

Análisis de la supervivencia de los pacientes sometidos a resección curativa de carcinoma hepatocelular. Experiencia del servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Universitario Son Espases

Survival analysis of patients undergoing a curative resection of hepatocellular carcinoma. Experience of the General and Digestive Surgery Department of the Son Espases University Hospital

Francesc Xavier Molina Romero, José Miguel Morón Canis, Rafael Morales Serrano, José Carlos Rodríguez Pino, Elías Palma Zamora, Francesc Xavier González Argente

Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo. Hospital Universitario Son Espases.

Correspondencia

Francesc Xavier Molina Romero
Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo
Hospital Universitario Son Espases
Carretera de Valldemossa, 79. 07010. Palma de Mallorca
E-mail: xmolina@ssib.es

Recibido: 23 – X – 2017

Aceptado: 20 – XII – 2017

doi: 10.3306/MEDICINABALEAR.33.01.20

Resumen

El carcinoma hepatocelular es un cáncer de alta prevalencia que representa del 70% al 80% de los tumores hepáticos primarios. La resección quirúrgica es la primera opción terapéutica, pero la gran mayoría aparecen sobre una enfermedad hepática crónica, habitualmente en fase cirrótica, que limita la cirugía a casos muy seleccionados. En la Comunidad Balear el centro de referencia de los pacientes afectados de carcinoma hepatocelular es el Hospital Universitario Son Espases. Por ello, nos planteamos el análisis de nuestra experiencia, determinar la supervivencia actuarial, la supervivencia libre de enfermedad en los pacientes sometidos a una resección hepática por un hepatocarcinoma, así como determinar los factores pronósticos que influyen en ellas. Se han estudiado de forma retrospectiva a partir de una base de datos recogida de forma prospectiva 55 variables en 68 casos intervenidos. El estudio se inició en mayo de 2002, finalizando la recogida de datos de nuevos casos en diciembre de 2015. La supervivencia actuarial a 1, 3 y 5 años es del 91,3%, 69,5% y 46,9% respectivamente, y la supervivencia libre de enfermedad desciende hasta el 89,9%, 63,5% y 35,8% a 1, 3 y 5 años respectivamente.

Los pacientes que tengan tumores con invasión de la cápsula tumoral e invasión vascular tienen un peor pronóstico respecto a la supervivencia y la supervivencia libre de enfermedad. La supervivencia libre de enfermedad sólo se ha visto influenciada de forma negativa por la presencia de invasión de la cápsula tumoral.

Palabras clave: carcinoma hepatocelular, hepatocarcinoma, cirugía, supervivencia

Abstract

The hepatocellular carcinoma is a high prevalence cancer that represents 70% to 80% of primary liver tumors. Surgical resection is the first therapeutic option, but most appear on a chronic liver disease, usually in the cirrhotic phase, which limits its application only in very selected cases. In the Balearic Community, the reference center for patients affected by hepatocellular carcinoma is the University Hospital Son Espases. Therefore, we consider the analysis of our experience and determine overall survival, and disease-free survival in patients undergoing hepatic resection for hepatocarcinoma, and determine the prognostic factors that influence them. To this end, we performed a retrospective study with 68 patients and 55 variables from a database collected prospectively. The study began in May 2002 and finished in December 2015. The overall survival at 1, 3 and 5 years is 91.3%, 69.5% and 46.9% respectively, and disease-free survival decreases to 1, 3 and 5 years to 89.9%, 63.5% and 35.8%, respectively.

Patients with tumors with capsule invasion and vascular invasion have a worse prognosis regarding survival and disease-free survival. Disease-free survival has only been negatively influenced by the presence of invasion of the tumor capsule.

Keywords: hepatocelular carcinoma, surgery, survival.

Introducción

El carcinoma hepatocelular (CHC) es un cáncer con elevada prevalencia que representa del 70% al 80% de los tumores hepáticos primarios¹. Actualmente es la quinta neoplasia más frecuente en hombres en el mundo (523.000 casos/año; 7,9% de todos los cánceres) y la séptima más frecuente en mujeres (226.000 casos/año; 6,5% de todos los cánceres). Es la segunda causa más frecuente de muerte por cáncer en el mundo. Está asociado con ciertos factores riesgo, siendo los más importantes los virus de la hepatitis B (VHB) y C (VHC). Sin embargo, existen variaciones geográficas y étnicas que hacen variar la incidencia y los mecanismos de carcinogénesis.

La resección quirúrgica es la primera opción terapéutica en aquellos tumores que aparecen sobre hígados no cirróticos (5% de los casos en occidente y 40% en Asia), en los que se pueden realizar resecciones amplias con un riesgo bajo de complicaciones. Sin embargo, en España, la mayoría de los CHC (más del 90%) aparecen sobre una enfermedad hepática crónica, habitualmente en fase cirrótica. En este contexto, no es posible realizar resecciones amplias debido al riesgo de insuficiencia hepática postoperatoria, lo que limita la aplicabilidad de esta opción terapéutica. En sujetos con cirrosis hepática descompensada, la resección quirúrgica está formalmente contraindicada y es necesario evaluar la posibilidad de un trasplante hepático. En aquellos sujetos con cirrosis compensada es fundamental una correcta selección de los potenciales candidatos a resección quirúrgica, con análisis del grado de reserva funcional. Los mejores candidatos son aquellos con tumores únicos, que presentan una bilirrubina normal y ausencia de hipertensión portal (recuento de plaquetas superior a $100 \times 10^9/l$, gradiente de presión venosa hepática inferior a 10mmHg y ausencia de varices esofágicas o de esplenomegalia). Si no se cumplen estas condiciones, el riesgo de la cirugía aumenta y el pronóstico a medio plazo se deteriora.

La causa de la muerte de los pacientes sometidos a resección hepática con intención curativa del CHC es la recidiva (85%). Hasta un 20% de las muertes se deben a fallo hepático o a complicaciones de la hipertensión portal. Según varios estudios de la literatura, las tasas de recidiva global tras resección del CHC varían desde un 50-60% a los 3 años hasta un 50-70% a los 5 años, debido a metástasis intrahepáticas (recidivas verdaderas) o a la aparición de tumores *de novo*².

En la Comunidad Balear, el centro de referencia de los pacientes afectos de carcinoma hepatocelular es el Hospital Universitario Son Espases. Nuestro objetivo es determinar la supervivencia actuarial y la supervivencia libre de enfermedad en los pacientes sometidos a una resección hepática por un hepatocarcinoma, y determinar los factores pronósticos que influyen en ellas.

Material y métodos

Población de estudio

Se ha realizado un estudio retrospectivo a partir de una base de datos completada de forma prospectiva, con los datos de 79 pacientes intervenidos quirúrgicamente de cualquier tipo de resección hepática con intención curativa. Como punto de partida para la recogida de datos, se usó el momento del diagnóstico del CHC. Desde 2002 se realizó un muestreo consecutivo para no introducir sesgos de selección y evitar así la selección de los casos más favorables. Todas las cirugías se realizaron con intención de tratar y la cirugía sólo se realizó en los casos en los que a priori se consideraba factible una resección del tumor.

Los criterios de inclusión fueron los 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 extirpa el tumor por cualquier motivo (diseminación tumoral, trombosis, etc...), pacientes que son reintervenidos por recidiva tumoral y pacientes perdidos en el seguimiento tras la intervención quirúrgica.

Del total de 79 pacientes se han excluido de la serie 5 pacientes que fueron sometidos a un trasplante tras la cirugía de resección, 4 pacientes a los que se les realizó una resección por recidiva y 2 pacientes en los que no se extirpó el tumor, debido a que tras realizar la laparotomía se evidenció un CHC difuso en uno, y una trombosis tumoral de la rama principal de la vena porta derecha en otro, y contraindicaban la resección quirúrgica. Por tanto, la muestra de estudio ha sido de 68 pacientes y se han realizado 74 resecciones hepáticas todas ellas con intención curativa o intención de tratar ("intention to treat"). El estudio se inició en mayo de 2002, finalizando la recogida de datos de nuevos casos en diciembre de 2015, con el posterior seguimiento ambulatorio de los pacientes en consulta. No se perdió ningún paciente en el seguimiento.

A los pacientes se les informó en todo momento de la utilización de los datos de su historia clínica para fines científicos, quedando reflejado en el consentimiento quirúrgico de la cirugía. La respuesta obtenida fue positiva en todos los casos. Todos los datos referentes al paciente, así como las exploraciones complementarias diagnósticas, los aspectos relacionados con la técnica quirúrgica y el seguimiento se incluyeron en un protocolo diseñado de forma prospectiva.

