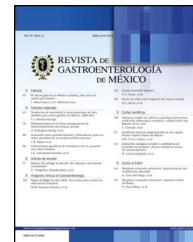




REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



ARTÍCULO ORIGINAL

Análisis de supervivencia del tratamiento quirúrgico del carcinoma hepatocelular en un centro de tercer nivel

C. Magadan Álvarez^{a,*}, J.M. Olmos-Martínez^b, E. González Tolaretxipi^c,
A. Lozano Najera^c, E. Toledo Martínez^c y J.C. Rodríguez Sanjuan^c

^a Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo, Hospital San Agustín, Avilés, Asturias, España

^b Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Cabueñes, Gijón, Asturias, España

^c Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, Cantabria, España

Recibido el 28 de julio de 2022; aceptado el 30 de diciembre de 2022

PALABRAS CLAVE

Carcinoma
hepatocelular;
Supervivencia;
Carga tumoral;
Trasplante hepático
ortotópico;
Resección hepática

Resumen

Introducción y objetivos: El carcinoma hepatocelular (CHC) es una neoplasia maligna primaria de células epiteliales hepáticas que constituye la neoplasia primaria hepática más frecuente. La ampliación de criterios de trasplante y reseccabilidad han hecho más complejas las decisiones terapéuticas. Nos proponemos describir las características clínicas y la supervivencia de los pacientes con CHC tratados mediante resección hepática (RH) o trasplante hepático ortotópico (THO) en nuestro hospital, e identificar la presencia de factores que permitan predecir el pronóstico y facilitar las decisiones terapéuticas.

Material y métodos: Se identificaron retrospectivamente los pacientes con CHC intervenidos con intención curativa en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla entre 2007 y 2017. Se analizaron la supervivencia, la mortalidad, el intervalo libre de enfermedad, así como distintas variables relacionadas con el pronóstico.

Resultados: Se registraron 96 pacientes con un seguimiento medio tras cirugía de 44 meses. La mortalidad global y la recidiva fueron superiores en el grupo de resección. La supervivencia media fue de 51.4 meses en el grupo de THO y de 37.5 meses en el de RH, y el tiempo libre de enfermedad alcanzó los 49.4 ± 37.2 y 27.4 ± 28.7 meses, respectivamente ($p: 0.002$). La carga tumoral, valorada a través del «tumor burden score», presentó una relación significativa con el riesgo de recidiva y la mortalidad específica.

* Autor para correspondencia. Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo, Hospital San Agustín, Camino de Heros 6, Avilés (Asturias). España

Correo electrónico: cristinamagalv@gmail.com (C. Magadan Álvarez).

<https://doi.org/10.1016/j.rgm.2022.12.002>

0375-0906/© 2023 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Hepatocellular carcinoma;
Survival;
Tumor burden;
Liver transplantation;
Liver resection

Conclusiones: No parece existir un subgrupo de pacientes en los que la resección quirúrgica presente resultados de supervivencia superiores o equiparables al trasplante. La carga tumoral podría ser una herramienta útil para subclasificar y ayudar a guiar las decisiones terapéuticas. © 2023 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Survival analysis of the surgical treatment of hepatocellular carcinoma at a tertiary care center

Abstract

Introduction and aims: Hepatocellular carcinoma (HCC) is a primary malignant tumor of liver epithelial cells and is the most frequent primary liver cancer. The broadening of transplantation and resectability criteria has made therapeutic decisions more complex. Our aim was to describe the clinical and survival characteristics of patients with HCC treated through resection or liver transplantation at our hospital and identify the presence of factors that enable outcome prediction and facilitate therapeutic decision-making.

Materials and methods: Patients with HCC that underwent surgery with curative intent at the *Hospital Universitario Marqués de Valdecilla*, within the time frame of 2007 and 2017, were retrospectively identified. Survival, mortality, disease-free interval, and different outcome-related variables were analyzed.

Results: Ninety-six patients with a mean follow-up after surgery of 44 months were included. Overall mortality and recurrence were higher in the resection group. Mean survival was 51.4 months in the liver transplantation group and 37.5 months in the resection group, and the disease-free interval was 49.4 ± 37.2 and 27.4 ± 28.7 months, respectively ($p = 0.002$). The tumor burden score was statistically significant regarding risk for recurrence and specific mortality.

Conclusions: There appears to be no patient subgroup in whom the results of surgical resection were superior or comparable to those of transplantation. Tumor burden determination could be a useful tool for patient subclassification and help guide therapeutic decision-making.

© 2023 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción y objetivos

El carcinoma hepatocelular (CHC) es una neoplasia maligna primaria de células hepáticas epiteliales. Constituye la neoplasia primaria de hígado más frecuente, y una de las causas de muerte más común en los pacientes afectos de cirrosis hepática¹.

Los tumores diagnosticados en estadios iniciales pueden beneficiarse de tratamientos radicales con intención curativa, que mejoran la supervivencia de estos pacientes. Los tratamientos aplicables en esta situación son la resección hepática (RH), el trasplante hepático ortotópico (THO) y los tratamientos de ablación tumoral por vía percutánea². La selección óptima de los candidatos es crucial para limitar la morbilidad quirúrgica.

El THO es la mejor opción curativa para los pacientes con cirrosis descompensada y CHC. Los criterios de Milán están ampliamente validados y permiten seleccionar a los candidatos a recibir un THO¹⁻³. Sin embargo, y a pesar de que el THO es conceptualmente el tratamiento oncológico de elección en pacientes con CHC, su aplicabilidad está limitada por su potencial impacto sobre las listas de espera de trasplante⁴.

