



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

És possible expandir les indicacions de la cirurgia en el tractament de l'hepatocarcinoma?

Margarida Casellas Robert

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) i a través del Dipòsit Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) y a través del Repositorio Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service and by the UB Digital Repository (diposit.ub.edu) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.



UNIVERSITAT DE
BARCELONA



ÉS POSSIBLE EXPANDIR LES INDICACIONS DE LA CIRURGIA EN EL TRACTAMENT DE L'HEPATOCARCINOMA?

Memòria de tesi doctoral presentada per Margarida Casellas Robert
per optar al grau de doctora per la Universitat de Barcelona

Dirigida per:

*Dr. Joan Figueres Felip, professor titular jubilat de la Universitat de
Barcelona. Membre d'honor de l'Association Française de Chirurgie,
l'European Surgical Association i
l'European-African Hepato-Pancreato-Biliary Association*

*Dr. Emilio Ramos Rubio, professor titular de la Universitat de Barcelona,
cap clínic de la Unitat de Cirurgia Hepàtica del Servei de Cirurgia
General i de l'Àpares Digestiu, Hospital Universitari de Bellvitge.*

Programa de Doctorat Medicina i Recerca Translacional
Facultat de Medicina i Ciències de la Salut. Universitat de Barcelona

Gener 2023



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

TESI DOCTORAL

És possible expandir les indicacions de la cirurgia en el tractament de l'hepatocarcinoma?

Memòria de tesi doctoral presentada per Margarida Casellas Robert per optar al grau de doctora per la Universitat de Barcelona

Dirigida per:

Dr. Joan Figueres Felip, professor titular jubilat de la Universitat de Barcelona. Membre d'honor de l'Association Française de Chirurgie, de l'European Surgical Association i de l'European-African Hepato-Pancreato-Biliary Association.

Dr. Emilio Ramos Rubio, professor titular de la Universitat de Barcelona. Cap clínic de la Unitat de Cirurgia Hepàtica del Servei de Cirurgia General i de l'Aparell Digestiu, Hospital Universitari de Bellvitge.

Programa de Doctorat en Medicina i Recerca Translacional, Facultat de Medicina i Ciències de la Salut. Universitat de Barcelona

Gener 2023



Certificats

AUTORITZACIÓ DE LA PRESENTACIÓ DE LA TESI

El Dr Joan Figueras Felip, Professor Jubilat de la facultat de Bellvitge, departament de cirurgia de la Universitat de Barcelona amb DNI: 46309706B i el Dr Emilio Ramos Rubio, Professor de la facultat de Bellvitge, departament de cirurgia de la Universitat de Barcelona amb DNI: 38060712J

DECLAREN QUE:

La memòria de tesi presentada per la Sra Margarida Casellas Robert amb títol “És possible expandir les indicacions de la cirurgia en el tractament de l'hepatocarcinoma?”, ha estat realitzada sota la nostra direcció i que autoritzem el seu dipòsit per ser defensada i jutjada per un tribunal.

Signat el dia 21/12/2022

Director

**Joan
Figueras
as Felip**
Firmado
digitalmente
por Joan
Figueras Felip
Fecha:
2022.12.22
08:59:37 +01'00'

Director

**EMILIO
RAMOS
RUBIO - DNI
38060712J**
Firmado
digitalmente por
EMILIO RAMOS
RUBIO - DNI
38060712J
Fecha: 2022.12.22
11:45:21 +01'00'

DECLARACIÓ D'AUTORIA DE LA TESI

La doctoranda Sra Margarida Casellas Robert, amb DNI: 40330363R

DECLARA QUE:

És autora de la tesi doctoral titulada “És possible expandir les indicacions de la cirurgia en el tractament de l'hepatocarcinoma?”

Signat el dia 21/12/2022

La doctoranda

**MARGARIDA
A CASELLAS
ROBERT -
DNI
40330363R**

Firmado
digitalmente por
MARGARIDA
CASELLAS
ROBERT - DNI
40330363R
Fecha: 2022.12.21
23:31:16 +01'00'

DECLARACIÓ DE LA PERSONA DOCTORAND I LES PERSONES QUE DIRIGEIXEN DE
L'ORIGINALITAT I BONES PRÀCTIQUES DE LA TESI

El Dr Joan Figueras Felip, Professor Jubilat de la facultat de Bellvitge, departament de cirurgia de la Universitat de Barcelona amb DNI: 46309706B, el Dr Emilio Ramos Rubio, Professor de la facultat de Bellvitge, departament de cirurgia de la Universitat de Barcelona amb DNI: 38060712J, i la doctoranda Margarida Casellas Robert amb DNI: 40330363R

DECLAREN QUE:

La tesi doctoral, amb títol "És possible expandir les indicacions de la cirurgia en el tractament de l'hepatocarcinoma?", és original i conté resultats i informació fruit de recerca pròpia i que no s'han plagiat continguts d'altres tesis o publicacions o recerques d'altres autors. Tanmateix, confirmen que s'han seguit els codis ètics i de bones pràctiques per elaborar la tesi. Manifesten que donen el consentiment per a que la memòria de tesi pugui ser sotmesa a procediments per comprovar la seva originalitat.

Per a que consti, signen el 21/12/2022

Director

Joan
Figueras
Felip

Firmado digitalmente por Joan Figueras Felip
Fecha: 2022.12.22 09:00:41 +01'00'

Director

EMILIO
RAMOS
RUBIO -
DNI
38060712J

Firmado digitalmente por EMILIO RAMOS RUBIO - DNI 38060712J
Fecha: 2022.12.22 11:45:55 +01'00'

Doctoranda

MARGARIDA
CASELLAS
ROBERT -
DNI
40330363R

Firmado digitalmente por MARGARIDA CASELLAS ROBERT - DNI 40330363R
Fecha: 2022.12.21 23:30:35 +01'00'

Agraïments

Al Dr. Joan Figueres i al Dr. Emilio Ramos, pels comentaris de qualitat que han fet
avançar aquesta tesi.

A tots els membres passats i presents de la F, per fantàstics.

Als meus pares, per ser la meva plataforma de llançament i de suport logístic i pel seu
amor incondicional.

I a l'Arnau, per recordar-me com n'és d'important de tancar les portes dels armaris i
quines son realment les coses capitals de la vida.