Los datos han sido introducidos únicamente por el investigador en un base de datos informática alojada en un servidor seguro en la que se recogen con carácter prospectivo y, entre otras muchas variables, los números de historia clínica, los datos demográficos del paciente, antecedentes personales, datos clínicos y analíticos,

fechas de la intervención, estadio tumoral, tipo de hepatopatía, resultados anatomopatológicos, hospital de procedencia, etc.

Los datos preoperatorios, intraoperatorios y postoperatorios fueron recogidos durante el ingreso del paciente, y el resto de datos se fueron completando en las consultas sucesivas durante el seguimiento.

Metodología

Selección de pacientes

Todos los casos fueron analizados individualmente en el Comité de Tumores Hepatobiliares de nuestro hospital. En aquellos pacientes con enfermedad hepática crónica, que son seguidos periódicamente en la consulta, el diagnóstico de CHC se sospecha ante la aparición de un nódulo en la ecografía rutinaria y la elevación de los niveles de AFP, realizadas cada 6 meses. Para llegar al diagnóstico de CHC se siguió el esquema publicado por Llovet³ y Bruix⁴.

Los nódulos radiológicamente compatibles no fueron sometidos a biopsia, mientras que cuando existieron dudas a pesar de pruebas radiológicas se procedió a ella. Todos los pacientes estaban en un funcionalismo hepático Child A.

A todos los pacientes se les realizó una hemodinámica hepática por vía transyugular para la valorar la presencia de hipertensión portal. Ningún paciente superaba la presión de 10 mmHg y no presentaba la bilirrubina elevada. Sólo a un paciente se le realizó tratamiento preventivo a la recidiva como la quimioembolización transarterial. El test de retención de verde de indocianina no se realiza en nuestro hospital.

Tras descartar la existencia de contraindicación para la cirugía mayor, así como enfermedad tumoral diseminada, el criterio para la selección de enfermos fue la posibilidad de llevar a cabo la resección completa de la enfermedad tumoral hepática detectable, dejando un remanente hepático funcional viable y compatible con la vida del paciente.

En los pacientes que presentaban un CHC sobre hígado sano se indicó siempre la resección, independiente del tamaño tumoral. Para los pacientes con enfermedad hepática de base el esquema terapéutico seguido es el propuesto por Llovet et al⁵ con el esquema de estadificación del BCLC. De esta forma, los pacientes a los que se les indicó una resección presentaban buena función hepática (estadio Child A).

En algunos casos seleccionados de pacientes con estadio Child A, a los que no se les podía ofertar un THO por no cumplir criterios de selección (criterios de Milán), y no

contraindicaban la resección (bilirrubina normal y no hipertensión portal), también indicamos la resección quirúrgica.

A los pacientes a los que no se pudo ofertar ni la resección parcial ni el trasplante hepático, se les indicó tratamiento mediante radiofrecuencia, QETA, sorafenib o tratamiento sintomático según algoritmo⁵.

Técnica quirúrgica

La cirugía hepática se realiza atendiendo a los criterios anatómicos de Couinaud. En el año 2000, el Comité Científico de la International Hepato-Pancreato Biliary Association (IHPBA) aprobó la clasificación de Brisbane que es nuestra base actual. La resección anatómica del segmento de Couinaud en el que asentaba el CHC fue el procedimiento preferido, si la localización de los tumores lo permitía. Cuando no fue posible se optó por realizar un resección no anatómica, definida como la exéresis del tumor y una área circundante hasta obtener un margen de seguridad libre (mayor de 1 cm si era posible).

La resección curativa fue definida como la exéresis de todos los tumores visibles con un margen libre. La incisión realizada dependió de la localización del tumor y las características del paciente. Preferiblemente se utilizó una incisión en "J" descrita por Makuuchi. La incisión se inicia desde el xifoideas y discurre longitudinalmente hasta ombligo donde cambia de dirección haciéndose transversal, equidistante al reborde costal derecho y cresta iliaca derecha. Esta incisión permite una exposición muy buena, sobretodo cuando se quiere abordar los segmentos posteriores. Cuando el paciente presentó un fenotipo leptosómico se optó por una incisión subcostal bilateral, dado que la distancia entre el ombligo y el final de la pared abdominal es muy corta, y la incisión en J no permite abrir adecuadamente el abdomen. A todos los pacientes, antes de proceder a la resección hepática, se practicó una revisión cuidadosa de toda la cavidad abdominal.

Tras la palpación se realizó una ecografía intraoperatoria (ECOI) con un ecógrafo Falcon[®] 2101, Pro Focus[®] 2202 y posteriormente Flex Focus[®] 800 de BK Medical[®], según el año de adquisición de cada equipo, con un terminal en "T" con sonda multifrecuencia de 5 a 10MHz. La ECOI realizada por los cirujanos sirvió para confirmar las lesiones conocidas, localizar posibles lesiones dudosas o no vistas por las pruebas radiológicas diagnósticas, y para marcar márgenes quirúrgicos oncológicos (R0).

La presión venosa central durante la intervención se intentó mantener por debajo de 5 mmHg para minimizar pérdidas sanguíneas, a través del manejo anestésico, durante la sección del parénquima hepático. La transección del parénquima hepático se realizó con un bisturí ultrasónico Cavitron[®] CUSA Excel[™] 36 KHz Prim[®] S.A. Valleylab[®] y la hemostasia del parénquima con un bisturí

irrigado monopolar Tissulelink Disecting® Sealer Simply Medical® Inc.

Cuando el equipo quirúrgico lo consideró necesario, se realizaron técnicas de exclusión vascular hepática (maniobra de Pringle) de 15 minutos de duración alternando con períodos de desclampaje de 5 minutos. Si las condiciones del paciente y de la lesión lo permitían, no se realizó ninguna maniobra de oclusión pedicular. Al final de la intervención se colocó en el lecho hepático entre 1 y 3 esponjas hemostáticas Tachosil® Takeda®. En las intervenciones que lo requirieron (hepatectomías de más de 2 segmentos) se dejaron 2 drenajes de silicona acanalados de 24Fr, uno a nivel subfrénico derecho y otro a nivel subhepático pasando por el espacio de Morrison.

En los últimos años, debido a la experiencia del equipo quirúrgico y a los avances tecnológicos se han realizado resecciones mediante abordaje laparoscópico. Dado que el hígado cirrótico presenta unas características morfológicas diferentes al hígado normal, las lesiones a tratar mediante cirugía laparoscópica debían localizarse en segmentos "favorables" como son los segmentos laterales o anteriores del hígado.

La colocación del paciente difirió si la lesión se localizaba en un segmento lateral derecho (decúbito lateral izquierdo) o en los segmentos anteriores o laterales izquierdos (decúbito supino en posición francesa). La disposición de los trócares varió según la colocación, también su número (3 o 4) y tamaño (5mm a 12mm). La entrada en cavidad abdominal siempre fue a cielo abierto e introduciendo un trócar de Hasson a nivel umbilical o en la línea media clavicolar derecha. La óptica utilizada siempre fue de 30°.

Se realizó, en todos los casos, una exploración de todo la cavidad abdominal mediante cámara y una ECOI con el mismo ecógrafo, pero usando un terminal laparoscópico. Para la transección hepática y la hemostasia del parénquima se utilizaron los mismos dispositivos que el cirugía abierta, pero en su versión laparoscópica. En los abordajes laterales no se utilizó la maniobra de Pringle debido a la disposición del enfermo que lo impedía. En el abordaje medial se usó al igual que en cirugía abierta.

Protocolo postoperatorio

Tras el alta se realizó un seguimiento en consultas externas por parte del equipo de Cirugía Hepática y del equipo de Hepatología. El protocolo de seguimiento tiene la finalidad de detectar lo más precozmente posible la recidiva tumoral y así proceder a su tratamiento. Para ello, se solicita una AFP cada 3 meses junto con una ecografía abdominal. Si la AFP y la ecografía eran correctas se prosiguió con normalidad hasta el siguiente control cada 3-6 meses. Si la AFP se elevó en un control y la ecografía fue normal se solicitó una tomografía computerizada trifásica

para valorar el hígado. Si esta prueba no fue concluyente se solicitó una resonancia magnética hepática. En última instancia se solicitó biopsia de las lesiones dudosas. Si la ecografía abdominal mostraba una lesión compatible con CHC también se realizó una tomografía computerizada trifásica para diagnóstico y valorar el mejor tratamiento de la recidiva. Los pacientes que presentaron una recidiva fueron evaluados sistemáticamente por el comité multidisciplinar de Tumores Hepatobiliares y tratados quirúrgicamente si fue posible.