Por ello, en los últimos años se han propuesto nuevas recomendaciones para la indicación de los tratamientos quirúrgicos. Así, en las guías clínicas de manejo de CHC de la Asociación Europea para el Estudio de las Enfermedades del Hígado (EASL, por sus siglas en inglés) publicadas en 2018, se propone ampliar los criterios de resección quirúrgica y evaluar su posible beneficio en la evolución clínica de estos pacientes¹. También, se ha señalado que los pacientes que excedan discretamente los criterios convencionales de Milán³ podrían ser candidatos a un THO, siempre que la ampliación de los criterios clásicos no limite significativamente el acceso al trasplante a pacientes con otras indicaciones diferentes al CHC⁴⁻⁶. Por otro lado, la aparición de nuevas dianas terapéuticas, fundamentalmente en el tratamiento sistémico, ha complicado sobremanera las decisiones terapéuticas, apareciendo conceptos novedosos como el treatment stage migration (TSM), donde pacientes de un estadio inicialmente más bajo optarían a tratamientos de estadios más avanzados en situaciones de mal pronóstico, lo que está despertando el interés en identificar los factores que ayuden a subclasificar a los pacientes, medidas para optimizar la medida de carga tumoral, así como factores que ayuden a mejorar la predicción pronóstica⁴⁻⁸.

Por todo ello, nos hemos propuesto describir las características clínicas y la supervivencia de los pacientes con CHC que fueron tratados con intención curativa mediante resección o THO en nuestro hospital. Adicionalmente, nos hemos planteado determinar qué factores influyen sobre la supervivencia o recidiva tumoral, lo que ayudaría a seleccionar de manera más precisa a los pacientes con CHC que podrían beneficiarse del tratamiento mediante resección quirúrgica frente al THO.

Material y métodos

Diseño del estudio y criterios de inclusión

Realizamos un estudio retrospectivo observacional en el que se incluyeron los pacientes diagnosticados de CHC que fueron intervenidos mediante RH o THO, entre enero de 2007 y diciembre de 2017 en el servicio de Cirugía General del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV), Santander, España. Los pacientes trasplantados por otro motivo en los que se detectó un CHC de forma incidental en el órgano explantado fueron excluidos del estudio. También se excluyó a aquellos pacientes sometidos a RH o THO, con diagnóstico preoperatorio de CHC, en los que no se confirmó el diagnóstico tras el estudio anatomopatológico de la pieza quirúrgica, o se encontró un tumor de otra estirpe celular.

Los criterios empleados para decidir el tipo de tratamiento en cada paciente (RH vs. THO), se basaron en las directrices y en las recomendaciones aceptadas internacionalmente^{1-3,9,10}. En líneas generales, los candidatos a RH fueron aquellos pacientes sin cirrosis o con una o 2 lesiones tumorales en hígado cirrótico, sin datos de invasión vascular ni diseminación extrahepática y que no tenían disfunción hepática (MELD menor de 12, estadio muy inicial o inicial de la clasificación de Barcelona [BCLC: 0/A]) ni hipertensión portal (HTP) clínicamente relevante (plaquetopenia menor de 100,000 μ l y gradiente de presión mayor de 10 mmHg). El THO fue el tratamiento de primera elección para los pacientes con CHC que cumplían los criterios de Milán (un nódulo $\leq$ 5 cm o hasta 3 nódulos $\leq$ 3 cm, en ausencia de invasión vascular o enfermedad extrahepática) y que no eran subsidiarios de RH^{1-4,9,10}. La decisión terapéutica fue tomada por un comité multidisciplinar, en el que participaron cirujanos, digestólogos, anestelistas, radiólogos, etc.

Variables del estudio

Se evaluaron las características demográficas de la población, la presencia de comorbilidades y los resultados de las determinaciones analíticas. También se recogió la etiología de la hepatopatía y se valoró la presencia o ausencia de HTP de forma clínica o mediante hemodinámica portal (presión igual o mayor de 5 mmHg). El riesgo quirúrgico se evaluó mediante la escala ASA y el POSSUM fisiológico¹¹.

Entre las variables preoperatorias relacionadas con el CHC, se registró la prueba de imagen que permitió establecer el diagnóstico, así como el número y el tamaño de las lesiones y la presencia o ausencia de invasión vascular. La carga tumoral se evaluó a través de los datos aportados por las pruebas de imagen, mediante el «tumor burden score»

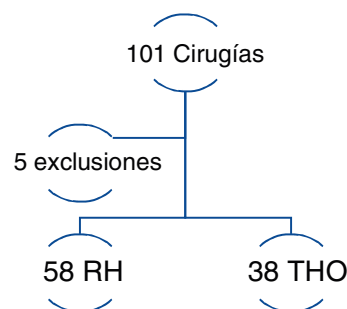


Figura 1 Flujograma de los pacientes incluidos en el estudio. RH: resección hepática; THO: trasplante hepático ortotópico.

(TBS), siguiendo la fórmula descrita por Sasaki et al. en 2018¹². La función hepática se evaluó a través de la escala de Child-Pugh y MELD. Para llevar a cabo el estadiaje tumoral se utilizó la clasificación de BCLC^{8,9}.

Se registraron variables perioperatorias incluyendo la mortalidad siguiendo la escala Clavien-Dindo¹³ y se revisaron los datos aportados por el estudio histológico de las piezas quirúrgicas.

Para valorar la evolución de estos pacientes, se analizó el tiempo de seguimiento, la presencia de recidiva tumoral, la mortalidad global y relacionada con el tumor. También se registró la supervivencia global y específica en meses, así como el intervalo libre de enfermedad (ILE).