Índex de continguts

Certificats.....	2
Autorització de la presentació de la tesi.....	2
Declaració d'autoria de la tesi	3
Declaració de la persona doctorand i les persones que dirigeixen de l'originalitat i bones pràctiques de la tesi	4
Agraïments.....	5
Índex de figures	9
Acrònims.....	10
Enumeració d'articles que componen la tesi.....	11
Introducció.....	13
Epidemiologia de l'hepatocarcinoma	14
Factors de risc de l'hepatocarcinoma	15
Prevenició de l'hepatocarcinoma	17
Carcinogènesis	18
Cribratge de l'hepatocarcinoma	20
Pacient cirròtic	21
Pacient no cirròtic	22
Hepatitis vírica tractada	23
Diagnosi de l'hepatocarcinoma	23
Tècniques d'imatge	23
Estudi histològic	28
Estadificació i estratègies terapèutiques	29
BCLC 0: Estadi molt inicial	30
BCLC A: Estadi inicial	31

BCLC B: Estadi intermedi	31
BCLC C: Estadi avançat	32
BCLC D: Estadi terminal	32
Hipertensió portal	35
Resistència intrahepàtica	35
Circulació col·lateral	36
Circulació hiperdinàmica	36
Diagnosi de la hipertensió portal	37
Cirurgia de l'hepatocarcinoma.....	39
Funcionalitat hepàtica.....	40
Resecabilitat tècnica.....	42
Hipertensió portal	45
Comorbiditats associades	46
Resecció o ablació?	47
Trasplantament hepàtic.....	48
Factors de risc de recidiva de l'hepatocarcinoma	50
Hipòtesis	52
Objectius.....	55
Material i mètodes i resultats.....	57
Article 1:.....	58
Liver resection for hepatocellular carcinoma in patients with clinically significant portal hypertension	
Article 2	68
Laparoscopic Liver Resection for Hepatocellular Carcinoma in Child–Pugh A Patients With and Without Portal Hypertension: A Multicenter study	
Article 3	82

Impact on Oncological Outcomes and Intent-to-Treat Survival of Resection Margin
for Transplantable Hepatocellular Carcinoma in All-Comers and in Patients with
Cirrhosis: A Multicenter Study

Discussió	97
Conclusions.....	110
Bibliografia.....	112

Índex de figures

Figura 1: Taxa d'incidència estandarditzada per edat estimada per al 2020, per tumors de fetge en ambdós sexes i per totes les edats (6)	14
Figura 2: Indicacions pel cribratge de l'HCC segons les diferents societats científiques. Adaptat de: Ahn i cols. (38).	20
Figura 3: Mètodes de cribratge recomanats. Adaptat de: Ahn i cols. (38).	21
Figura 4: Algoritme de seguiment de l'HCC en el fetge cirròtic. Adaptat de: European Association for the Study of the Liver (2).	25
Figura 5: Resum LI-RADS (Liver imaging reporting data) 2018 (49).	27
Figura 6: Classificació TNM per l'HCC. Adaptat de: Brierley J i cols. (54).	29
Figura 7: Algoritme d'estadificació i tractament del BCLC (55).	33
Figura 8: Fisiopatologia de la hipertensió portal. Adaptat de: Gracia-Sancho J i cols. (66).	37
Figura 9: Mesura de l'HVPG. A: venograma abans de mesurar pressió hepàtica lliure. B: Venograma després d'inflar el baló per mesurar pressió hepàtica enclavada. L'HVPG és la diferència entre el pressió hepàtica enclavada i la pressió hepàtica lliure. Adaptat de: Suk Kt i cols. (73).	38
Figura 10: Valoració global per indicar cirurgia per un HCC, producció pròpia.	39
Figura 11: Indicacions actuals per a la cirurgia de l'HCC segons les guies clíniques. Adaptat de Allaire M i cols. (80)	41
Figura 12: Algoritme diagnòstic d'extensió de l'hepatectomia en funció del valor d'extracció d'IGC. Adaptat de Imamura H i cols. (86).	42
Figura 13: Avaluació multi-paramètrica del risc de descompensació hepàtica en el postoperatori d'un HCC en un pacient cirròtic. Adaptat de Citterio D i cols. (116).	46
Figura 14: Criteris extensos utilitzats pel trasplantament hepàtic, adaptat de Pavel MC i cols. (144).	49
Figura 15: Esquema de maneig de l'OCATT, producció pròpia.	50

Acrònims

AASLD: *American Association for the Study of the Liver Diseases*

AFP: Alfa-fetoproteïna

AGA: *American Gastroenterological Association*

ALBI: Albúmina - Bilirubina

APASL: *Asian Pacific Association for the Study of the Liver*

BCLC: *Barcelona-Clínic Liver Cancer*

CEUS: *Contrast enhanced ultrasonography*; ecografia amb contrast

CSPH: *Clinical significant portal hypertension*; hipertensió portal clínicament significativa

EASL: *European Association for the Study of the Liver*

HCC: Hepatocarcinoma

HKLC: *Hong-Kong Liver Cancer*

HVPG: *Hepatic venous pressure gradient*; gradient de pressió venosa hepàtica

ICG: *Indocyanine green*; verd d'indocianina

Li-RADS: *Liver imaging reporting data*

MELD: *Model for end stage liver disease*; model per estadis finals de malaltia hepàtica

NAFLD: *Non alcoholic fatty liver disease*; esteatosi hepàtica no alcohòlica

PET: Tomografia per emissió de positrons

TO: *Textbook outcomes*; resultats de llibre de text

RMN: Ressonància magnètica nuclear

TACE: *Transarterial chemoembolisation*; quimioembolització transarterial

TARE: *Transarterial radioembolization*; radioembolització transarterial

TC: Tomografia computeritzada

VEGF: *Vascular endothelial growth factor*; Factor estimulator del creixement vascular

VHB: Virus hepatitis B

VHC: Virus hepatitis C

Enumeració d'articles que componen la tesi

Tesi en format de compendi d'articles. La tesi consta de 3 objectius i 3 articles:

ARTICLE 1

Azoulay D, Ramos E, **Casellas-Robert M**, Salloum C, Lladó L, Nadler R, Busquets J, Caula-Freixa C, Mils K, Lopez-Ben S, Figueras J, Lim C. Liver resection for hepatocellular carcinoma in patients with clinically significant portal hypertension. JHEP Rep. 2021;3(1):100190. Disponible a: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhepr.2020.100190>

Factor d'impacte SJR (2021): 2.84; Quartil: 1r, Àrea de coneixement: Medicina, gastroenterologia, hepatologia, immunologia i al·lèrgologia, medicina interna.

Objectiu: Avaluar els resultats de morbimortalitat a 90 dies dels pacients amb hipertensió portal clínicament significativa, definida com un gradient hepàtic venós ≥ 10 mmHg, després d'una resecció hepàtica per un hepatocarcinoma (HCC).

ARTICLE 2

Casellas-Robert M, Lim C, Lopez-Ben S, Lladó L, Salloum C, Codina-Font J, Comas-Cufí M, Ramos E, Figueras J, Azoulay D. Laparoscopic liver resection for hepatocellular carcinoma in child-Pugh A patients with and without portal hypertension: A multicentre study. World J Surg. 2020;44(11):3915–22. Disponible a: <http://dx.doi.org/10.1007/s00268-020-05687-9>

Factor d'impacte (SJR 2020): 1,115; Quartil: 1r; Àrea de coneixement: Medicina, cirurgia.

Objectiu: Comparar els resultats a curt termini després d'una hepatectomia laparoscòpica per un HCC en pacients amb i sense hipertensió portal clínicament significativa, definida com un gradient hepàtic venós ≥ 10 mmHg.