Metodología estadística

Las variables estudiadas se numeraron correlativamente, así como también las posibles respuestas de las mismas. Todas las variables fueron independientes o aisladas (no había relación entre ellas *a priori*), sin existir respuestas coincidentes dentro de una misma variable (ninguna podía tener más de una respuesta), para evitar sesgos. Tras la valoración de los datos se llevó una codificación general con 55 variables. Mediante soporte informático se recogieron datos básicos de los pacientes, datos clínicos y analíticos que posteriormente evaluaremos y las reunimos bajo estos siete apartados fundamentales: datos de filiación, parámetros de la hepatopatía, antecedentes patológicos, parámetros quirúrgicos, parámetros postquirúrgicos, parámetros del carcinoma hepatocelular y parámetros del seguimiento.

Los resultados se han registrado en una tabla con el programa Numbers® para Mac® versión 3.6.1. (2566) y convertidos al programa estadístico Statistical Package for the Social Sciences® (SPSS®) versión 23 para Mac® OS X El Capitán®. Después de la introducción de los valores en la base de datos, los resultados se analizaron de tal forma que, en primer lugar se realizó un estudio descriptivo y posteriormente como variables independientes, para obtener así el estudio estadístico inferencial, utilizando el correspondiente test de correlación según la naturaleza de cada variable, tanto cuantitativa como cualitativa. El nivel de significación α del 0,05 es el que ha sido el asumido, debido a que es el que mejor se adapta a las pruebas de contraste de hipótesis de la estadística inferencial en las Ciencias Biomédicas. Consideramos que los valores de probabilidad " p ", para pruebas de dos colas, como estadísticamente significativos según un p valor $p < 0,05$.

A las variables cualitativas se les ha calculado sus valores absolutos de frecuencias, así como sus porcentajes. Con respecto a las variables cuantitativas primero hemos valorado la distribución de cada variable con respecto a la "normal" mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Posteriormente, se ha obtenido una descripción de todas ellas con un intervalo de confianza del 95% mediante el cálculo de la medida de tendencia central (media $[X]$ o mediana $[Me]$) y su medida de dis-

persión correspondiente (desviación típica [DT] o recorrido intercuartílico [RI]).

El análisis de Kaplan-Meier es un estimador no paramétrico de la supervivencia. Es uno de los métodos más utilizados. En él se presentan proporciones de pacientes vivos (libres de enfermedad o que viven con enfermedad) y fallecidos durante un tiempo determinado. Cuando se analiza el efecto de un tratamiento o padecimiento en relación con el tiempo, generalmente se tienen diseños de antes/después, o de algunos puntos en el tiempo (1, 3 y 5 años después). Se usó la regresión de Cox para la comparación de supervivencias, dado que se introdujo la variable tiempo. Para ello hemos utilizado las variables con $p < 0,05$ en el análisis univariante, y que presentaban un número adecuado de pacientes, excluyendo n bajas. Se han realizado 2 análisis multivariantes correspondientes a los factores pronósticos tanto de supervivencia actual como de supervivencia libre de enfermedad, seleccionando la razón de riesgo de cada categoría (*Hazard ratio* [HR]), su IC del 95% y su *p*valor ($p < 0,05$).

Cuando los intervalos en variables cuantitativas agrupaban muy poca cantidad de casos, determinadas variables han sido transformadas en variables cualitativas formando intervalos, para favorecer la comparación con otras variables mediante el test de Chi cuadrado. Las variables transformadas fueron las siguientes: la edad (se dividió en dos grupos estableciendo como punto de corte la edad media), la AFP (se dividió en dos grupos estableciendo como punto de corte 32ng/ml, que es un corte con significación estadística) y el tamaño (se dividió en dos grupos estableciendo como punto de corte 5cm).

El estadio tumoral (T) y la clasificación TNM, según la American Joint Committee 7ª edición, son equivalentes. La equivalencia es debido a un cambio de versión en la clasificación. Debido a que la recogida de datos ha sido prospectiva, la clasificación al inicio fue la 5ª versión, donde no existía la equivalencia, y al final de la serie la clasificación fue la 7ª versión; se han reclasificado todos los casos a esta última, donde existía esta equivalencia.

Resultados

1. Estadística descriptiva

La edad mediana ha sido de 66±16 años (rango 36-80 años) con 89,7% de varones. La mayoría de ellos eran hipertensos (60,3%) y diabéticos (70,6%).

Con respecto a su hepatopatía de base, la principal causa de la enfermedad hepática ha sido la etiología vírica (73,1%), donde sobresale el VHC con un 61,8%. Varios de los pacientes (10,3%) han presentado doble hepatopatía,

Tabla I: Características de los pacientes.

Variables	n=68
SEXO V:M	61:7
EDAD (años)^a	66 (16)
EDAD > 66 AÑOS	30 (40,1%)
CAUSA DE LA HEPATOPATÍA	
Doble hepatopatía	7 (10,3%)
VHC	36 (52,9%)
VHB	6 (8,8%)
Enólica	7 (10,3%)
Hemocromatosis	2 (2,9%)
Síndrome metabólico	9 (13,2%)
Budd-Chiari	1 (1,5%)
VHC	42 (61,8%)
HTA	27 (39,7%)
DM	20 (29,4%)
RIESGO ASA^c	
I	14 (20,6%)
II	44 (64,7%)
III	10 (14,7%)
LAPAROSCOPIA	6 (8,8%)
RESECCIÓN ANATÓMICA	34 (50%)
TAMAÑO NÓDULO	3,5 (2,5)
TAMAÑO > 5CM	16 (23,5%)
AFP (ng/dL)^b	8,38 (29,38)
ESTANCIA (días)^b	13 (13)
INSUFICIENCIA HEPÁTICA	3 (4,4%)
TRANSFUSIÓN	5 (13%)
HISTOLOGÍA	
bien diferenciado	19 (27,9%)
moderadamente diferenciado	40 (58,8%)
pobremente diferenciado	9 (13,2%)
INVASIÓN VASCULAR	21 (30,9%)
SATELITOSIS	13 (19,1%)
CLASIFICACIÓN T^d	
T1	38 (55,9%)
T2	24 (35,3%)
T3 ^a	2 (2,9%)
T3 ^b	4 (5,9%)
CÁPSULA	25 (36,8%)
MARGEN LIBRE	66 (97,1%)
GRADO DE HEPATITIS	
leve	3 (4,4%)
mínima	20 (29,4%)
moderada	41 (60,3%)
severa	4 (5,9%)
GRADO DE FIBROSIS F4	28 (41,2%)
MORTALIDAD POSTOPERATORIA	4 (5,9%)
MORBILIDAD POSTOPERATORIA	37 (57,8%)
COMPLICACIONES MENORES	23 (35,9%)
COMPLICACIONES MAYORES	14 (21,9%)
RECIDIVA DEL CHC	32 (50%)

Entre paréntesis se indican los porcentajes relativos. a media ± desviación estándar, b mediana ± rango intercuartílico. c Riesgo anestésico ASA según Keats AS. d Clasificación TNM según la American Joint Committee 7ª edición. V:M, varón:mujer; HTA, hipertensión arterial; DM, diabetes mellitus tipo II.

un 1,5% de VHB con VHC, un 1,5% de VHB con VHD, y un 7,4% de VHC con enolismo. Sólo en un 5,9% de los pacientes se observó una AFP por encima de 200 ng/ml (valor normal < 10ng/ml) con una mediana de 8,38±29,38 ng/ml. La mediana de tamaño del nódulo tumoral, según el informe de anatomía patológica, ha sido del 3,5±2,5 cm. La mayoría de ellos (76,5%) menores de 5 cm.

Con respecto a las características anatomopatológicas, del tumor según la clasificación histológica de Edmondson-Steiner, un 27,9% estaban bien diferenciados, la mayoría moderadamente diferenciados (58,8%) y un 13,2% estaban pobremente diferenciados. No se evidenció ninguno indiferenciado. El grado de hepatitis y de fibrosis, según la clasificación de la International Association for the Study of the Liver publicada por Desmet, ha sido moderada en un 60,3% con la mayor parte de no cirróticos (59,8%). La invasión vascular estaba presente en el 30,9%, la satelitosis del 19,1%, la presencia de cápsula del 36,8% y la invasión de ésta del 28%.

La afectación del margen tumoral, considerada como resección R1, sólo la hemos observado en un 2,9% de la serie (2 pacientes).