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se han expresados como media $\pm$ desviación estándar (DE), mediana y rango intercuartílico, según fuera apropiado.

Antes de realizar el análisis estadístico inferencial se determinó si las variables continuas seguían una distribución normal mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. Como pruebas de contraste se han utilizado la t de Student para muestras independientes, con la corrección de Welch ante desigualdad de varianzas y el test de Wilcoxon. Las variables categóricas se han expresado como porcentaje, y para su comparación se ha utilizado el test de Chi-cuadrado o el test de Fisher, según se verifique la hipótesis sobre frecuencias esperadas. Para el análisis de correlación, se utilizó la «r» de Pearson o la Rho de Spearman.

El análisis de supervivencia se realizó mediante la prueba de Kaplan-Meier y *log-rank* test. Para el análisis multivariado se empleó el modelo de regresión de Cox automático paso a paso (*stepwise*) hacia delante.

La capacidad discriminativa de las distintas variables se calculó mediante el área bajo la curva ROC (AUC-ROC) y su intervalo de confianza (IC) al 95%.

El nivel de significación empleado fue de 0.05 con un IC del 95%.

Resultados

La muestra final la forman 96 pacientes con CHC de los que 58 fueron sometidos a RH mientras que los 38 restantes fueron sometidos a THO (fig. 1).

Tabla 1 Características basales de los pacientes estudiados

	Global (n: 96)	RH (n: 58)	THO (n: 38)	Rango (n: 96)	Valor de p (RH vs. THO)
Edad	62.3 ± 8.4	64.3 ± 8.8	59.2 ± 6.7	40-79	0.003
Sexo (varones)	88 (91.7%)	53 (91.4%)	35 (92.1%)	—	NS
Diabetes	30 (31.3%)	30 (31.3%)	9 (23.6%)	—	NS
Índice de Charlson	6.3 ± 1.8	6.3 ± 2.1	6.3 ± 1.4	2-15	NS
Neutrófilos (10 ³ /μl)	3.53 ± 1.83	3.64 ± 1.48	3.37 ± 2.28	1.10-14.90	NS
Linfocitos (10 ³ /μl)	1.74 ± 0.86	1.99 ± 0.82	1.37 ± 0.79	0.3-5	0.001
Plaquetas (10 ³ /μl)	147 ± 67	175.81 ± 56.85	103 ± 58	30-294	0.001
NLR	1.97 ± 1.79	1.74 ± 1.74	2.32 ± 1.83	0-11	NS
PLR	96.2 ± 79.4	108.1 ± 94.8	83.3 ± 45	21-270	NS
Act. protrombina (%)	77.9 ± 16.4	84.79 ± 14.05	67.5 ± 14	33.1-107.2	NS
Sodio (mEq/l)	140.5 ± 2.7	141.3 ± 2.4	139.4 ± 2.8	134-146	0.01
ALT (UI/l)	48.7 ± 40.9	50.7 ± 47.45	45.8 ± 29.1	4-231	NS
AST (UI/l)	52.1 ± 38.9	46.7 ± 32.1	58.5 ± 45.3	15-229	NS
GGT (UI/l)	119.8 ± 115.8	122.2 ± 122.3	116.9 ± 109.2	13-586	NS
FA (UI/l)	120.7 ± 58.7	106.8 ± 50.9	141.6 ± 63.9	37-302	0.005
Bilirrubina (mg/dl)	1.5 ± 1.7	0.9 ± 0.7	2.1 ± 2.3	0.3-12.9	0.007
Albúmina (g/dl)	4.0 ± 0.5	4.24 ± 0.36	3.72 ± 0.6	2.6-5	0.001
AFP (ng/ml)	93.6 ± 408	142.2 ± 515.6	16.72 ± 55.2	0.9-3158	NS
HTP	50 (52.1%)	22 (40%)	28 (84.8%)	—	0.001
MELD	9.71 ± 3.87	8.35 ± 2.64	11.58 ± 4.5	—	0.001
Child A/B/C (%)	68.8/22.9/2.1	88.5/9.6/1.9	52.6/44.7/2.6	—	0.001
BCLC 0/A/B (%)	10.4/88.5/1	10.3/89.6/0	10.5/86.8/2.6	—	NS
POSSUM fisiológico	15.5 ± 3.7	15.2 ± 4.6	15.4 ± 2.9	12-30	NS
ASA	2.66 ± 0.66	2.38 ± 0.52	3.08 ± 0.63	1-4	0.001
BAG	20 (20.8%)	16 (27.6%)	4 (10.5%)	—	—

AFP: alfa-fetoproteína; ALT: alanino aminotransferasa; ASA: escala de la American Society of Anesthesiologists; AST: aspartato amino-transferasa; BAG: biopsia hepática con aguja gruesa previa a la intervención; BCLC 0/A/B: clasificación de Barcelona Clinic Liver Cancer 0/A/B; Child A/B/C: clasificación de Child-Pugh en estadio A, B o C; FA: fosfatasa alcalina; GGT: gamma-glutamyl transpeptidasa; HTP: hipertensión portal; MELD: model for end-stage liver disease; NLR: relación entre el n° de neutrófilos y linfocitos; NS: no tiene significancia; PLR: relación entre el n° de plaquetas y linfocitos; POSSUM: Physiological and Operative Severity Score for the enUmeration of Mortality and Morbidity; RH: resección hepática; THO: trasplante hepático ortotópico.

Características basales de los pacientes

Las características clínicas y demográficas de los pacientes incluidos en el estudio se expresan en la [tabla 1](#).