Lim C, Goumard C, **Casellas-Robert M**, Lopez-Ben S, Lladó L, Busquets J, Salloum C, Albiol-Quer MT, Castro-Gutiérrez E, Rosmorduc O, Feray C, Ramos E, Figueras J, Scatton O, Azoulay D. Impact on oncological outcomes and intent-to-treat survival of resection margin for transplantable hepatocellular carcinoma in all-comers and in patients with cirrhosis: A multicenter study. *World J Surg.* 2020;44(6):1966–74. Disponible a: <http://dx.doi.org/10.1007/s00268-020-05424-2>

Factor d'impacte (SJR 2020): 1,115; Quartil: 1r; Àrea de coneixement: Medicina, cirurgia.

Objectiu: Investigar en pacients afectats per un HCC i candidats a un trasplantament hepàtic si uns marges quirúrgics propers, < 10 mm després d'una resecció hepàtica inicial, impacten en la incidència, el temps d'aparició i la trasplantabilitat de la recidiva tumoral.

Introducció

Introducció

EPIDEMIOLOGIA DE L'HEPATOCARCINOMA

L'hepatocarcinoma (HCC) és un dels càncers més freqüents i una de les principals causes de mort per càncer a nivell mundial representat una càrrega important per a la salut pública. Actualment, amb una incidència de 9,3 per cada 100.000 habitants, el càncer de fetge és el sisè tipus de càncer més comú i la tercera causa de mort per càncer (1) (Figura 1). El 90% dels tumors hepàtics primaris son HCCs (2). L'HCC destaca per una distribució geogràfica molt marcada amb predomini a l'Àsia oriental i l'Àfrica subsahariana, que son l'origen d'aproximadament el 85% dels casos (1), coincidint amb les zones amb major prevalença dels principals factors de risc (3). Des dels anys 90, la seva incidència ha augmentat un 75% mundialment (4), i només s'ha detectat certa tendència a la disminució en àrees on prèviament la seva incidència era especialment elevada, com Japó, Corea i Xina (5). L'HCC afecta més freqüentment el sexe masculí amb una relació 2-2,5:1 i la seva incidència augmenta en funció de l'edat, arribant al seu màxim al voltant dels 70 anys (2).

A Europa, s'estima que durant l'any 2020 es van diagnosticar 87.630 nous casos i va ser la causa de mort de 78.415 persones. S'espera que en els propers 20 anys aquestes augmentin a raó d'un 25% la incidència i un 29% la mortalitat (6).

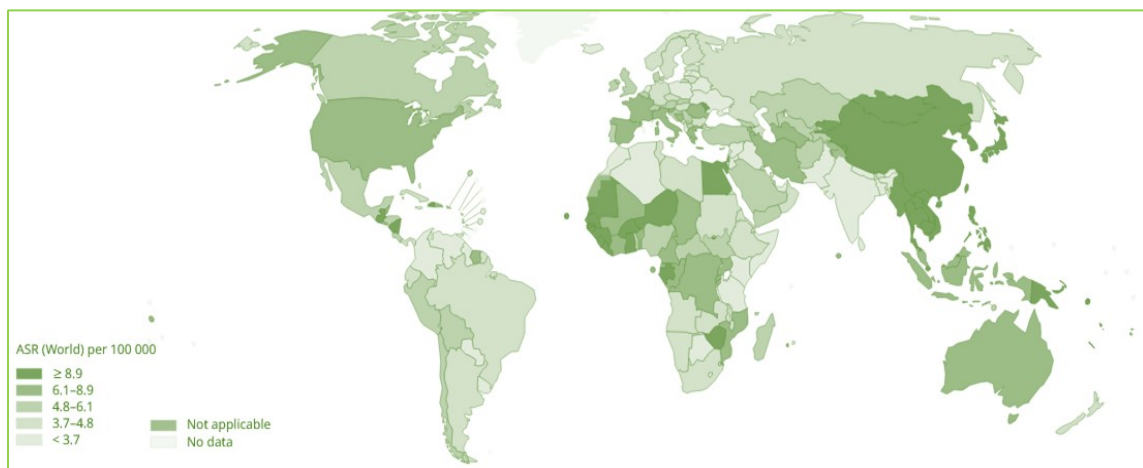


Figura 1: Taxa d'incidència estandarditzada per edat estimada per al 2020, per tumors de fetge en ambdós sexes i per totes les edats (6)

FACTORS DE RISC DE L'HEPATOCARCINOMA

L'HCC és un tumor que majoritàriament apareix sobre un fetge malalt. La prevalença de cirrosi en els pacients afectats per un HCC és del 85-95% i la incidència d'HCC sobre un fetge cirròtic és d'un 2% - 4% anual (7). De fet, hi ha una correlació entre la gravetat de la cirrosi i l'aparició d'un HCC (2). Aquesta cirrosi pot ser causada per una hepatitis crònica d'origen viral, pel consum abusiu d'alcohol, per alteracions metabòliques adquirides com l'esteatosi hepàtica no alcohòlica o per alteracions genètiques com l'hemocromatosi o el dèficit d'alfa-1-antitripsina. Tot i que les diferents etiologies de la cirrosi poden portar a desenvolupar un HCC, el risc és major si es troba relacionada amb una hepatitis viral crònica (2), així doncs globalment, el 54% dels casos d'HCC es troben associats a una infecció pel virus hepatitis B (VHB) i el 31% a la infecció per virus hepatitis C (VHC) (4).

La prevalença dels factors de risc per desenvolupar un HCC varia entre les diferents zones del món. A l'Àsia oriental i l'Àfrica subsahariana, el principal factor de risc és la infecció crònica pel VHB (8). Una alta càrrega viral, seropositivitat per l'antigen e, el genotip C, la coinfecció pel virus de l'hepatitis delta o el contacte a través de la dieta amb l'aflatoxina B1 serien factors predictors pel desenvolupament d'un HCC (2). El VHB presenta a més la capacitat d'integrar-se en el genoma de l'hoste i activar senyals oncogèniques que permeten desenvolupar un HCC sense requerir de la presència de cirrosi (8,9). A Europa, amb major prevalença a les regions del sud, als Estats Units i al Japó, la infecció pel VHC és el principal factor de risc, conjuntament amb l'abús d'alcohol. L'increment actual de casos a nivell europeu és degut a les infeccions pel VHC en la població que durant els anys 1960-1980 tenia entre 20-30 anys, pel mal ús de xeringues i pel fet de realitzar transfusions contaminades pel virus (5). Actualment però, en els països occidentals, les campanyes de vacunació pel VHB, el control de la incidència de la infecció pel VHC i la introducció del tractament antiviral estan provocant un canvi en el pes relatiu d'aquests factors com a origen etiològic de l'HCC (3).