La mediana de la estancia postoperatoria ha sido de 13 ± 13 días (rango 2-65 días), con una mortalidad intraoperatoria del 0% y una mortalidad hospitalaria del 5,9% (4 pacientes). El desarrollo de insuficiencia hepática grave, presente en 3 casos (4,4%), fue la responsable de 1 de los fallecimientos. Los otros fueron debidos a una insuficiencia respiratoria, una trombosis portal y una hemorragia masiva postoperatoria. Hasta un 57,8% de los pacientes presentan algún tipo de complicación, médica o quirúrgica, durante el postoperatorio inmediato. La fístula biliar (6,3%), como complicación quirúrgica, y la ascitis postquirúrgica (18,8%), como complicación médica, son las que más destacaron. El resto de complicaciones

las hemos dividido, según la clasificación Clavien-Dindo, en complicaciones menores (35,9%) y complicaciones mayores (21,9%).

El seguimiento medio en consultas externas ha sido de 30 ± 43 meses (rango 1-162 meses). Al final del estudio permanecen vivos 29 pacientes (42,6%). Por tanto, la incidencia de mortalidad tardía es del 54,7% (35 pacientes). Podemos observar que la principal causa de esta mortalidad tardía la representa la insuficiencia terminal hepática con un 91,4%. Los otros 3 casos murieron por un infarto cardiaco (2) y un carcinoma de orofaríngeo. De los que permanecen vivos un 32,8% viven libres de enfermedad y un 12,5% viven con enfermedad.

Se presenta la recidiva tumoral en 32 pacientes de los 64 pacientes seguidos (50%) con una mediana de seguimiento libre de enfermedad de 29 ± 32 meses. La mayoría de los casos 65,6% han tenido un tiempo de recidiva menor de 24 meses.

2. Supervivencia actuarial y supervivencia libre de enfermedad tras la hepatectomía a 1-3-5 años (Kaplan-Meier)

La mediana de seguimiento de los 64 pacientes que habían sobrevivido a la cirugía fue de 30 ± 43 meses. Han fallecido 35 pacientes (54,7%), permaneciendo vivos al final del estudio 29 pacientes, lo que representa una supervivencia bruta del 45,3%.

Tabla II: Análisis de supervivencia actuarial y supervivencia libre de enfermedad.

	1 año, %	3 años, %	5 años, %	Seguimiento (meses), Me \pm RI
Supervivencia actuarial tras la hepatectomía (n=64)	91,3 %	69,5 %	46,9 %	30 \pm 43
Supervivencia libre de enfermedad tras la hepatectomía (n=64)	89,9 %	63,5 %	35,8 %	

Figura 1: Supervivencia actuarial.

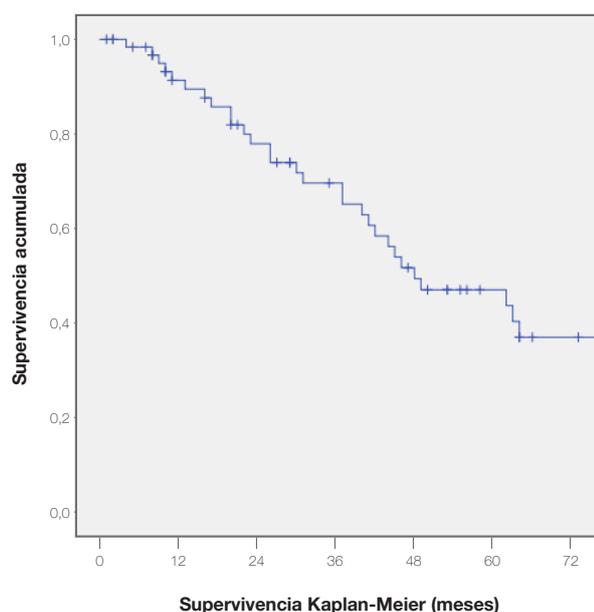
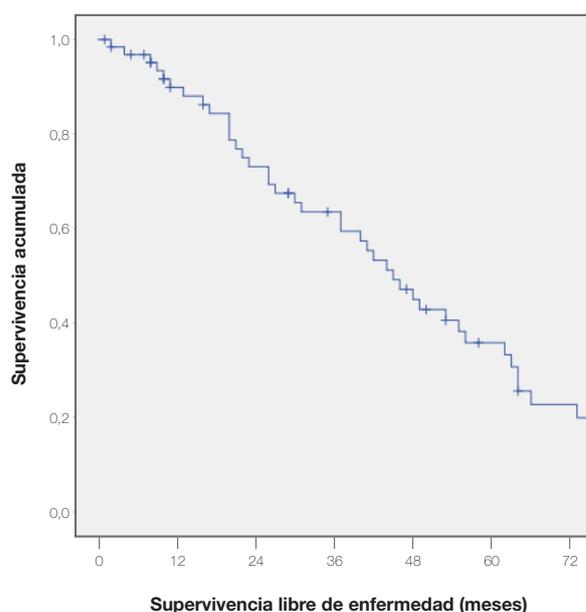


Figura 2: Supervivencia libre de enfermedad.



Para realizar los análisis de la supervivencia actuarial (SA) y de la supervivencia libre de enfermedad (SLE) excluimos la mortalidad intrahospitalaria (4 pacientes). La mediana del tiempo de supervivencia actuarial de los 64 pacientes seguidos es de 48 meses (IC95%: 27,48-68,53 meses) con una supervivencia actuarial a 1, 3 y 5 años de 91,3%, 69,5% y 46,9% respectivamente. La mediana del tiempo de supervivencia libre de enfermedad es de 45 meses (IC95%: 37,76-54,24 meses) con una supervivencia libre de enfermedad a 1, 3 y 5 años de 89,9%, 63,5% y 35,8% respectivamente.

3. Análisis univariante respecto a la supervivencia

3.1. Factores dependientes del paciente y hepatopatía de base

Para analizar la influencia de la edad en la SA y la SLE hemos dividido a los pacientes en 2 grupos según su mediana (66 años). Podemos comprobar en la tabla anterior que no existen diferencias en ambos grupos, con respecto a la SA, ni en la SLE.

Cuando hemos comparado la SA en función del sexo hemos podido observar que las mujeres tienen tendencia a

una mayor supervivencia, aunque sin alcanzar la significación estadística ($p=0,151$). En cambio, al comparar la SLE en función de sexo hemos observado una mayor SLE con significación estadística ($p=0,029$) en las mujeres.

No hemos observado diferencias en la hipertensión arterial, la diabetes mellitus y el riesgo ASA. Observamos una mayor SA en los pacientes que tenían una enfermedad hepática de base con presencia de VHC, sin alcanzar significación estadística ($p=0,448$). Sin embargo, con respecto a la SLE y la presencia del VHC sí hemos advertido una mayor SLE en los pacientes infectados de VHC con un significación estadística ($p=0,004$). Los pacientes que presentaron una doble hepatopatía mostraron una mayor SA y SLE, pero sin observar una significación estadística ($p=0,161$ y $p=0,08$).

La AFP, al igual que hemos hecho con la edad, la hemos dividido en grupos. Pero a diferencia de ésta, no hemos utilizado la mediana como punto de corte. Los pacientes han sido agrupados según el valor de la AFP $<32\text{ng/ml}$ y $\geq 32\text{ng/ml}$ como Imamura et al⁶ que lo consideran un punto de corte con significación estadística. De esta forma, hemos constatado una mayor SA y SLE, pero no hemos comprobado una significación estadística.

Tabla III: Análisis de supervivencia actuarial y supervivencia libre de enfermedad de las variables preoperatorias.