La mayoría de los pacientes fueron varones (91.7%), con una media de edad de más de 60 años. Los pacientes sometidos a RH eran mayores, aunque presentaban una situación funcional más favorable. La puntuación de la escala MELD fue más favorable en los pacientes intervenidos mediante RH y la prevalencia de HTP fue menor. Sin embargo, no se observaron diferencias significativas en la escala de BCLC.

Los pacientes trasplantados presentaban un ASA medio mayor que los sometidos a resección. No se encontraron diferencias en la escala POSSUM.

La TAC fue la prueba que permitió establecer el diagnóstico en un mayor número de ocasiones. En 20 pacientes fue necesario realizar una biopsia hepática diagnóstica.

Todos los pacientes trasplantados tenían cirrosis, mientras que un 10% de los pacientes sometidos a RH no presentaban este trastorno. La etiología más frecuente de hepatopatía fue la alcohólica, con un porcentaje en torno al 30%, seguida por la infección por VHC (20%). Así

mismo, aproximadamente el 20% de los pacientes presentaban varias causas de hepatopatía.

En la [tabla 2](#) se expresan las características de las lesiones detectadas en las pruebas de imagen y en el estudio histológico llevado a cabo tras la intervención quirúrgica.

En el grupo de RH, el procedimiento quirúrgico de elección fue la hepatectomía no anatómica (50 pacientes [86.2%]), mientras que la anatómica se realizó en menor proporción (8 pacientes [13.8%]).

La estancia media de los pacientes trasplantados fue mayor que la de los pacientes sometidos a resección (26.8 ± 13.1 días vs. 11.6 ± 12.7 días). El grupo de THO requirió también un mayor número de transfusiones, con un 94.7% de pacientes transfundidos vs. 15.5% en el grupo de RH.

En la [figura 2](#) se muestra la distribución de la morbi-mortalidad postoperatoria en los 2 subgrupos atendiendo a la escala Clavien-Dindo. Como puede observarse, la gran mayoría de las complicaciones de los pacientes sometidos a resección fueron leves (grupo 0 y 1), mientras que en el grupo de THO esta situación se dio tan solo en el 5% de los pacientes, encontrándose el grueso de los pacientes en el grupo 2.

Tabla 2 Características de las lesiones neoplásicas en las pruebas de imagen y en el estudio histológico

Prueba de imagen	Global n: 96	RH n: 58	THO n: 38	Rango n: 96	Valor de p
N.º de lesiones	1.27 ± 0.61	1.07 ± 0.26	1.58 ± 0.83	1-4	0.001
Tamaño (cm)	3.41 ± 2.01	3.86 ± 2.35	2.7 ± 0.96	1.3-17	0.001
TBS	3.72 ± 1.93	4.04 ± 2.3	3.22 ± 0.94	1.6-17	< 0.02
Invasión vascular (%)	6 (6.2)	2 (3.4)	4 (10.5)	—	
Trombosis portal (%)	3 (2.9)	0	3 (7.9)	—	
Estudio histológico		RH n: 58	THO n: 38		
N.º de lesiones		1.10 ± 0.48	1.68 ± 1		
Tamaño (cm)		3.77 ± 2.23	3.02 ± 1.46		
TBS		3.98 ± 2.19	3.57 ± 1.49		
Invasión vascular (%)		16 (28.1)	3 (8.3)		
Satelitosis		4 (6.9)	3 (8.3)		

RH: resección hepática; THO: trasplante hepático ortotópico; TBS: carga tumoral (tumor burden score)

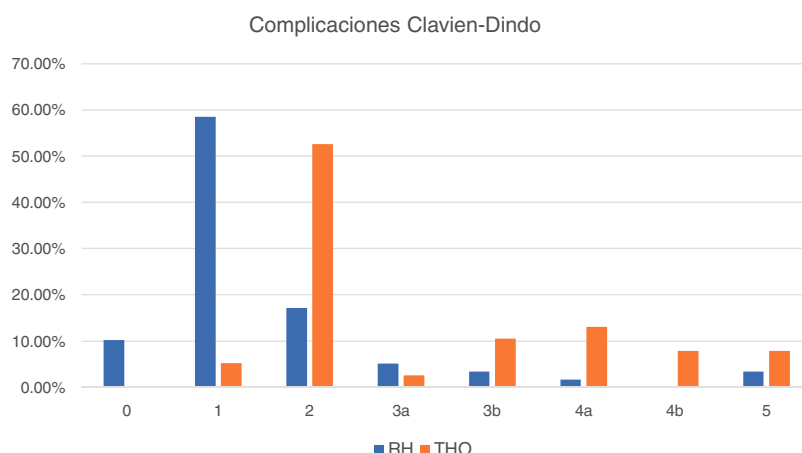


Figura 2 Morbimortalidad según la escala Clavien-Dindo en los pacientes sometidos a resección hepática o trasplante hepático.

Supervivencia y seguimiento

En el conjunto de los pacientes (RH y THO), la mediana del tiempo de supervivencia global fue de 74 meses y la del tiempo libre de enfermedad de 106 meses. En la [tabla 3](#) se resumen los principales datos relacionados con el seguimiento de estos pacientes. Como puede observarse, el tiempo de seguimiento, la supervivencia global y el ILE fueron mayores en el grupo de THO, mientras que la recidiva y la mortalidad global, fueron superiores en el grupo de RH.

Diez de los pacientes que fueron sometidos a resección acabaron recibiendo un THO. En la mayoría de los casos se debió a la demostración de invasión microvascular en la pieza quirúrgica, satelitosis o por recidiva en el seguimiento. Estos pacientes se mantuvieron en el grupo de RH para el análisis de los resultados realizándose un análisis por intención de tratar.