L'esteatosi hepàtica no alcohòlica (*Non-alcoholic fatty liver disease*, NAFLD), s'ha convertit en l'etiologia més emergent de l'HCC (10), fins al punt que la NAFLD és actualment l'hepatopatia crònica més prevalent, afectant una quarta part de la població mundial (10). La incidència d'HCC en els pacients amb NAFLD és d'entre el 0,25% i el

7,6% (11). El 51% dels pacients amb NAFLD presenten obesitat, el 23% diabetis i el 43% síndrome metabòlica, que també són factors independents de risc de desenvolupar un HCC (12). A més a més, pacients amb NAFLD poden desenvolupar un HCC sense presentar cirrosi associada, el que suggereix una via carcinògena diferent (12,13). Els HCCs que s'originen secundàriament a la NAFLD presenten un pitjor pronòstic que els d'altres etiologies (14).

L'abús d'alcohol també és un dels factors de risc en augment, principalment a la zona del nord i el centre d'Europa (15). S'estima que l'alcohol participa en el desenvolupament del 30% dels HCCs i que aquesta incidència s'incrementarà per l'augment en el consum d'alcohol que s'està produint en els països en desenvolupament (16). El consum d'alcohol, amb major risc a major dosis, pot actuar conjuntament amb les hepatitis virals i l'esteatosi hepàtica no alcohòlica i accelerar la carcinogènesis. L'hepatopatia alcohòlica és més freqüent en els homes, tot i que el risc relatiu de desenvolupar un HCC associat a aquesta hepatopatia és més elevat en les dones (17). L'abstinència alcohòlica redueix un 6-7% el risc anual de desenvolupar un HCC, necessitant anys per aconseguir igualar-se en risc a la població general (13).

S'han descrit diversos cofactors associats a l'HCC. El contacte a través de la dieta amb l'aflatoxina B1 en els pacients infectats pel VHB és un factor de risc per a l'HCC (2). El millor control de la contaminació alimentària pels fongs productors d'aquesta toxina ha fet que els casos d'HCC secundaris a aquesta exposició es limitin actualment a regions petites de la Xina (2,5). El tabac, més enllà de la relació epidemiològica entre fumar i el consum d'alcohol, ha demostrat ser també un important cofactor en el desenvolupament de l'HCC, arribant a relacionar-se en gairebé la meitat dels casos d'HCC en cohorts europees (18). Finalment, la coinfecció pel VIH i el VHB o VHC s'associa a un risc incrementat de desenvolupar un HCC i a una més ràpida progressió de la malaltia (19).

Altres factors de risc pel desenvolupament d'un HCC són la hemocromatosi, on fins el 45% dels pacients en estadi III de la malaltia presenten un HCC, la porfíria hepàtica aguda, la porfíria cutània tardana i el dèficit d'alfa-1-antitripsina. Fins a un 4,2% dels adenomes hepàtics poden degenerar a un HCC (20).

S'ha descrit en diverses ocasions el consum de cafè com a factor protector de l'HCC, reduint el risc de presentar-ne fins a un 35%, tot i que els mecanismes pels quals es produiria aquest efecte no es coneixen (21).

PREVENCIÓ DE L'HEPATOCARCINOMA

L'HCC es desenvolupa majoritàriament associat a la malaltia hepàtica crònica, per la qual cosa és fonamental la prevenció d'aquesta hepatopatia (3). En la prevenció de l'HCC podem parlar de tres situacions diferenciades, la prevenció primària, que consisteix en evitar els factors predisposants a desenvolupar un HCC, la prevenció secundària, un cop ja s'ha estat exposat a aquests factors amb l'objectiu de quimioprevenir-lo i detectar-lo precoçment i la prevenció terciària, prevenir la recidiva d'un HCC tractat amb intenció curativa i prevenir l'aparició d'altres HCCs en la resta del fetge cirròtic.

En el cas de l'hepatopatia d'origen viral, la prevenció primària consisteix primerament en evitar el contacte amb sang contaminada. En l'hepatitis B, altres mesures de prevenció són la vacunació universal i la prevenció de la transmissió vertical en el període neonatal (22). En canvi, en l'hepatitis C no es disposa de cap vacuna actualment i s'estima que el 50% de la població infectada pel VHC no es troba diagnosticada, dificultant en gran manera la prevenció de la transmissió (9).

Altres mètodes de prevenció primària consisteixen en la promoció d'uns hàbits de vida saludable, que comportin una reducció del consum d'alcohol, abandonar l'hàbit tabàquic i la prevenció de la síndrome metabòlica poden ajudar a disminuir el risc de presentar un HCC (23,24). Es recomana el consum de cafè en pacients amb hepatopatia crònica ja que diversos estudis han demostrat que es tracta d'un factor protector pel desenvolupament d'un HCC (2). També l'activitat física s'associa a un menor risc d'HCC (12,24).

Com a prevenció secundària, en el cas d'una infecció crònica pel VHB, tractaments amb interferó disminueixen la progressió a cirrosi i el desenvolupament de l'HCC. Aquests resultats també s'han donat amb els tractaments amb anàlegs de nucleòsids. Ara bé, tot i que s'aconsegueixi una bona resposta als tractaments antivirals, en cas que ja s'hagi desenvolupat una cirrosi el risc de desenvolupar un HCC persisteix, pel que es recomana

continuar amb el seguiment (25,26). El tractament amb anàlegs de nucleòsids s'associa a una menor supervivència lliure de malaltia en pacient tractats amb intenció curativa d'un HCC (12). El tractament de la infecció crònica pel VHC basat en l'interferó s'ha demostrat eficaç, quan s'aconsegueix una resposta viral mantinguda, per la prevenció de l'HCC. En aquests moments no està clara la relació entre el tractament amb antivirals d'acció directa i la incidència i la taxa de recidiva de l'HCC però podria ser similar a l'obtinguda amb el tractament amb interferó (27). Hi ha dades que mostren una elevada recidiva d'HCC en pacients infectats pel VHC en tractament amb antivirals d'acció directa, per la qual cosa es recomana un seguiment estret i considerar els riscos i beneficis acuradament abans d'indicar aquests fàrmacs en aquest grup de pacients (28,29). Altres factors com presentar fibrosis, una edat avançada, diabetis o una inflamació hepàtica persistent poden ser els causants de l'aparició d'un HCC tot i la resposta viral sostinguda del VHC, pel que es recomana continuar amb el seguiment (12). Per acabar, en pacients que ja presenten una dany hepàtic establert, el tractament amb metformina en pacients diabètics o el tractament amb propranolol, estatines o aspirina a baixa dosis podrien disminuir la incidència d'HCC. Lamentablement, encara falta més evidència científica per a fer una recomanació del seu ús amb aquest objectiu (2,12,30).

CARCINOGÈNESIS

La cirrosi i l'hepatocarcinogènesi són processos paral·lels que apareixen com a resposta a una inflamació crònica del fetge. Aquesta inflamació, amb l'alliberació d'espècies reactives de l'oxigen i derivats de l'òxid nítric, provoca cicles repetits de dany i mort cel·lular i posterior regeneració amb la conseqüent aparició de senyalització cel·lular anormal, alteracions epigenètiques i mutacions que es van incorporant a les noves generacions d'hepatòcits fins a arribar a una fase neoplàsica on les cèl·lules tenen la capacitat de créixer autònomament. En aquest procés es produeix la inactivació de gens supressors del tumor com el p53 i l'Rb, l'activació de la Wnt/ β -catenina i de les vies de senyalització de la proliferació cel·lular EGFR (31). A més, s'ha de tenir en compte que la cirrosi s'associa a la immunosupressió. S'ha de destacar que aquests canvis preneoplàsics tenen lloc anys abans de que la cirrosi estigui establerta.