Variables	Casos, n (%)	Supervivencia 1 año, %	Supervivencia 3 años, %	Supervivencia 5 años, %	p	SLE 1 año, %	SLE 3 años, %	SLE 5 años, %	p
Factores dependientes del paciente									
Edad									
≤ 66 años	35 (54,7%)	87,8%	74,1%	46,2%	0,637	84,4 %	67,5%	34%	0,774
> 66 años	29 (45,3%)	95,8%	63,6%	47,7%		69%	27,1%	15,5%	
Sexo									
Hombre	57 (89,1%)	90,3%	66%	43,2%	0,151	88,7%	59,5%	31,3%	0,029
Mujer	7 (10,9%)	100%	100%	80%		100%	100%	80%	
Hipertensión arterial									
No	37 (57,8%)	85,8%	69,9%	40,2%	0,170	85,8%	63,7%	28,8%	0,137
Si	27 (42,2%)	100%	69,5%	57,9%		96,2%	63,5%	47%	
Diabetes mellitus									
No	44 (68,8%)	87,3%	62,6%	45,2%	0,490	87,3%	57,7%	34,1%	0,772
Si	20 (31,2%)	100%	83%	51,5%		95%	73,9%	39%	
Riesgo ASA									
ASA I-II	55 (85,9%)	92%	67,3%	41,1%	0,188	92%	61,7%	32,1%	0,852
ASA III	9 (14,1%)	85,7%	85,7%	85,7%		76,2%	76,2%	61%	
Factores dependientes de la hepatopatía									
Presencia de VHC									
No	26 (40,6%)	90,9%	59%	39,4%	0,448	87,7%	45,5%	18,2%	0,004
Si	38 (59,4%)	91,6%	75,7%	51,6%		91,6%	75,7%	47,7%	
Doble hepatopatía									
No	57 (89,1%)	92,3%	68,5%	44,1%	0,161	90,6%	62,2%	33%	0,08
Si	7(10,9%)	83,3%	83,3%	83,3%		83,3%	83,3%	83,3%	
Alfafetoproteína ≥ 32ng/ml									
No	48 (75%)	95,4%	76,7%	52%	0,270	93,4%	70,5%	41,2%	0,438
Si	16 (25%)	86,7%	49,9%	33,2%		80%	43,6%	21,8%	

3.2. Factores dependientes de la cirugía hepática y del seguimiento

No existieron diferencias ni en la SA ni en la SLE en función de la realización de la cirugía mediante abordaje laparoscópico. Al analizar a los pacientes que precisaron transfusión de concentrados de hemáties durante la

intervención, no se observaron diferencias estadísticamente significativas con los que no la precisaron, ni en cuanto a la SA ni en la SLE. Tampoco en la realización de resecciones anatómicas.

No se han producido diferencias en los pacientes que han presentado algún tipo de morbilidad en el postoperatorio.

Tabla IV: Análisis de supervivencia actuarial y supervivencia libre de enfermedad de las variables intraoperatorias y del seguimiento.

Variables	Casos, n (%)	Supervivencia 1 año, %	Supervivencia 3 años, %	Supervivencia 5 años, %	p	SLE 1 año, %	SLE 3 años, %	SLE 5 años, %	p
Realización por laparoscopia									
No	58 (90,6%)	90,7%	68,4%	45,5%	0,278	89,1%	63,7%	37,5%	0,675
Si	6 (9,4%)	100	100	100		50 %	0%	0%	
Transfusión peroperatoria									
No	56 (87,5%)	89,9%	64,6%	40%	0,226	88,3%	57,9%	29,9%	0,094
Si	8 (12,5%)	100%	100%	85,7%		100%	100%	71,4%	
Resección anatómica									
No	34 (53,1%)	93,6%	71,9%	53,5%	0,333	93,6%	65%	44%	0,127
Si	30 (46,9%)	88,9%	67,4%	40,4%		85,9%	62%	27,1%	
Morbilidad postoperatoria									
No	27 (42,2%)	95,7%	80,4%	61,8%	0,279	95,7%	67,7%	52,1%	0,208
Complicaciones menores (Clavien-Dindo I-II)	23 (35,9%)	90,9%	63,6%	39,2%		87%	60,9%	23,4%	
Complicaciones mayores (Clavien-Dindo III-IV)	14 (21,9%)	83,1%	59,3%	35,6%		83,1%	59,3%	35,6%	

3.3. Factores dependientes del tumor

Tabla V: Análisis de supervivencia actuarial y supervivencia libre de enfermedad de las variables del tumor.

Variables	Casos, n (%)	Supervivencia 1 año, %	Supervivencia 3 años, %	Supervivencia 5 años, %	p	SLE 1 año, %	SLE 3 años, %	SLE 5 años, %	p
Tamaño nódulo									
≤ 5cm	51 (79,7%)	93,6%	74,4%	49,3%	0,25	91,8%	66,6%	38,4%	0,302
> 5cm	13 (20,3%)	80%	48%	36%		80%	48%	24%	
Histología del tumor									
Bien diferenciado	17 (26,6%)	94,1%	75,6%	61,9%	0,790	94,1%	75,6%	61,9%	0,476
Moderadamente diferenciado	39 (69,1%)	90,6%	69,2%	38,9%		88,2%	61,1%	25%	
Pobremente diferenciado	8 (13,3%)	87,5%	58,3%	43,8%		87,5%	50%	25%	
Invasión vascular									
No	45 (70,3%)	92,4%	77,6%	57,1%	0,027	90,3%	73,2%	50,3%	0,004
Si	19 (29,7%)	89,9%	53,8%	26,6%		88,9%	44,4%	11,1%	
Satelitosis									
No	52 (81,3%)	93,4%	70,9%	51,7%	0,202	91,6%	65,1%	38,7%	0,16
Si	12 (18,7%)	83,3%	63,5%	25,4%		83,3%	57,1%	22,9%	
Estadio tumoral									
T1	36 (56,3%)	90,1%	78,5%	62%	0,014	87,5%	76,3%	55,6%	0,005
T2	23 (35,9%)	100%	65,3%	35,6%		100%	54,4%	19,8%	
T3	5 (7,8%)	60%	30%	0%		20%	0%	0%	
Clasificación TNM									
Estadio I	36 (56,3%)	90,1%	78,5%	62%	0,014	87,5%	76,3%	55,6%	0,005
Estadio II	23 (35,9%)	100%	65,3%	35,6%		100%	54,4%	19,8%	
Estadio III	5 (7,8%)	60%	30%	0%		20%	0%	0%	
Presencia de cápsula									
No	40 (62,5%)	94,3%	68,7%	44,4%	0,808	91,9%	67%	39,3%	0,338
Si	24 (37,5)	86,7%	70,9%	51,6%		86,7%	57,8%	30%	
Invasión de la cápsula									
No	17 (70,8%)	87,4%	80,7%	64,5%	0,051	87,4%	73,9%	42,3%	0,009
Si	7 (29,2%)	83,3%	41,7%	0%		83,3%	16,7%	0%	
Margen libre tumoral									
No	2 (3,1%)	100%	0%	0%	0,663	100%	0%	0%	0,851
Si	62 (96,9%)	91%	70,7%	47,7%		89,5%	64,2%	36,2%	
Grado de hepatitis									
Mínima-Leve	22 (34,4%)	94,1%	54,2%	21,7%	0,171	89,6%	41,4%	16,5%	0,027
Moderada-Severa	42 (65,6%)	90,1%	74,4%	54,2%		90,1%	72%	43,4%	
Grado de fibrosis									
F0,F1,F2 y F3	36 (56,3%)	93,3%	68,8%	38,2%	0,101	91,1%	61,5%	30,8%	0,075
F4	28 (43,7%)	88,1%	70,7%	59,3%		88,1%	66,2%	42,4%	

Para analizar el tamaño tumoral hemos dividido a los pacientes en 2 grupos, mayor de 5 cm y menor o igual de 5 cm. Hemos usado 5 cm como punto de corte como describe la literatura científica como factor de riesgo para la recidiva. Hemos constatado una mayor SA y SLE en los pacientes con tumores menores de 5 cm, pero sin significación estadística ($p=0,25$ y $p=0,302$). La localización del tumor en el hígado y la diferenciación histológica no han demostrado tener influencia en la SA ni en la SLE.

Por el contrario, la presencia o no de invasión vascular sí tiene una clara influencia en la SA y en la SLE. Los pacientes que no presentaron invasión vascular han tenido una mayor SA y SLE con diferencias estadísticamente significativas ($p=0,027$ y $p=0,004$).

Entre el estadio T1, el T2 y T3, se han observado diferencias estadísticamente significativas tanto en la SA ($p=0,014$), como en la SLE ($p=0,005$). Se ha constatado una mayor SA y una mayor SLE en los pacientes con estadio T2 con respecto a los T3, así como en los T1 con respecto a los T2 y a los T3.

Con respecto a la presencia de cápsula no hemos apreciado diferencias estadísticamente significativas, aunque sí que hemos confirmado un aumento de la SA en los pacientes que no presentaban invasión de la cápsula, sin alcanzar significación estadística ($p=0,051$), ha existido un aumento estadísticamente significativo de la SLE

en los pacientes que no presentaban invasión ($p=0,009$). La resección con margen afecto (R1), que ha sucedido en sólo 2 pacientes, no ha reflejado tener influencia en la SA ni en la SLE.

El grado de hepatitis ha sido dividido en 2 grupos (mínima-leve y moderada-severa). De esta forma, presentan una mayor SA los pacientes con hepatitis moderada-severa, aunque sin significación estadística ($p=0,171$). Al analizar la SLE sí hemos observado diferencias significativas en los pacientes con el grado de hepatitis moderada-severa.

