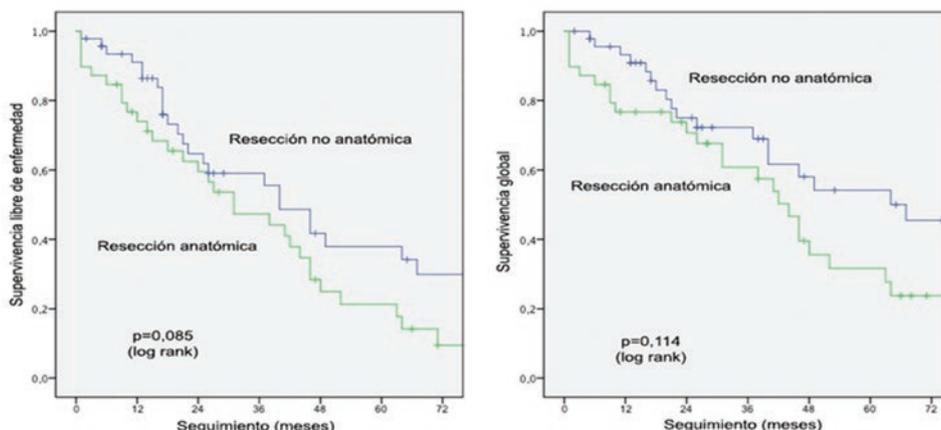


Figura 2. Supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad de los grupos de resección anatómica y de resección no anatómica mediante el análisis de Kaplan-Meier.

comparados con las resecciones abiertas antes que se produzca algún cambio en la práctica clínica habitual, dado que es más complicado obtener un margen de seguridad adecuado. En nuestra serie, los pacientes que se abordaron mediante laparoscopia han presentado una mejor SG a los 5 años (100 vs. 45.5%), menos recidiva global (16.7 vs. 53.4%) y menor morbilidad (50 vs. 58.8%). Estos resultados son explicables por el hecho de haber sido seleccionados y porque eran pacientes con resecciones de localización favorable, más jóvenes y con un menor riesgo ASA. Debido a ello, tras el EAP se excluyeron los abordajes laparoscópicos porque suponían un sesgo para este estudio.

En nuestro estudio, al utilizar un EAP, el método de resección no ha tenido impacto en las supervivencias ni en la recidiva. Para hacer el EAP se usaron seis variables

(sexo, edad, riesgo anestésico ASA, abordaje laparoscópico, tamaño > 5 cm y localización favorable) que presentaban diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de RA y RNA. Dichos factores fueron determinados antes de la cirugía y podrían haber influido en el método de resección elegido. Entre los grupos también había diferencias en la histología y en el grado de fibrosis, pero no se incluyeron en el EAP al considerar que no participaron en la elección del tratamiento. Tras el EAP, los grupos se hicieron homogéneos y desaparecieron las diferencias entre ambos en todas las variables. Existen estudios que usaron el mismo método para evitar sesgos, con resultados también dispares. Cucchetti, et al.⁴⁷ e Ishii, et al.⁴⁸ publicaron resultados favorables al realizar una RA tras un EAP en términos de SG y SLE, al contrario que Okamura, et al.⁴⁹ y Marubashi, et al.⁵⁰.