Des d'un punt de vista histològic, es desconeix si la majoria dels HCCs es desenvolupen a través de múltiples etapes, progressant des de nòduls de regeneració a nòduls amb displàsia de baix grau, que evolucionen a displàsia d'alt grau, posteriorment a HCC precoç (*early*) i finalment a HCC en estadi avançat (*progressed*), o si apareixen com a HCCs obertament malignes sense passar per les etapes histològiques intermèdies. Això és degut a que no és habitual detectar lesions precursoras al revisar retrospectivament les proves d'imatges en pacients que presenten un HCC (32).

En el cas dels HCCs que es desenvolupen de manera progressiva, l'alteració patofisiològica característica consisteix en el creixement d'un nòdul que comporta una reducció progressiva de les tríades portals per invasió de teixit estromal. Quan el nòdul ja presenta una displàsia d'alt grau, s'inicia el procés de neoangiogènesi estimulat pel factor estimulador del creixement vascular (*Vascular endothelial growth factor, VEGF*) (33). Inicialment, en els nòduls amb displàsia d'alt grau i en l'HCC precoç hi ha una reducció del flux arterial que després es troba augmentat en la fase d'HCC progressat. En el moment en que la lesió evoluciona a HCC infiltrant, el flux arterial torna a disminuir (34). En el 95% dels casos, durant el procés carcinogènic hi ha una reducció progressiva de l'expressió dels polipèptids transportadors d'anions orgànics (*organic anion transporting polypeptide, OATP*). Degut al creixement del nòdul, es produeix una compressió del parènquima hepàtic subjacent que s'evidencia en forma de càpsula en els HCCs progressats; aquesta càpsula és envaïda en el cas dels HCCs infiltrants (32). Hi ha una tendència a acumular ferro i greix en les fases inicials de la carcinogènesi, nòduls displàstics, seguida d'una resistència al ferro i una pèrdua de contingut gras en la fase d'HCC precoç i HCC progressat (35,36). A mesura que el procés carcinogènic avança, les cèl·lules es fan cada cop més petites (32).

La infecció pel VHB per si mateixa pot induir hepatocarcinogènesi directament integrant-se en el genoma de l'hoste i provocant microsupresions i mutacions genètiques i, l'expressió de certes proteïnes virals poden activar la transcripció dels gens de proliferació cel·lular (31). L'aflatoxina-B1 també té un efecte mutacional específic, inactivant el gen supressor de tumors p53.

CRIBRATGE DE L'HEPATOCARCINOMA

Gràcies a que l'HCC es desenvolupa en una població específica, que es disposa d'un test pel diagnòstic precoç amb una baixa morbiditat i una elevada precisió i que en cas de diagnosticar-se hi ha estratègies terapèutiques efectives, s'ha considerat que els pacients amb risc de desenvolupar un HCC es poden beneficiar d'un programa de diagnòstic precoç (37). La decisió d'incloure un pacient a un programa de cribatge depèn del risc que presenta de desenvolupar un HCC, de la seva esperança de vida i de si el seguiment necessari serà cost-efectiu (8). Es recomana fer un seguiment quan el risc anual de presentar un HCC és superior a l'1,5% en pacients amb cirrosi i del 0,2% en pacients amb factors de risc i sense un fetge cirròtic (37). En funció d'aquests criteris, les diferents guies clíniques fan les seves recomanacions (Figura 2).

AASLD	EASL	APASL
<ol style="list-style-type: none"> Tots els adults amb cirrosi, exceptuant pacients Child-Pugh C no tributaris de trasplantament hepàtic Pacients amb VHB i elevat risc: <ul style="list-style-type: none"> Homes asiàtics > 40 anys Dones asiàtiques > 50 anys Origen africà Història familiar d'HCC 	<ol style="list-style-type: none"> Pacients cirròtics Child-Pugh A i B Pacients cirròtics Child-Pugh C esperant un trasplantament hepàtic Pacients no cirròtics amb VHB amb risc intermedi o alt d'HCC segons la puntuació PAGE-B* per persones d'origen caucàsic Pacients no cirròtics F3 en funció d'una estimació de risc individualitzada 	<ol style="list-style-type: none"> Tots els adults amb cirrosi, exceptuant pacients Child-Pugh C no tributaris de trasplantament hepàtic Pacients amb VHB i elevat risc: <ul style="list-style-type: none"> Homes asiàtics > 40 anys Dones asiàtiques > 50 anys Origen africà > 20 anys Història familiar d'HCC
<p>AGA: Afegeix a les anteriors recomanacions els pacients amb NAFLD en el que es demostra una fibrosi hepàtica avançada o cirrosi utilitzant mètodes no invasius.</p>		
<p>AASLD: <i>American Association for the Study of the Liver Diseases</i>; APASL: <i>Asian Pacific Association for the Study of the Liver</i>; EASL: <i>European Association for the Study of the Liver</i>. AGA: <i>American Gastroenterological Association</i>; HCC: <i>Hepatocellular carcinoma</i>, hepatocarcinoma; * puntuació PAGE-B (plaquetes, edat, sexe, hepatitis B)</p>		

Figura 2: Indicacions pel cribatge de l'HCC segons les diferents societats científiques. Adaptat de: Ahn i cols. (38).

El mètode d'elecció pel cribatge de l'HCC és l'ecografia abdominal cada 6 mesos en la població de risc (2,7,8,39). L'ecografia és un mètode no invasiu, ben tolerat, relativament econòmic i que, en mans d'un radiòleg experimentat, presenta una sensibilitat d'entre el 60-80% i una especificitat del 90% (2,8). A més a més, ofereix l'opció de monitoritzar altres patologies associades a la cirrosi com l'ascites, la hipertensió portal o la trombosi portal (2). L'ecografia amb contrast no es recomana en el context de cribatge ja que no ha demostrat augmentar el nombre de diagnòstics (40). Tampoc s'aconsella el seguiment en aquest context per tomografia computeritzada (TC) pel risc de la radiació i l'elevat cost, ni la ressonància magnètica nuclear (RMN), per no

ser cost-efectiva (2,7,8). Cal destacar que aquestes dos proves presenten una elevada taxa de falsos positius per troballes no específiques (37). Tot i que l'alfa-fetoproteïna (AFP) és el millor biomarcador únic de l'HCC (3), actualment no hi ha evidència de que la determinació analítica de l'AFP afegeixi un benefici en el context de cribratge degut a una baixa sensibilitat (7,41). Per aquest motiu, algunes guies clíniques ho desaconsellen donat que s'associa a un gran nombre de falsos positius, incrementant els costos totals (Figura 3) (2). L'interval recomanat de 6 mesos s'ha agafat en funció del temps que tarda a doblar-se la mida d'aquest tumor (2,7,8).