Hemos dividido el grado de fibrosis en no cirróticos (F0, F1, F2 y F3) y cirróticos (F4). Se ha observado mayor SA y SLE en los pacientes cirróticos, aunque sin significación estadística ($p=0,101$ y $p=0,075$).

4. Análisis multivariante de la supervivencia actuarial y la supervivencia libre de enfermedad (Modelo de regresión de Cox)

Las variables que alcanzaron una $p<0,1$ y que presentaban un número de casos considerados adecuado se introdujeron en el análisis multivariante.

Sólo la invasión de la cápsula ($p=0,017$) con un HR de 4,461 (1,310-15,196) ha alcanzado significación estadística respecto a la supervivencia libre de enfermedad.

Tabla VI: Análisis multivariante de la supervivencia actuarial y supervivencia libre de enfermedad..

Factor pronóstico	Favorable vs no favorable	HR	IC (95%)	p
Supervivencia actuarial				
Invasión vascular	no vs sí	1,562	0,156-15,603	0,704
Invasión de la cápsula	no vs sí	2,823	0,359-22,196	0,324
Estadio tumoral T	T1 vs T2 y T3	1,366	0,489-3,817	0,552
Supervivencia libre de enfermedad				
Presencia de VHC	sí vs no	1,347	0,229-7,932	0,742
Doble hepatopatía	sí vs no	1,451	0,425-4,958	0,995
Invasión vascular	no vs sí	1,351	0,213-8,546	0,749
Estadio tumoral T	T1 vs T2 y T3	2,028	0,295-13,946	0,472
Invasión de la cápsula	no vs sí	4,461	1,310-15,196	0,017
Grado de hepatitis	moderada-severa vs mínima-leve	0,965	0,206-4,515	0,964
Grado de fibrosis	F4 vs no F4	1,202	0,360-4,014	0,765

Discusión

El presente estudio recoge una serie limitada de pacientes intervenidos de CHC. Como se observa en todas las series publicadas, en nuestro estudio existe una mayor incidencia de CHC entre los varones que entre las mujeres¹, con casi un 90% de varones y una relación varón/mujer de 8,7/1. Esta relación es superior a la publicada por García-Torres en la Comunidad Valenciana, con una relación 1,9/1⁷. Al igual que sucede en las series de otros autores la mayoría de nuestros pacientes (98,5%) presentan un hígado patológico donde se asienta el CHC. Esta incidencia coincide con la publicada por García-Torres (98%)⁷.

Como distinción a lo publicado por Monto⁸ en el que el VHB fue el principal agente etiológico, en nuestra serie es el VHC (61,8%) y se presentó en solitario en un 52,9%, asociado al alcohol en un 7,4% y al VHB en un 1,5%. Las otras series españolas publicadas⁷ coinciden con este dato con un predominio del VHC por encima del resto de agentes etiológicos.

La recidiva tumoral supone la principal causa de mortalidad durante el período de seguimiento con un 74,3%. No obstante, hasta un 15% de los pacientes en nuestra

serie, y hasta un 20% en otras⁹, fallecen por el desarrollo de insuficiencia hepática u otras causas derivadas del empeoramiento de la hepatopatía de base. En consecuencia, debido a la alta incidencia de recidiva tumoral y al empeoramiento funcional tras la resección quirúrgica que presentan muchos pacientes, el potencial de curación que puede ofertar la resección parcial a un paciente con un CHC sobre un hígado cirrótico es limitado.

La supervivencia bruta al final del estudio fue del 45,3%, con una supervivencia actuarial a 1, 3 y 5 años del 91,3%, 69,5% y 46,9% respectivamente. Estos datos son similares a los publicados por otros autores¹⁰. Como el objetivo de nuestro tratamiento es conseguir la curación del paciente (que se mantenga vivo y libre de enfermedad), si en lugar de la supervivencia actuarial analizamos la supervivencia libre de enfermedad (considerando todos los pacientes que fallecen y todos aquellos que presentan recidiva tumoral falleciendo o no), ésta desciende a 1, 3 y 5 años hasta el 89,9%, 63,5% y 35,8% respectivamente. Estos resultados también son similares a lo observado en otros grupos¹¹.

Análisis de factores pronósticos

La mayoría de estudios muestran que no existen diferencias en la edad del paciente en cuanto a la SA y la SLE. En nuestra serie no encontramos diferencias significativas en referencia a la edad, con el punto de corte a los 66 años (mediana de la serie). Respecto a la SA, sólo observamos una peor SLE a los 3 y 5 años en los pacientes por encima de 66 años (27,1 vs 67,5 y 15,5 vs 34%).

Con respecto al sexo de los pacientes, hemos observado varias diferencias entre hombres y mujeres. Al analizar la SA, en nuestra serie hemos visto que es mejor en las mujeres a los 3 y 5 años (100% vs 66% y 43,2% vs 80%), pero sin significación estadística. Sin embargo, la SLE sí que ha presentado significación estadística ($p=0,029$) con mejores resultados para las mujeres a 1, 3 y 5 años (100% vs 88,7%, 59,5% vs 100% y 31,3% vs 80%). Una explicación de estos resultados pueden ser debido al poco número de mujeres de nuestra muestra. Debido a este motivo no se incluyó en el análisis multivariante. El resto de los factores dependientes del paciente estudiados en nuestra serie son la hipertensión arterial, la diabetes mellitus y el riesgo ASA. No se ha encontrado relación de la presencia de ellos y una peor SA o SLE.

En cuanto a la etiología de la enfermedad hepática, en la literatura existen datos discordantes del papel pronóstico de la etiología por VHB como factor de buen pronóstico. En cambio, la participación del VHC parece asociarse con un peor pronóstico. En nuestra serie, al contrario, hemos observado una mejor SLE a 1, 3 y 5 años en pacientes que presentaban una hepatopatía por VHC (91,6% vs 87,7%, 75,7% vs 45,5% y 47,7% vs 18,2%).

Respecto a la SA no hemos visto ninguna asociación con el VHC.

Según nuestro análisis, los pacientes que presentaban una doble hepatopatía han tenido una mejor SA y SLE. Estos resultados pueden ser debido al poco número de pacientes que presentaban este hecho en nuestra serie, y a que el 86% de los pacientes presentaban el VHC.

Un nivel elevado de AFP preoperatoria se asocia con una peor SA (52% vs 33,2% a 5 años) y SLE (41,2% vs 21,8% a 5 años). En los pacientes con valores de AFP > 200 ng/ml hemos encontrado una relación con la presencia de invasión vascular (100% vs 26,6%) y mayor tamaño tumoral (100% vs 18,8% en mayores de 5 cm). Con estos datos se puede afirmar que una cifra preoperatoria de AFP > 200 ng/ml es un importante factor pronóstico ya que se asocia a factores pronósticos desfavorables. Su relación con la presencia de invasión vascular confirma lo evidenciado en el trabajo de Chau¹².

En la literatura existen estudios donde se sugiere que la necesidad de transfusión sanguínea preoperatoria puede condicionar los resultados a largo plazo¹³. En nuestra serie se confirman estos datos, con una peor SA (85,7% vs 40% a 5 años) y SLE (71,4% vs 29,9% a 5 años) en los pacientes transfundidos.

Existen varios estudios que afirman que existen mejores resultados cuando se realiza una resección anatómica¹⁴, mientras que a la vez existen otros que afirman lo contrario¹⁵. En una reciente revisión realizada por Tang¹⁶, donde analizan los resultados de 12 estudios en los últimos años, concluye que la resección anatómica no presenta mejores resultados en cuanto a supervivencia a 1, 3 y 5 años, ni tampoco en términos de recidiva y morbilidad. No obstante, el debate entre una resección anatómica vs no anatómica sigue presente. En teoría, la recidiva del CHC está fuertemente relacionada con la emisión tumoral de émbolos. Por tanto, la resección del territorio vascular estaría justificada en términos oncológicos¹⁷. Desde otro punto de vista, el CHC aparece en hígados cirróticos y la preservación de parénquima hepático para prevenir la insuficiencia hepática sugiere un abordaje no anatómico¹⁸. En nuestra serie no hemos observado mejores resultados en la SA, tan solo hemos encontrado una mejor SLE en pacientes con resecciones no anatómicas (44% vs 27,1%).

Los pacientes a los que se les ha realizado la resección mediante abordaje laparoscópico han presentado una mejor SA los 5 años (100% vs 45,5%). Estos resultados son explicables al hecho que los pacientes intervenidos por laparoscopia eran pacientes con resecciones en los que la localización era "favorable", dado que eran más jóvenes y presentaban menos riesgo ASA.