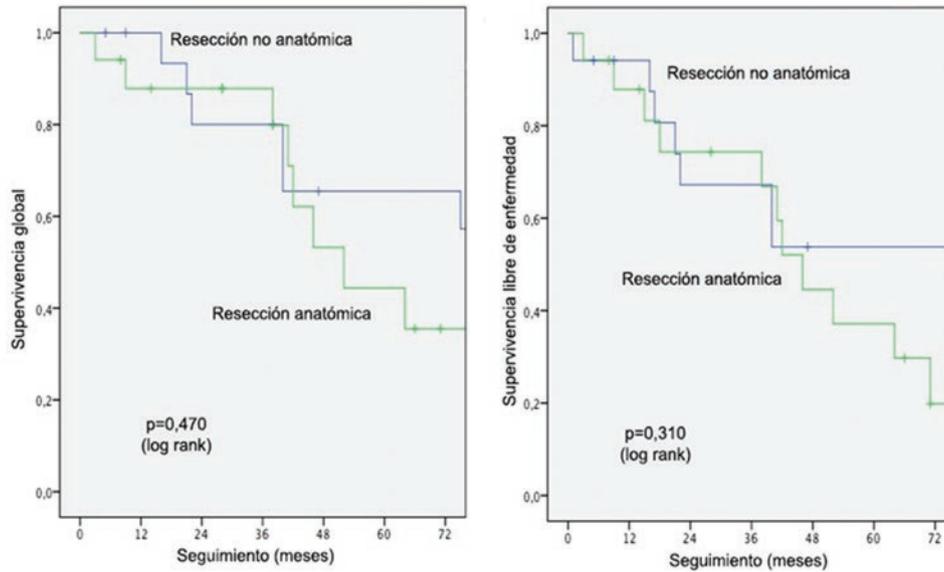


Figura 3. Supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad de los grupos de resección anatómica y resección no anatómica mediante el análisis de Kaplan-Meier tras el análisis de propensión.

Tabla 3. Recidiva del carcinoma hepatocelular antes y después del análisis de propensión

Variables	Antes del EAP			Después del EAP		
	RA (n = 39)	RNA (n = 47)	p	RA (n = 17)	RNA (n = 17)	p
Recidiva	20 (48.7%)	23 (48.9%)	0,829	7 (41.2%)	10 (58.8%)	0,303
Recidiva < 2 años	13/20 (65%)	18/23 (78%)	0,334	4/7 (57.1%)	6/10 (60%)	1
Tiempo de recidiva (meses)*	17 (± 12)	17 (± 28)	0,732†	18.50 (± 59)	23 (± 50)	0,967†

Entre paréntesis se indican los porcentajes relativos.

*Mediana±rango intercuartílico.

†U de Mann-Whitney.

EAP: emparejamiento por análisis de propensión; RA: resección anatómica; RNA: resección no anatómica.

Nuestro estudio presenta las limitaciones de ser retrospectivo y de que la muestra tras el EAP quedó relativamente pequeña.

Conclusiones

Nuestros resultados sugieren que el tipo de resección hepática en el tratamiento con intención curativa del CHC no influye en la supervivencia a largo plazo ni en la aparición de la recidiva.

Financiación

Ninguna.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses para el desarrollo y la publicación del trabajo.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

1. El-Serag HB. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. Clin Liver Dis. 2001;5:87-107.
2. El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. Gastroenterology. 2012;142:1264-73e1.
3. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr>