AASLD	EASL	APASL
<ol style="list-style-type: none"> 1. Control cada 6 mesos amb ecografia abdominal +/- AFP 2. TC /RMN poden ser utilitzats en pacients seleccionats en qui s'espera que l'ecografia abdominal sigui inadequada o a qui s'hagi intentat una ecografia i hagi sigut inadequada 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Control cada 6 mesos amb ecografia abdominal 2. AFP no recomanada, sobretot en pacients amb inflamació hepàtica activa 3. TC/RMN es poden utilitzar en el context de llista d'espera per a trasplantament 4. TC/RMN es poden utilitzar en pacients a qui l'ecografia abdominal sigui inadequada però el seu risc i el cost fan que un seguiment a llarg termini sigui molt discutible 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Control cada 6 mesos amb ecografia abdominal +/- AFP 2. El punt de tall per AFP ha de ser $\geq 200\text{ng/mL}$ quan s'utilitza en combinació amb l'ecografia 3. El punt de tall per AFP pot ser més baix en casos d'hepatitis virals suprimides o erradicades
<p>AASLD: American Association for the Study of the Liver Diseases; APASL: Asian Pacific Association for the Study of the Liver; EASL: European Association for the Study of the Liver, AFP: Alfa-fetoproteïna; TC: tomografia computeritzada; RMN: ressonància magnètica nuclear.</p>		

Figura 3: Mètodes de cribratge recomanats. Adaptat de: Ahn i cols. (38).

Aquest programa de cribratge permet la detecció d'HCCs en estadis més inicials i obre la porta a majors tractaments curatius, oferint una millor supervivència global en els pacients amb cirrosi hepàtica (42). Tot i aquestes recomanacions, la realitat en els països occidentals és que menys del 30% dels HCCs es diagnostiquen en programes de detecció precoç, el 33% dels pacients en els que s'indica un seguiment es perden i els intervals de seguiment son normalment més llargs de 6 mesos.

Pacient cirròtic

Està indicat el seguiment per al diagnòstic precoç de l'HCC en tots els pacients cirròtics independentment de l'etiologia de la malaltia hepàtica (2,7,8,39). Com major és el dany en el parènquima hepàtic més possibilitats hi ha de desenvolupar un HCC. Ara bé, en estadis de cirrosi avançats les possibilitats de rebre un tractament radical disminueixen

i, en aquests casos, deixa de ser cost-efectiu intentar fer un diagnòstic precoç, amb la única excepció de que es trobin en llista d'espera per a rebre un trasplantament hepàtic (43). L'edat no és un factor a considerar per a limitar el diagnòstic precoç de l'HCC sinó l'esperança de vida (2).

Pacient no cirròtic

Els pacients amb una infecció crònica pel VHB poden desenvolupar un HCC sense cirrosi associada (8,12). Presenten un risc major els homes, de països asiàtics i africans i amb una alta taxa de replicació del virus. El fet que no presentin cirrosi fa que siguin més freqüentment tributaris a un tractament quirúrgic (2). En aquests casos es recomana fer un seguiment ecogràfic, tot i que no hi ha clares recomanacions en les guies clíniques sobre quina ha de ser la freqüència d'aquest. En pacients amb una infecció crònica per VHC i fibrosi avançada també es recomana fer un seguiment periòdic, ja que hi ha el perill de que la cirrosi estigui infradiagnosticada (2,8). L'elastrografia hepàtica pot ajudar a estratificar el risc de desenvolupar un HCC en pacients amb infecció crònica pel VHB o VHC (44,45).

L'HCC en pacients amb NAFLD pot aparèixer sense cirrosi concomitant fins en el 50% dels casos. Actualment, el seguiment generalitzat d'aquests pacients no es recomana perquè no és cost-efectiu per l'elevada prevalença de NAFLD en les societats occidentals. A més a més, l'obesitat que sol acompanyar la NAFLD no fa favorable el seguiment per ecografia i s'hauria de realitzar amb proves més costoses com la TC o la RMN (46). En aquests pacients també s'ha de tenir en compte que presenten un elevat risc de morir per altres causes, com la diabetis i la malaltia cardiovascular isquèmica, fet que encara limita més la utilitat d'un programa de cribratge (3). Tot i això, l'associació americana de gastroenterologia (AGA, *American Gastroenterological Association*) recomana que, els pacients amb NAFLD en els que s'hagi demostrat per mètodes no invasius una fibrosi hepàtica avançada o cirrosi, es considerin per a un programa de cribratge especificant si l'ecografia ha estat o no adequada (24).

En els pacients que presenten altres factors de risc per desenvolupar un HCC, com ara l'abús d'alcohol o alteracions genètiques predisposants, l'aparició d'un HCC es

correlaciona amb la presència de cirrosi en la gran majoria dels casos, per tant, no està indicat el seguiment en la seva absència (8).

Hepatitis vírica tractada

Respecte els pacients que presenten una bona resposta als tractaments antivirals, resposta viral mantinguda en el cas del VHC i seroconversió de l'antigen e o supressió sostinguda de l'ADN en el del VHB, el risc de desenvolupar un HCC disminueix, però no desapareix. A aquests pacients se'ls hi ha d'oferir el mateix tipus de seguiment que en un pacient de les mateixes característiques que no hagués rebut el tractament (2,8).

DIAGNOSI DE L'HEPATOCARCINOMA

Tècniques d'imatge

Els objectius en el diagnòstic de l'HCC son confirmar la sospita, definir la càrrega tumoral, orientar-ne el tractament i ajudar a prioritzar el pacient en la llista d'espera de trasplantament hepàtic en cas de que aquest es trobi indicat (7).

L'HCC presenta la peculiaritat de que si es sospita en el context d'una cirrosi hepàtica no és necessària la confirmació histològica pel seu diagnòstic i aquest es pot aconseguir per criteris no invasius. Això és així ja que, en nòduls majors d'1 cm que presenten un comportament radiològic típic, les probabilitats pre-test de que un nòdul hepàtic en un pacient cirròtic sigui un HCC son tan elevades i les probabilitats pre-test de que sigui un altre tipus de tumor son tan baixes, que permeten assumir amb confiança que aquesta lesió és un HCC (2,7,8,37).

Des de les fases inicials del desenvolupament de l'HCC es produeix un procés de neoangiogènesi pel que l'HCC presenta una vascularització arterial augmentada respecte al parènquima hepàtic que l'envolta. D'altra banda, l'HCC presenta un flux portal disminuït en comparació amb la resta del parènquima (37). Aquests fets es tradueixen en unes troballes característiques en les proves d'imatge amb contrast: un reforç en fase arterial (brillantor respecte el parènquima circumdant) seguit d'un rentat en les fases portals o tardanes (disminució temporal de la brillantor respecte el

parènquima circumdant) (2,7,8,37). Aquest rentat en fase tardana crea un anell reforçat al voltant del tumor que fa l'efecte d'una càpsula i constitueix també una observació amb alta especificitat pel diagnòstic d'un HCC (47).