En las [figuras 3 y 4](#) se representan las curvas de supervivencia global y específica de ambos grupos y en la [figura 5](#) la de supervivencia libre de enfermedad. Como puede apreciarse, la probabilidad de supervivencia global durante el primer año se encuentra en torno al 90% en ambos grupos y

al 86% en el segundo. A partir del tercer año, la supervivencia alcanza al 75% de los pacientes sometidos a resección y al 82% de los trasplantados ($p < 0.03$). La supervivencia específica fue similar en ambos grupos —RH y THO— alcanzando el 96.5 y el 89.5% al primer año y el 89.8 y el 86.4% a los 2 años, respectivamente ($p: 0.3$).

Finalmente, la supervivencia libre de enfermedad fue menor en los pacientes tratados mediante RH, especialmente a partir del segundo y tercer año en los que la probabilidad de supervivencia fue del 67.5 y del 46.5% frente al 91.1 y el 87.5% en el caso del THO ($p: 0.03$).

Análisis de los factores de riesgo asociados a supervivencia

Mortalidad global

En el análisis univariado del conjunto de pacientes se observa que en el grupo de RH se duplica el riesgo de mortalidad (HR: 2.68 [1.12-6.33]; $p = 0.025$) cuando se compara con los tratados mediante THO. La elevación de la AFP (HR: 1.001 [1-1.002]; $p < 0.01$) y la relación entre el número de

Tabla 3 Variables de seguimiento, supervivencia y mortalidad

Variable	RH n: 58	THO n: 38	Valor de p
Seguimiento (meses)	38.7 ± 35.5	52.3 ± 36.7	
Mortalidad global	23 (39.7%)	7 (18.4%)	< 0.05
Mortalidad específica	14 (24.5%)	6 (15.8%)	0.3
Supervivencia global (meses)	37.56	51.4	0.002
Recidiva	25 (43.1%)	6 (15.8%)	0.005
Intervalo libre de enfermedad (meses)	27.4 ± 28.7	49.4 ± 37.2	0.02

RH: resección hepática; THO: trasplante hepático ortotópico.

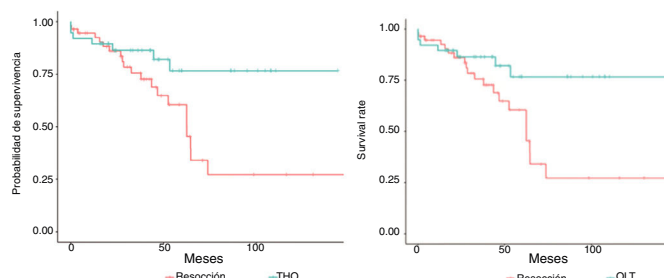


Figura 3 Curva de supervivencia global en los pacientes sometidos a resección hepática y trasplante hepático.

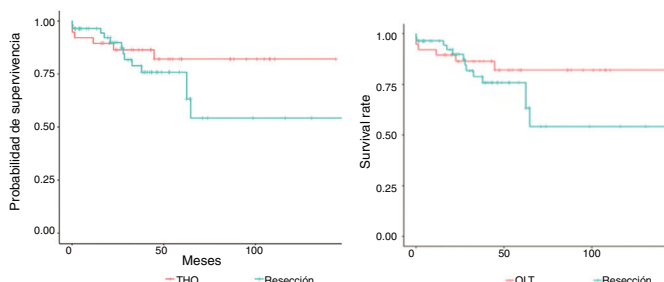


Figura 4 Curva de supervivencia específica en los pacientes sometidos a resección hepática y trasplante hepático.

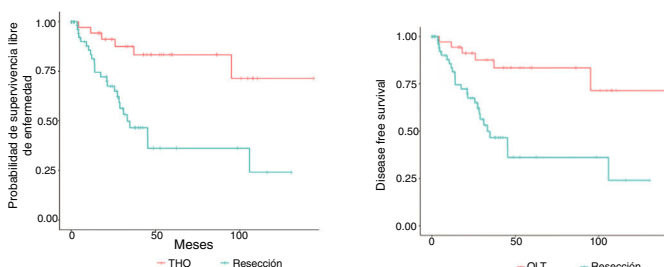


Figura 5 Curva de supervivencia libre de enfermedad en los pacientes sometidos a resección hepática y trasplante hepático.

neutrófilos y linfocitos (NLR, por sus siglas en inglés) y la de plaquetas y linfocitos (PLR, por sus siglas en inglés) también se asocian con un peor pronóstico (HR: 1.18[1.01-1.37]; $p < 0.05$ y HR: 1.001 [1-1.01]; $p < 0.05$, respectivamente). Por el contrario, la presencia de HTP (0.44 [0.26-0.94]; $p < 0.05$) y el número de lesiones (HR: 0.26 [0.07-0.98]; $p < 0.05$) se asoció a un mejor pronóstico.

Cuando el análisis se restringe a pacientes en estadio 0 de la BCLC, no se objetiva relación entre el grupo tratado con RH o THO y la mortalidad global. Sin embargo, en los

pacientes en estadio A de la BCLC, se observa que el THO influye favorablemente sobre la supervivencia.

Tras realizar el análisis multivariado, tan sólo la RH, el NLR y, en menor medida, los niveles de AFP se mantienen como variables significativas (tabla 4).

Al realizar análisis por subgrupos se observa que los pacientes sometidos a resección que presentan una peor función hepática (Child B y C) y puntuación de POSSUM mayor de 15, el pronóstico es peor (HR: 9.97 [2.24-43.54]; $p: 0.002$ y HR: 4.51 [1.60-12.71]; $p: 0.004$, respectivamente).