4. Llovet JM, Schwartz M, Mazzaferro V. Resection and liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis.* 2005;25:181-200.
5. Mazzaferro V, Bhoori S, Sposito C, Bongini M, Langer M, Miceli R, et al. Milan criteria in liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an evidence-based analysis of 15 years of experience. *Liver Transpl.* 2011;17(Suppl 2):S44-57.
6. Kudo M, Matsui O, Izumi N, Iijima H, Kadoya M, Imai Y, et al. JSH Consensus-based clinical practice guidelines for the management of hepatocellular carcinoma: 2014 Update by the Liver Cancer Study Group of Japan. *Liver Cancer.* 2014;3:458-68.
7. Margarit C, Escartín A, Castells L, Vargas V, Allende E, Bilbao I. Resection for hepatocellular carcinoma is a good option in Child-Turcotte-Pugh class A patients with cirrhosis who are eligible for liver transplantation. *Liver Transpl.* 2005;11:1242-51.
8. Shim JH, Jun MJ, Han S, Lee YJ, Lee SG, Kim KM, et al. Prognostic nomograms for prediction of recurrence and survival after curative liver resection for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg.* 2015;261:939-46.
9. Poon RT, Fan ST, Lo CM, Liu CL, Wong J. 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.* 2002;235:373-82.
10. Cucchetti A, Zanella M, Cescon M, Ercolani G, Del Gaudio M, Ravaoli M, et al. Improved diagnostic imaging and interventional therapies prolong survival after resection for hepatocellular carcinoma in cirrhosis: the university of bologna experience over 10 years. *Ann Surg Oncol.* 2011;18:1630-7.
11. Makuuchi M, Hasegawa H, Yamazaki S. Ultrasonically guided subsegmentectomy. *Surg Gynecol Obstet.* 1985;161:346-50.
12. Hasegawa K, Kokudo N, Imamura H, Matsuyama Y, Aoki T, Minagawa M, et al. Prognostic impact of anatomic resection for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg.* 2005;242:252-9.
13. Regimbeau JM, Kianmanesh R, Farges O, Dondero F, Sauvanet A, Belghiti J. Extent of liver resection influences the outcome in patients with cirrhosis and small hepatocellular carcinoma. *Surgery.* 2002;131:311-7.
14. Kobayashi A, Miyagawa S, Miwa S, Nakata T. Prognostic impact of anatomical resection on early and late intrahepatic recurrence in patients with hepatocellular carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2008;15:515-21.
15. Shinkawa H, Uenishi T, Takemura S, Ohba K, Ogawa M, Ichikawa T, et al. Risk factors for postoperative recurrence of non-B non-C hepatocellular carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2010;17:291-5.
16. Zhou YM, Yang JM, Li B, Yin ZF, Xu F, Wang B, et al. Risk factors for early recurrence of small hepatocellular carcinoma after curative resection. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2010;9:33-7.
17. Rosenbaum PR, Rubin DB. The bias due to incomplete matching. *Biometrics.* 1985;41:103-16.
18. Lonjon G, Boutron I, Trinquart L, Ahmad N, Aim F, Nizard R, et al. Comparison of treatment effect estimates from prospective nonrandomized studies with propensity score analysis and randomized controlled trials of surgical procedures. *Ann Surg.* 2014;259:18-25.
19. Llovet JM, Bru C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis.* 1999;19:329-38.
20. Bruix J, Sherman M, Practice Guidelines Committee AaFtSoLD. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2005;42:1208-36.
21. Strasberg SM. Terminology of hepatic anatomy and resections. *HBP.* 1999;1:191-201.
22. Keats AS. The ASA classification of physical status — a recapitulation. *Anesthesiology.* 1978;49:233-6.
23. Balzan S, Belghiti J, Farges O, Ogata S, Sauvanet A, Delefosse D, et al. The "50-50 criteria" on postoperative day 5: an accurate predictor of liver failure and death after hepatectomy. *Ann Surg.* 2005;242:824-8, discussion 8-9.
24. Rahbari NN, Garden OJ, Padbury R, Brooke-Smith M, Crawford M, Adam R, et al. Posthepatectomy liver failure: a definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS). *Surgery.* 2011;149:713-24.
25. Edmondson HA, Steiner PE. Primary carcinoma of the liver: a study of 100 cases among 48,900 necropsies. *Cancer.* 1954;7:462-503.
26. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol.* 2010;17(6):1471-4.
27. Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, Manns M, Scheuer PJ. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Hepatology.* 1994;19:1513-20.
28. Colton T. *Estadística en medicina.* Barcelona: Masson-Salvat; 1995. 400 p.