Quan es detecta un nòdul de més d'1 cm de diàmetre en una ecografia en un pacient en risc de desenvolupar un HCC s'ha de continuar l'estudi amb una TC multifàsica o una RMN amb contrast (Figura 4) (2,7,8,37). La TC multifàsica i la RMN amb contrast extracel·lular caracteritzen el comportament del flux sanguini de la lesió, essent la imatge típica una captació de contrast intensa a la fase arterial, seguit d'un rentat del contrast en les fases portals o tardanes. La RMN amb contrast intracel·lular, àcid gadoxètic, també reflecteix la funció hepatocel·lular. En aquest cas, la imatge típica consisteix en un realçament arterial seguit per un rentat del contrast en la fase portal (2,7,37). A la RMN amb àcid gadoxètic, una hipointensitat durant la fase hepatobiliar es considera una troballa auxiliar d'HCC (37). Entre les proves d'imatge multifàsiques no hi ha consens de quina és la millor exploració. En diversos estudis observacionals s'ha vist que la RMN amb contrast presenta globalment una major sensibilitat que la TC multifàsica i una similar especificitat (7). Tot i aquesta tendència, la diferència no és suficient per a recomanar la RMN amb contrast sobre la TC multifàsica (2,7), i fins i tot l'AASLD (*American Association for the Study of the Liver Diseases*) recomana no utilitzar la RMN amb contrast en centres sense experiència amb la tècnica, donada la complexitat d'aquesta (7). La combinació de troballes específiques en les dos proves, TC multifàsica i RMN amb contrast per lesions d'entre 1 i 2 cm, aconsegueix una especificitat i un valor predictiu positiu al voltant del 100% amb una sensibilitat del 71% (8).

És poc habitual diagnosticar com a HCC els nòduls menors d'1 cm ja que, amb les tècniques d'imatge actuals, és difícil arribar a un diagnòstic precís (8). La RMN amb àcid gadoxètic presenta una major sensibilitat per a la localització d'aquestes lesions però falta informació sobre la seva especificitat (37). No hi ha evidència de que tractar tan precoçment un HCC aporti millors resultats oncològics. Davant del risc de sobrediagnosi i de que es duguin a terme mesures perjudicials pel pacient, es recomana que en cas de localitzar un nòdul menor d'1 cm en un pacient amb elevat risc de desenvolupar un HCC s'augmenti la freqüència dels controls cada 3 (8), o 4 mesos (2), durant 1 any. En cas de que la lesió no presenti canvis en aquest temps, es pot tornar al seguiment habitual cada

6 mesos (2,7,8).

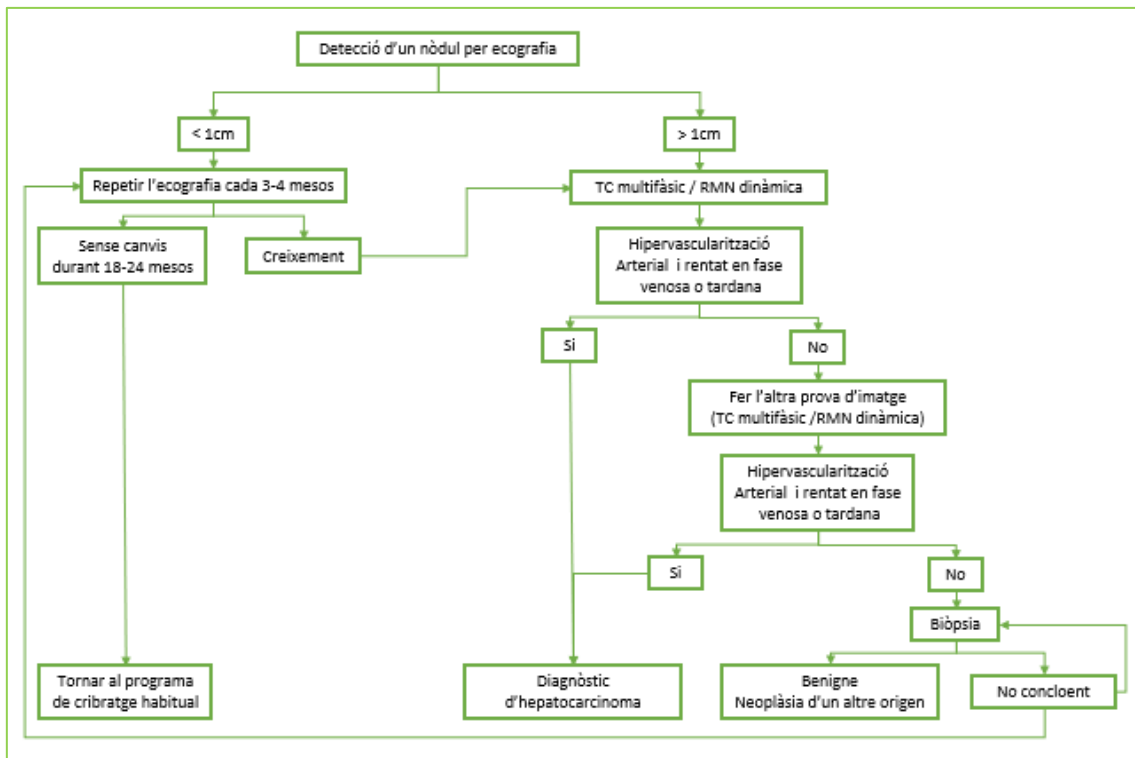


Figura 4: Algorisme de seguiment de l'HCC en el fetge cirròtic. Adaptat de: European Association for the Study of the Liver (2).

La seqüència de RMN *diffusion weighted imaging* (DWI), seqüència estàndard de la RMN, millora la detecció de lesions menors d'1 cm. La imatge típica consisteix en una lleu o moderada hiperintensitat en comparació amb la resta del parènquima hepàtic. La informació que aporta aquesta seqüència es troba limitada en cas de que hi hagi una alteració de la funció hepàtica o si el tumor és ben diferenciat. Podria ser útil en cas de que es trobi contraindicada la injecció de contrast (37).

S'ha proposat l'ecografia amb contrast (*Contrast enhanced ultrasonography*, CEUS) com a mètode diagnòstic de l'HCC per la seva capacitat de detectar lesions hipervasculares. Però el fet de que en estadis inicials fins el 15% dels HCCs siguin hipovasculares i que igualment sigui necessari fer una TC o RMN per a caracteritzar la lesió i completar l'estadificació, fa que la tècnica no es trobi recomanada en aquest context actualment (2,8,37). A més, el patró vascular del colangiocarcinoma intrahepàtic és similar al de l'HCC per CEUS i pot portar a confusió diagnòstica (2,37). Per minimitzar aquest risc, s'ha redefinit el comportament típic de l'HCC per CEUS: un realçament en fase arterial seguit per un rentat tardà, més de 60 segons, de moderada intensitat (2). Amb aquesta nova

definició s'aconsegueix un valor predictiu positiu de gairebé el 99% (48). Es pot utilitzar la CEUS quan la TC i la RMN es trobin contraindicades en un pacient o presentin resultats no concloents (2).