Tabla 4 Análisis multivariado de los factores que influyen sobre la supervivencia global en el conjunto de los pacientes estudiados

Variable	HR (IC 95%)	Valor de p
Resección hepática	3.066 (1.159-8.114)	0.024
NLR	1.20 (1.03-1.41)	0.021
AFP	1.001 (1.00-1.002)	0.016

AFP: alfa fetoproteína; HR: *hazard ratio*; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; NLR: relación entre el número de neutrófilos y linfocitos.

Tabla 5 Análisis multivariado de los factores que influyen sobre la recidiva global en el conjunto de los pacientes estudiados

Variable	HR (IC 95%)	Valor de p
Resección hepática	3.81 (1.10-13.16)	0.035
DM	2.53 (1.09-5.88)	0.031
AFP	1.00 (1.00-1.01)	0.002
TBS ap	1.24 (1.06-1.44)	0.007

AFP: alfa fetoproteína; ap: anatomía patológica; DM: diabetes mellitus; HR: *hazard ratio*; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; TBS: carga tumoral (tumor burden score).

Por el contrario, en el grupo de THO no se identificó ninguna variable que alcanzara la significación estadística.

Mortalidad específica

En el análisis univariado se aprecia que la presencia de diabetes mellitus (HR: 2.72 [1.1-6.71]; p : 0.03) y la existencia de lesiones mayores de 5 cm en el estudio histológico (HR: 2.74 [1.02-7.36]; p : 0.05) empeoran la supervivencia específica de los pacientes.

Al igual que sucedía con la supervivencia global, la presencia de HTP se presenta como un factor protector (HR: 0.25 [0.10-0.71]; p : 0.01), que, a diferencia de las otras variables, se mantiene tras el análisis multivariado (HR: 0.27 [IC 95%: 0.10-0.7]; p : 0.008). Tampoco se pudo establecer ningún tipo de asociación entre las distintas variables y la mortalidad específica cuando se analizaron por separado a ambos grupos de pacientes (RH o THO).

Análisis de factores de riesgo asociados a recidiva

En el análisis univariado, la RH (HR: 4.38 [1.79-10.8]; p : 0.001), la DM (HR: 3.02 [1.47-6.2]; p : 0.003), el tamaño y la carga tumoral —TBS— radiológico (HR: 1.20 [1.08-1.38]; p : 0.02) e histológico (HR: 1.19 [1.05-1.35]; p : 0.01), así como la existencia de márgenes afectados en el estudio histológico (HR: 3.69 [1.27-10.7]; p : 0.02), se asociaron con una mayor probabilidad de recidiva. También se observó una relación estadísticamente significativa e inversamente proporcional entre la carga tumoral, tanto prequirúrgica (ILE-TBS radiológico, r : -0.386; p : 0.001) como posquirúrgica (ILE-TBS ap, r : -0.298; p : 0.003) y el ILE.

Sin embargo, tras el análisis multivariado, únicamente la RH, la DM, los niveles de AFP y el TBS histológico se asociaron con la presencia de recidiva (tabla 5).

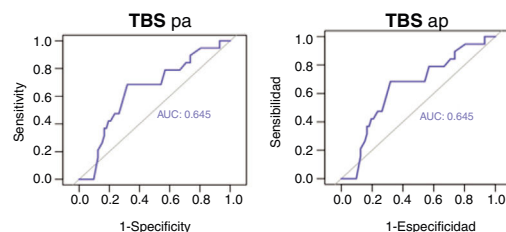


Figura 6 Curva ROC y área bajo la curva del TBS histológico (TBS ap) y la mortalidad específica.

Valoración de la capacidad discriminativa. Curvas ROC

Finalmente, se evaluó la validez de las variables identificadas en el análisis uni y multivariado para discriminar la supervivencia global y específica, así como la probabilidad de recidiva, en los pacientes de nuestra serie. Tras el análisis de las distintas curvas ROC se observó que tan solo el TBS histológico era capaz de discriminar la mortalidad específica, con un área bajo la curva (AUC) de 0.645 (IC 95%: 0.508-0.783; p : 0.05) tal y como ilustra la figura 6.

Discusión

La gran mayoría de los pacientes de nuestra serie fueron varones, con una media de edad de algo más de 60 años. Los que fueron sometidos a resección eran mayores que los trasplantados, probablemente porque los criterios de edad son más exigentes en el caso del THO que para la RH. Nuestros resultados son similares a los descritos en otras series, donde el promedio de edad de receptores de trasplante se sitúa entre 50 y 64 años¹⁴, y el de las resecciones hepáticas en torno a los 58 años¹⁵, aunque la proporción de varones es menor (60-70%).

Los pacientes sometidos a RH presentaban una situación funcional más favorable y una menor proporción de HTP que los que recibieron un trasplante. De hecho, todos los pacientes trasplantados tenían cirrosis mientras que un 10% de los pacientes sometidos a RH no presentaban este trastorno. Ello podría guardar relación con el mayor número de complicaciones y la peor supervivencia de los pacientes sometidos a RH que presentan una mala funcionalidad hepática e HTP, lo que hace preferible el THO. Por otra parte, el THO puede resolver además el trastorno hepático, por lo que se indica en pacientes con mayor deterioro funcional¹⁻⁸.

La principal causa de hepatopatía fue el alcohol, seguido de la infección por VHC, lo que coincide con las causas más frecuentes de cirrosis en nuestro medio^{2,5}.

Los pacientes del grupo de THO, presentaban un mayor número de lesiones si bien el tamaño y la carga tumoral medida por el TBS fueron mayores en el grupo de RH. Esto puede deberse a que según los criterios del BCLC, la presencia de más de una lesión hace preferible la opción del THO si el paciente cumple los criterios de Milán; mientras que, ante una lesión única, se puede plantear la resección con independencia del tamaño de la misma, si existe parénquima sano suficiente^{1,2,6}.