A pesar de algunos estudios de los años 90¹⁹ y algunos más recientes⁶, la relación entre tamaño tumoral, número

y recidiva está bastante establecido. Brevemente, y según el sistema de clasificación del American Joint Committee on Cancer (AJCC), los nódulos ≥ 5 cm de diámetro se asocian con un aumento de la recidiva debido al mayor riesgo de metástasis intrahepáticas e invasión vascular observados en tumores de gran tamaño, en particular en los que no presentan cápsula²⁰. En nuestra serie la asociación entre el tamaño tumoral ≥ 5 cm y la invasión vascular se produce en un 68,8%. Varios autores²¹ también han observado que el tamaño tumoral constituye un factor pronóstico. Al igual que ellos, hemos comprobado una peor SA a 5 años (36% vs 49,3%) y SLE a 5 años (24% vs 38,4%), en pacientes con nódulos mayores de 5 cm.

La invasión vascular se considera un factor pronóstico importante y está descrito en multitud de series⁶. Lauwers²² analizó una muestra de 425 resecciones de CHC y encontró que la invasión vascular era un factor independiente que predecía la mortalidad a 2 y 5 años tras la resección. Desafortunadamente, no evaluó el incremento de la HR. Seis años más tarde, Sumie²³ publicó un análisis retrospectivo de 110 casos donde observó que el grupo presentaba invasión vascular tenía un RR=2,75 de presentar una recidiva, y una peor SA con un RR=3,51. Es interesante destacar un detalle de uno de ellos, en el que los pacientes en estadio II (según la clasificación TNM) con invasión vascular tienen los mismos resultados que los pacientes con presentan múltiples tumores. Este hecho implicaría que la invasión vascular es el factor clave para la diseminación tumoral intrahepática. Por otra parte, cuando el tumor recidiva tras resección, la presencia de invasión vascular está relacionada con el aumento de la recidiva (HR=4,07; $p<0,001$) y una menor SA (HR=3,13; $p=0,006$) tras una segunda resección²⁴. Debido a lo anterior, varios autores han propuesto que los pacientes que presentan invasión vascular tras la resección deberían ser considerados para un trasplante hepático²⁵. Tal y como se ha comentado anteriormente, existe una relación entre la invasión vascular y la presencia de múltiples nódulos, todo ello debido a la diseminación por los vasos portales. Por ello, cuando existen 2 lesiones el riesgo de invasión vascular aumenta hasta 3 veces²⁶. También se ha expuesto con anterioridad, que el tamaño tumoral es un factor predictor de invasión vascular debido a que existe una relación directa entre el tamaño del nódulo y la probabilidad de presentar invasión vascular. Parece que el umbral donde aparece el aumento del riesgo se inicia cuando el nódulo presenta 4 cm de diámetro y se va incrementando incluso por encima de los 10 cm²⁷. Coincidiendo con lo observado anteriormente, la presencia de invasión vascular es un factor pronóstico importante en nuestra serie. Los pacientes que presentan invasión vascular tienen una significativa peor SA a los 5 años (26,6% vs 57,1%) y SLE (11,1% vs 50,3%). Como se ha visto, la presencia de invasión vascular es un marcador de agresividad tumoral que cambia dramáticamente el pronóstico de la enfermedad, sobre todo cuando se ofrece un tratamiento curativo.

Como indican algunos autores, los tumores bien encapsulados son menos propensos a la recidiva que los difusos debido a que desplazan a la vascularización normal en vez de invadir los vasos principales. Por esa razón, los tumores sin cápsula tendrían más probabilidad de asociarse a una invasión vascular microscópica¹⁷. En nuestra serie, esta asociación no se produce ya que sólo el 20% de los tumores sin cápsula presentan invasión vascular. Tampoco hemos encontrado asociación entre la presencia de cápsula con la SA y la SLE. Al analizar la invasión tumoral de la cápsula hemos encontrados varias asociaciones. Los pacientes que la presentan tienen una peor SA de forma significativa a los 3 años (41,7% vs 80,7%) y 5 años (0% vs 64,5%), junto con una significativa peor SLE a los 3 años (16,7% vs 73,9%) y 5 años (0% vs 42,3%) que los que no presentan invasión. Además, es el único factor independiente que predice una peor SLE con un HR de 4,461 (1,310-15,196). Este hecho podría explicarse a que el 85,7% de los pacientes que presentaban invasión de la cápsula presentaban invasión vascular asociada. Esta asociación no está descrita en la literatura⁶.

Los pacientes con nódulos satélites peritumorales presentan un aumento de la incidencia de la recidiva tras resección quirúrgica. En nuestra serie, hemos obtenido una peor SA a 5 años (51,7% vs 25,4%) y una peor SLE a los 5 años (38,7% vs 22,9%).

Según publica Gouillat⁹, los tumores bien diferenciados cuando se comparan con los de grado de diferenciación histológica moderado o pobre presentan una mejor SA y SLE. Este hecho es coincidente en nuestra serie, con una mejor SA a los 5 años de los tumores bien diferenciados (61,9% vs 38,9% vs 43,8%) y mejor SLE a los 5 años (61,9% vs 25% vs 25%).

La correlación de los estadios de la clasificación TNM y los resultados a largo plazo varía según las publicaciones. Todas ellas, se basan en clasificaciones anteriores a la 7ª edición, que es la usada en nuestra serie. En ella, al estadio tumoral T se le incorpora el tamaño tumoral, el número de nódulos y la invasión vascular, y es equivalente al estadio TNM. De esta manera, encontramos una significativa asociación del estadio T con la SA a los 5 años (62%-T1; 35,6%-T2 y 0%-T3) y con la SLE a los 5 años (55,6%-T1; 19,8%-T2 y 0%-T3). De esta manera, en nuestra serie, la 7ª edición de la clasificación TMN ha sido eficaz para predecir los resultados a largo plazo de los pacientes.

Para la mayoría de tumores, lograr un buen margen quirúrgico es esencial para asegurarse el margen histológico y prevenir la recidiva. Sin embargo, en la cirugía del CHC el significado pronóstico del margen quirúrgico está controvertido, y no existe consenso en la propuesta de un margen adecuado en la hepatectomía por CHC del paciente cirrótico. En la década de los años 80 se definió que, para lograr un margen que asegure la curación del CHC, debía de ser ≥ 1 cm, y ésta ha sido amplia-

mente aceptada por la mayoría de cirujanos hepáticos²⁸. No obstante, otros investigadores no encontraron que el margen quirúrgico contribuya en la predicción de la recidiva ni en la supervivencia de los pacientes²⁹.

Como se ha comentado anteriormente, la recidivas del CHC ocurren por diseminación venosa portal o por la aparición de tumores de novo, no ocurriendo en el lugar de resección. Por lo tanto, es difícil prevenir la diseminación tumoral por el sistema venoso portal o la carcinogénesis multicéntrica incluso si se obtiene un margen adecuado. Además, Ko³⁰ mostró que cuanto más parénquima hepático se resecaba, era necesaria una mayor proliferación hepatocitaria, la cual podía provocar hepatocarcinogénesis, especialmente en pacientes con hepatitis crónica agresiva en el hígado remanente. Sumado a lo anterior, y con la misma consideración que con la resección anatómica, hay que evitar amplias resecciones en pacientes cirróticos que pueden causar insuficiencia hepática postoperatoria con una mortalidad perioperatoria que puede alcanzar el 40% o 50%³¹. Debido a todas estas consideraciones, nuestro grupo se inclina por hacer resecciones con margen libre con el mínimo sacrificio de parénquima no tumoral. Por ello, en este estudio sólo hemos considerado la existencia de margen libre y no la distancia. En nuestra serie sólo 2 pacientes han presentado margen microscópico afectado (resección R1). Uno de ellos presentó recidiva precoz a los 16 meses en un lugar alejado de la resección, y fue exitus a los 31 meses. El otro paciente, VLE a más de 36 meses de la cirugía. Como consecuencia del bajo número de cirugías con margen afecto (2,9%), no hemos encontrado asociación entre el margen con la SA y la SLE.