29. Liu L, Miao R, Yang H, Lu X, Zhao Y, Mao Y, et al. Prognostic factors after liver resection for hepatocellular carcinoma: a single-center experience from China. *Am J Surg.* 2012;203:741-50.
30. Imamura H, Matsuyama Y, Tanaka E, Ohkubo T, Hasegawa K, Miyagawa S, et al. Risk factors contributing to early and late phase intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *J Hepatol.* 2003;38:200-7.
31. Wakabayashi G. What has changed after the Morioka consensus conference 2014 on laparoscopic liver resection? *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2016;5:281-9.
32. Imamura H, Matsuyama Y, Miyagawa Y, Ishida K, Shimada R, Miyagawa S, et al. Prognostic significance of anatomical resection and des-gamma-carboxy prothrombin in patients with hepatocellular carcinoma. *Br J Surg.* 1999;86:1032-8.
33. Ziparo V, Balducci G, Lucandri G, Mercantini P, Di Giacomo G, Fernandes E. Indications and results of resection for hepatocellular carcinoma. *Eur J Surg Oncol.* 2002;28:723-8.
34. Kondo K, Chijiwa K, Makino I, Kai M, Maehara N, Ohuchida J, et al. Risk factors for early death after liver resection in patients with solitary hepatocellular carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2005;12:399-404.
35. Suh KS. Systematic hepatectomy for small hepatocellular carcinoma in Korea. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2005;12:365-70.
36. Kaibori M, Matsui Y, Hijikawa T, Uchida Y, Kwon AH, Kamiyama Y. Comparison of limited and anatomic hepatic resection for hepatocellular carcinoma with hepatitis C. *Surgery.* 2006;139:385-94.
37. Tang YH, Wen TF, Chen X. Anatomic versus non-anatomic liver resection for hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Hepatogastroenterology.* 2013;60:2019-25.
38. Feng X, Su Y, Zheng S, Xia F, Ma K, Yan J, et al. A double blinded prospective randomized trial comparing the effect of anatomic versus non-anatomic resection on hepatocellular carcinoma recurrence. *HPB (Oxford).* 2017;19:667-74.
39. Park JH, Koh KC, Choi MS, Lee JH, Yoo BC, Paik SW, et al. Analysis of risk factors associated with early multinodular recurrences after hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *Am J Surg.* 2006;192:29-33.
40. Cucchetti A, Cescon M, Ercolani G, Bigonzi E, Torzilli G, Pinna AD. A comprehensive meta-regression analysis on outcome of anatomic resection versus nonanatomic resection for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2012;19:3697-705.
41. Kosuge T, Makuuchi M, Takayama T, Yamamoto J, Shimada K, Yamasaki S. Long-term results after resection of hepatocellular carcinoma: experience of 480 cases. *Hepatogastroenterology.* 1993;40:328-32.
42. Fuster J, Garcia-Valdecasas JC, Grande L, Tabet J, Bruix J, Anglada T, et al. Hepatocellular carcinoma and cirrhosis. Results of surgical treatment in a European series. *Ann Surg.* 1996;223:297-302.
43. Takano S, Oishi H, Kono S, Kawakami S, Nakamura M, Kubota N, et al. Retrospective analysis of type of hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg.* 2000;87 65-70.
44. Tanaka K, Shimada H, Ueda M, Matsuo K, Endo I, Togo S. Role of hepatectomy in treating multiple bilobar colorectal cancer metastases. *Surgery.* 2008;143:259-70.
45. Nagasue N, Yamanoi A, el-Assal ON, Ohmori H, Tachibana M, Kimoto T, et al. Major compared with limited hepatic resection for hepatocellular carcinoma without underlying cirrhosis: a retrospective analysis. *Eur J Surg.* 1999;165:638-46.
46. Croome KP, Yamashita MH. Laparoscopic vs open hepatic resection for benign and malignant tumors: an updated meta-analysis. *Arch Surg.* 2010;145:1109-18.
47. Cucchetti A, Qiao GL, Cescon M, Li J, Xia Y, Ercolani G, et al. Anatomic versus nonanatomic resection in cirrhotic patients with early hepatocellular carcinoma. *Surgery.* 2014;155:512-21.
48. Ishii M, Mizuguchi T, Kawamoto M, Meguro M, Ota S, Nishidate T, et al. Propensity score analysis demonstrated the prognostic advantage of anatomical liver resection in hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2014;20:3335-42.
49. Okamura Y, Ito T, Sugiura T, Mori K, Uesaka K. Anatomic versus nonanatomic hepatectomy for a solitary hepatocellular carcinoma: a case-controlled study with propensity score matching. *J Gastrointest Surg.* 2014;18:1994-2002.
50. Marubashi S, Gotoh K, Akita H, Takahashi H, Ito Y, Yano M, et al. Anatomic versus non-anatomical resection for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg.* 2015;102:776-84.