Casi la tercera parte de los pacientes sometidos a resección presentaban signos histológicos de invasión

microvascular y cerca del 10% satelitosis, cifras similares a las descritas por otros autores^{15,16}.

Como era esperable, los pacientes sometidos a trasplante tuvieron una mayor estancia hospitalaria, mayor necesidad de transfusión de hemoderivados y presentaron una mayor proporción de complicaciones graves. Tres pacientes trasplantados fallecieron en el periodo postoperatorio (7.8%), mientras que dos pacientes fallecieron tras la resección (3.4%). Estos datos se asemejan mucho a los de la serie publicada por Calatayud et al.¹⁵, en los que se describe una mortalidad perioperatoria del 2.8% y un porcentaje de complicaciones mayores del 23% en los pacientes sometidos a resección^{15,16}.

El tiempo de seguimiento, la supervivencia global y el ILE fueron mayor en los pacientes trasplantados, mientras que la recidiva y la mortalidad global fueron superior en el grupo de RH. De hecho, en el análisis multivariado se observa que los pacientes sometidos a RH presentarían un riesgo de recidiva 4 veces mayor que el de los trasplantados y el triple de probabilidad de fallecer. No obstante, conviene señalar que la probabilidad de supervivencia en los 3 primeros años fue muy similar con ambos tipos de tratamiento (alrededor del 80%), aumentando la diferencia en los años posteriores. Por otra parte, no se observaron cambios significativos en las curvas de supervivencia específica. Esta circunstancia podría guardar relación con el mayor índice de recidiva en el grupo de RH. El trasplante elimina las micrometástasis, que a veces no pueden extirparse con la resección, lo que permite que las micrometástasis dentro del hígado remanente progresen después de la cirugía¹⁷. También podría guardar relación con la menor tasa de complicaciones relacionadas con la propia hepatopatía, que en el caso del THO no aparecerían al haberse resuelto el trastorno hepático con el trasplante⁶. También conviene señalar, que diez de los pacientes tratados mediante RH (17%), tuvieron que ser trasplantados posteriormente, debido a la existencia de criterios histológicos de mal pronóstico, lo que contribuiría a explicar, al menos en parte nuestros hallazgos. De cualquier forma, nuestros datos son consistentes con lo descrito en la literatura, donde la mediana de supervivencia se sitúa en torno a los 3 años y la probabilidad de supervivencia alcanza al 50-70% de los pacientes en el estadio A de la BCLC a los 5 años^{1,6}, el más frecuente en nuestra muestra.

Otro de los aspectos que nos hemos planteado en este trabajo ha sido determinar qué factores influyen sobre la supervivencia de estos pacientes, así como sobre la recidiva tumoral. Además del tipo de tratamiento quirúrgico (RH o THO), la relación entre el NLR y los niveles de AFP parecen también influir. Por el contrario, el número de lesiones y la presencia de HTP se comportaron como factores protectores. Esta circunstancia podría guardar relación con el menor número de lesiones y la menor frecuencia de HTP que presentan los pacientes que fueron sometidos a RH, situación que como hemos comentado, se acompaña de un aumento del riesgo de mortalidad.

El tratamiento quirúrgico mediante RH también influyó de manera independiente en la probabilidad de recidiva tumoral. Además, la presencia de diabetes mellitus, los niveles de AFP y el TBS calculado con los datos histológicos, mantuvieron la significación estadística como factores independientes de riesgo de recidiva en el análisis multivariado. La mayor probabilidad de recidiva tras el tratamiento

de resección contribuiría a explicar la menor supervivencia que a largo plazo presentan estos enfermos. Tanto la diabetes como la obesidad aumentan el riesgo de algunos tipos de neoplasias, incluido el CHC¹⁸⁻²⁰. La relación entre los niveles de AFP y el riesgo de recidiva son bien conocidos. De hecho, los valores de AFP por encima de 1,000 ng/ml se utilizan por la mayoría de los grupos como criterio de exclusión para realizar el trasplante ante el alto riesgo de recidiva⁸. Sin embargo, hasta donde conocemos, no existen trabajos que hayan relacionado la carga tumoral, determinada a través del TBS con la recidiva en el CHC. Este índice, descrito por Sasaki et al.¹² en 2018, fue diseñado para valorar la carga tumoral en la cirugía de las metástasis hepáticas por cáncer colorrectal. Sin embargo, no está validado ni se suele utilizar en el CHC, aunque existen trabajos que apuntan a que podría tener utilidad también en este tumor. El grupo de Tsimigras et al.²¹, en un análisis multicéntrico retrospectivo de más de 1,000 pacientes intervenidos de CHC mediante resección con intención curativa entre el año 2000 y 2017, comprobaron que los pacientes con TBS bajo en estadio B de la BCLB presentaban una mayor supervivencia que los pacientes en estadio A pero que tenían un TBS alto.

Los resultados de nuestro estudio irían en concordancia con lo anterior, ya que, pese al limitado tamaño de nuestra muestra, el TBS además de mostrarse como un factor de riesgo independiente de mortalidad específica, fue también capaz de discriminar la mortalidad específica por CHC, con un AUC de 0.654, y presentó una relación inversamente proporcional con el ILE.