Existen varios estudios que identifican el grado de hepatitis como un factor pronóstico que aumenta la recidiva tras la resección quirúrgica del CHC³². No obstante, existen otros que no muestran tal influencia³³. En el análisis de nuestra serie se han producido resultados discordantes según el grado de hepatitis, ya que se acepta que a mayor grado de inflamación existe más capacidad de hepatocarcinogénesis. Sin embargo, nuestros pacientes

con mayor inflamación presentan una mejor SA a los 5 años (21,7% vs 54,2%) y una mejor SLE a los 5 años (16,5% vs 43,4%). Este hecho puede deberse a que el grado de hepatitis puede tener una distribución irregular en el parénquima, y se deberían haber tomado varias muestras de cada paciente.

La importancia de la fibrosis en la hepatocarcinogénesis está descrita en los pacientes con hepatitis crónica producida por virus. La incidencia anual de desarrollar un CHC se va incrementando con la progresión de la fibrosis hepática durante el seguimiento a largo plazo de los pacientes con hepatitis B y C³⁴. La fibrosis del hígado se establece mediante la repetitiva necroinflamación y regeneración en el hígado con hepatitis crónica, y la progresión final en cirrosis hepática. Este proceso requiere vigorosas mitosis de los hepatocitos en respuesta a la destrucción celular, y esta gran actividad mitótica puede acumular transformaciones genéticas. En esta línea, Sakaida³⁵ publicó un artículo en el que demostraba que la fibrosis podía producir hepatocarcinogénesis en ratas. Al igual que nos ha sucedido con el grado de hepatitis, los resultados obtenidos son discordantes, de tal forma que los pacientes F4 presentan una mejor SA a los 5 años (59,3% vs 38,2%) y mejor SLE a 5 años (42,4% vs 30,6%), cuando debería ser al contrario. De esta forma, al igual que sucede con el grado de hepatitis, la fibrosis también puede tener una distribución irregular en el parénquima y se deberían haber tomado varias muestras de cada paciente, dando lugar al mismo sesgo.

Conclusiones

En nuestra serie, la supervivencia actuarial ha sido del 46,9% a 5 años y la supervivencia libre de enfermedad se mantiene superior al 30% a los 5 años. Los pacientes que tengan tumores con invasión de la cápsula tumoral e invasión vascular tienen un peor pronóstico respecto a la supervivencia y la supervivencia libre de enfermedad, no descrita anteriormente. La supervivencia libre de enfermedad sólo se ha visto influenciada de forma negativa por la presencia de invasión de la cápsula tumoral.

Bibliografía

1. El-Serag HB. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis.* 2001;5(1):87-107, vi.
2. Roayaie S, Blume IN, Thung SN, Guido M, Fiel MI, Hiotis S, et al. A system of classifying microvascular invasion to predict outcome after resection in patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2009;137(3):850-5.
3. Llovet JM, Bru C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis.* 1999;19(3):329-38.
4. Bruix J, Sherman M, Practice Guidelines Committee AAftSoLD. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2005;42(5):1208-36.
5. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet.* 2003;362(9399):1907-17.
6. 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(2):200-7.

7. Garcia-Torres ML, Zaragoza A, Giner R, Primo J, del Olmo JA. Incidence and epidemiological factors of hepatocellular carcinoma in Valencia during the year 2000. *Revista española de enfermedades digestivas: organo oficial de la Sociedad Española de Patología Digestiva*. 2003;95(6):385-8, 1-4.
8. Monto A, Wright TL. The epidemiology and prevention of hepatocellular carcinoma. *Seminars in oncology*. 2001;28(5):441-9.
9. Gouillat C, Manganas D, Saguier G, Duque-Campos R, Berard P. Resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: longterm results of a prospective study. *J Am Coll Surg*. 1999;189(3):282-90.
10. Akoad ME, Pomfret EA. Surgical resection and liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis*. 2015;19(2):381-99.
11. Zhong JH, Rodríguez AC, Ke Y, Wang YY, Wang L, Li LQ. Hepatic resection as a safe and effective treatment for hepatocellular carcinoma involving a single large tumor, multiple tumors, or macrovascular invasion. *Medicine*. 2015;94(3):e396.
12. Chau GY, Lui WY, Wu CW. Spectrum and significance of microscopic vascular invasion in hepatocellular carcinoma. *Surgical oncology clinics of North America*. 2003;12(1):25-34, viii.
13. Tung-Ping Poon R, Fan ST, Wong J. Risk factors, prevention, and management of postoperative recurrence after resection of hepatocellular carcinoma. *Annals of surgery*. 2000;232(1):10-24.
14. Emond JC, Polastri R. Anatomical hepatectomy for resection or transplantation. *Am J Surg*. 1996;172(1):29-34.
15. Suh KS. Systematic hepatectomy for small hepatocellular carcinoma in Korea. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2005;12(5):365-70.
16. Tang YH, Wen TF, Chen X. Anatomic versus non-anatomic liver resection for hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Hepato-gastroenterology*. 2013;60(128):2019-25.
17. 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(1): 29-33.
18. 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(12):3697-705.
19. Okada S, Shimada K, Yamamoto J, Takayama T, Kosuge T, Yamasaki S, et al. Predictive factors for postoperative recurrence of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 1994;106(6):1618-24.
20. Wu TH, Yu MC, Chen TC, Lee CF, Chan KM, Wu TJ, et al. Encapsulation is a significant prognostic factor for better outcome in large hepatocellular carcinoma. *J Surg Oncol*. 2012;105(1):85-90.
21. Poon RT, Ng IO, Fan ST, Lai EC, Lo CM, Liu CL, et al. Clinicopathologic features of long-term survivors and disease-free survivors after resection of hepatocellular carcinoma: a study of a prospective cohort. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2001;19(12):3037-44.
22. Lauwers GY, Terris B, Balis UJ, Batts KP, Regimbeau JM, Chang Y, et al. 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*. 2002;26(1):25-34.
23. Sumie S, Kuromatsu R, Okuda K, Ando E, Takata A, Fukushima N, et al. Microvascular invasion in patients with hepatocellular carcinoma and its predictable clinicopathological factors. *Ann Surg Oncol*. 2008;15(5):1375-82.
24. Huang ZY, Liang BY, Xiong M, Zhan DQ, Wei S, Wang GP, et al. Long-term outcomes of repeat hepatic resection in patients with recurrent hepatocellular carcinoma and analysis of recurrent types and their prognosis: a single-center experience in China. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(8):2515-25.
25. Fuks D, Dokmak S, Paradis V, Diouf M, Durand F, Belghiti J. Benefit of initial resection of hepatocellular carcinoma followed by transplantation in case of recurrence: an intention-to-treat analysis. *Hepatology*. 2012;55(1):132-40.
26. Kim BK, Han KH, Park YN, Park MS, Kim KS, Choi JS, et al. Prediction of microvascular invasion before curative resection of hepatocellular carcinoma. *J Surg Oncol*. 2008;97(3):246-52.
27. Esnaola NF, Lauwers GY, Mirza NQ, Nagorney DM, Doherty D, Ikai I, et al. Predictors of microvascular invasion in patients with hepatocellular carcinoma who are candidates for orthotopic liver transplantation. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2002;6(2):224-32; discussion 32.
28. Shi M, Guo RP, Lin XJ, Zhang YQ, Chen MS, Zhang CQ, et al. Partial hepatectomy with wide versus narrow resection margin for solitary hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial. *Annals of surgery*. 2007;245(1):36-43.
29. Dahiya D, Wu TJ, Lee CF, Chan KM, Lee WC, Chen MF. Minor versus major hepatic resection for small hepatocellular carcinoma (HCC) in cirrhotic patients: a 20-year experience. *Surgery*. 2010;147(5): 676-85.
30. Ko S, Nakajima Y, Kanehiro H, Hisanaga M, Aomatsu Y, Kin T, et al. Significant influence of accompanying chronic hepatitis status on recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy. Result of multivariate analysis. *Annals of surgery*. 1996;224(5):591-5.
31. Mullin EJ, Metcalfe MS, Maddern GJ. How much liver resection is too much? *Am J Surg*. 2005;190(1):87-97.
32. Wu JC, Huang YH, Chau GY, Su CW, Lai CR, Lee PC, et al. Risk factors for early and late recurrence in hepatitis B-related hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2009;51(5):890-7.
33. Tsuzuki T, Sugioka A, Ueda M, Iida S, Kanai T, Yoshii H, et al. Hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *Surgery*. 1990;107(5):511-20.
34. Takano S, Yokosuka O, Imazeki F, Tagawa M, Omata M. Incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B and C: a prospective study of 251 patients. *Hepatology*. 1995;21(3):650-5.
35. Sakaida I, Hironaka K, Uchida K, Suzuki C, Kayano K, Okita K. Fibrosis accelerates the development of enzyme-altered lesions in the rat liver. *Hepatology*. 1998;28(5):1247-52.