Nuestro trabajo presenta las limitaciones propias de los estudios observacionales retrospectivos, por lo que no se puede descartar la existencia de ciertos sesgos (selección, asignación, etc.), así como de factores de confusión. Por otra parte, es un estudio realizado en un centro de referencia del norte de España, por lo que sus resultados no pueden extrapolarse a las poblaciones de otras regiones o países. Finalmente, no se puede descartar que, debido al tamaño muestral, el estudio no tenga la suficiente potencia estadística para demostrar la existencia de diferencias significativas entre la mortalidad global y la específica (error de tipo II).

En conclusión, en los pacientes de nuestra muestra, la RH presenta un mayor riesgo de mortalidad y recidiva a largo plazo que el trasplante. La medición de la carga tumoral mediante el TBS, podría ser un método adecuado para ayudar a subclasificar a los pacientes con CHC, y guiar el tratamiento en el contexto actual, en el que las decisiones terapéuticas son cada vez más complejas. De cualquier forma, se necesitan más estudios que permitan evaluar y validar esta herramienta en el manejo de los pacientes con CHC.

Responsabilidades éticas

El presente estudio fue aprobado por el comité ético científico de Cantabria (CEIC) cumpliendo todos los protocolos.

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 nuestro centro de trabajo sobre la

publicación de datos de los pacientes que intervienen en el mismo, y que se ha preservado el anonimato de los datos del paciente.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. El consentimiento informado no se solicitó para la publicación de este trabajo dado su carácter retrospectivo, además de la ausencia de datos personales que permitan identificar a los pacientes.

Financiación

Los autores no recibieron financiación económica de ninguna institución pública o privada para la realización del presente estudio.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

1. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2018;69:182–236, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.019>.
2. Reig M, Forner A, Ávila MA, et al. Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. Update of the consensus document of the AEEH, AEC, SEOM, SERAM, SERVEI, and SETH. *Med Clin (Barc).* 2021;156:463e1–30, <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2020.09.022>.
3. Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, et al. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol.* 2009;10:35–43, [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(08\)70284-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70284-5).
4. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet.* 2018;391(10127):1301–14, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30010-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30010-2).
5. Rodríguez-Perálvarez M, Gómez-Bravo MÁ, Sánchez-Antolín G, De la Rosa G, Bilbao I, Colmenero J, et al. Expanding indications of liver transplantation in Spain: Consensus statement and recommendations by the Spanish Society of Liver Transplantation. *Transplantation.* 2021;105:602–7, <http://dx.doi.org/10.1097/TP.0000000000003281>.
6. Llovet JM, Kelley RK, Villanueva A, et al. Hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Dis Primers.* 2021;21:6, <http://dx.doi.org/10.1038/s41572-020-00240-3>.
7. Mazzaferro V, Sposito C, Zhou J, et al. Metroticket 2.0 Model for Analysis of Competing Risks of Death After Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology.* 2018;154:128–39, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2017.09.025>.
8. Reig M, Forner A, Rimola J, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J Hepatol.* 2022;76:681–93, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2021.11.018>.
9. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, et al. Clinical management on hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol.* 2001;35:421–30, [http://dx.doi.org/10.1016/S0168-8278\(01\)00130-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0168-8278(01)00130-1).
10. Bhoori S, Schiavo M, Russo A, et al. First-line treatment for hepatocellular carcinoma: Resection or transplantation? *Transplant Proc.* 2007;39:2271–3, <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2007.06.015>.
11. Copeland GP, Jones D, Walters M. POSSUM: A scoring system for surgical audit. *Br J Surg.* 1991;78:355–60, <http://dx.doi.org/10.1002/bjs.1800780327>.
12. Sasaki K, Morioka D, Conci S, Margonis GA, et al. The Tumor Burden Score: A New “metro-ticket” Prognostic Tool for Colorectal Liver Metastases Based on Tumor Size and Number of Tumors. *Ann Surg.* 2018;267:132–41, <http://dx.doi.org/10.1097/SLA.0000000000002064>.
13. Clavien PA, Barkun J, De Oliveira ML, et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: Five-year experience. *Ann Surg.* 2009;250:187–96, <http://dx.doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181b13ca2>.
14. Sarkar M, Watt KD, Terrault N, et al. Outcomes in liver transplantation: does sex matter? *J Hepatol.* 2015;62:946–55, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2014.11.023>.
15. Calatayud D, Sánchez Cabús S, Sampson J, et al. Resección hepática mayor: una cirugía segura y eficaz. *Cir Esp.* 2017;95:437–46, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ciresp.2017.06.006>.
16. Ruiz E, Sanchez J, Celis J, et al. Resultados a corto y largo plazo de la Resección Hepática por Hepatocarcinoma. Análisis de 232 Resecciones Consecutivas. *Rev Gastroenterol del Perú.* 2007;27:223–35. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17934536/>
17. Menahem B, Lubrano J, Duvoux C, et al. Liver transplantation versus liver resection for hepatocellular carcinoma in intention to treat: An attempt to perform an ideal meta-analysis. *Liver Transpl.* 2017;23:836–44, <http://dx.doi.org/10.1002/lt.24758>.
18. Bertot LC, Adams LA. Trends in hepatocellular carcinoma due to non-alcoholic fatty liver disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019;13:179–87, <http://dx.doi.org/10.1080/17474124.2019.1549989>.
19. Rao Kondapally Seshasai S, Kaptoge S, Thompson A, et al. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med.* 2011;364:829–41, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1008862>.
20. Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, et al. Diabetes and cancer: A consensus report. *Diabetes Care.* 2010;33:1674–85, <http://dx.doi.org/10.2337/dc10-0666>.
21. Tsimikigras DI, Moris D, Hyer JM, et al. Hepatocellular carcinoma tumour burden score to stratify prognosis after resection. *Br J Surg.* 2020;107:854–64, <http://dx.doi.org/10.1002/bjs.11464>.