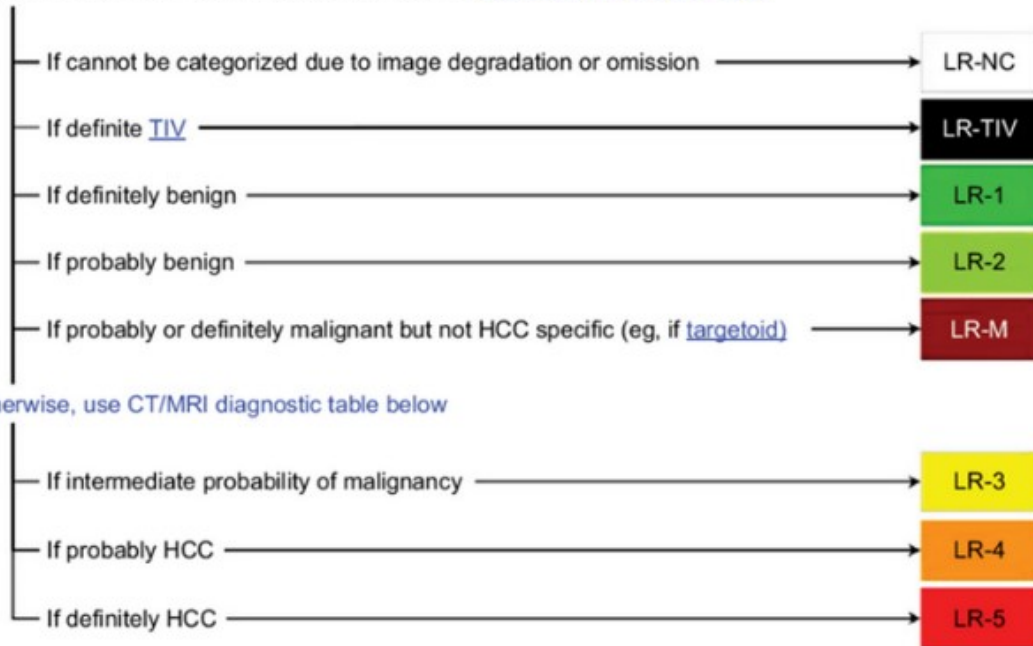
La tomografia per emissió de positrons (PET) no es recomana pel diagnòstic inicial de l'HCC per l'alta taxa de falsos negatius, sobretot en HCCs ben diferenciats (2,37). També perquè a l'utilitzar la PET com a mètode diagnòstic de metàstasis extrahepàtiques aporta poca més informació que la RMN o la TC (37).

Amb l'objectiu d'estandarditzar la lectura de les diferents proves d'imatge, l'associació americana de radiologia l'any 2018 va actualitzar la classificació LI-RADs (*Liver imaging reporting data*) (Figura 5) (49). Aquesta classificació estableix 5 categories segons la probabilitat de que es tracti de lesions malignes o no: LR-1, definitivament benigne; LR-2, probablement benigne; LR-3, risc intermedi d'HCC (risc del 12-50%); LR-4, probablement un HCC (47-80%); LR-5, definitivament un HCC (93-96%); LR-M, una lesió probable o definitivament maligne però no un HCC. Aquesta probabilitat es defineix en funció de la mida de la lesió, el seu comportament en les proves d'imatge dinàmiques, de la presència d'una càpsula i de si presenta o no creixement. Les anteriors versions dels anys 2014 i 2017 han estat validades i la seva capacitat diagnòstica provada, tot i que encara no hi ha dades concloents de la versió del 2018 (50). D'aquesta classificació, s'ha criticat que utilitzi altres característiques no típiques com l'augment de mida o una "càpsula" que capti contrast i que es doni molta importància a la mida de la lesió. Per tot això, aquesta última actualització de la classificació no ha estat acceptada per l'EASL (*European Association for the Study of the Liver*) però sí per l'AASLD (2,7).



CT/MRI LI-RADS® v2018 CORE

Untreated observation without pathologic proof in patient at high risk for HCC



CT/MRI diagnostic table

APHE		No APHE		Nonrim APHE		
Observation size (mm)		<20	≥20	<10	10–19	≥20
Count additional major features: • Enhancing "capsule" • Nonperipheral "washout" • Threshold growth	None	LR-3	LR-3	LR-3	LR-3	LR-4
	One	LR-3	LR-4	LR-4	LR-4	LR-5
	≥Two	LR-4	LR-4	LR-4	LR-5	LR-6



Observations in this cell are categorized based on one additional major feature:
 • LR-4 – if enhancing "capsule"
 • LR-5 – if nonperipheral "washout" **OR** threshold growth

If unsure about the presence of any major feature: characterize that feature as absent

<https://www.acr.org/Clinical-Resources/Reporting-and-Data-Systems/Li-RADS>. 16 Abbreviations: ACR, American College of Radiology; APHe, Arterial phase hyperenhancement; HCC, hepatocellular carcinoma; Li-RADS, Liver imaging Reporting and Data System; LR-NC, LR-noncategorizable; Tiv, tumor in vein.

Figura 5: Resum LI-RADS (Liver imaging reporting data) 2018 (49).

Estudi histològic

La confirmació histològica és necessària en cas de sospita diagnòstica d'un HCC en un pacient no cirròtic o si la imatge no compleix els criteris diagnòstics típics en un pacient cirròtic (2,8). Una biòpsia negativa no descarta l'HCC, ja que s'associa a un 30% de falsos negatius (8). Una de les principals dificultats en l'estudi anatomopatològic és diferenciar entre un nòdul displàstic i un HCC en estadis inicials (37). Es recomanen biòpsies repetides en cas que de que els resultats no siguin concloents o si aquestes lesions presenten canvis en el seguiment encara que no compleixin els criteris típics per prova d'imatge (2). Les proves histoquímiques presenten un 100% d'especificitat però una baixa sensibilitat i no afegeixen informació en mans d'un anatomopatòleg expert en aquest context (8). Actualment, la importància de la biòpsia està creixent en estadis de malaltia avançada per assegurar un correcte ús de les teràpies sistèmiques, ja que s'ha detectat que fins a un 9% de pacients reben un tractament inadequat si no s'ha realitzat estudi histològic previ (3,51).

L'organització mundial de la salut (OMS) i el grup de consens internacional pel tumor hepatocel·lular han establert la classificació i els criteris histològics pel diagnòstic de l'HCC (32,52). Es grada el tumor com a ben diferenciat, moderadament diferenciat i pobrament diferenciat. Actualment, no hi ha consens sobre quin sistema de gradació utilitzar ni de si té valor pronòstic (2). Amb l'anàlisi histològic es té com a objectiu fer el diagnòstic diferencial entre l'HCC i altres tumors hepàtics primaris, lesions metastàtiques o lesions hepàtiques premalignes. En el fetge cirròtic és especialment complicat diferenciar entre un nòdul displàstic d'alt grau i un HCC ben diferenciat utilitzant-se com a criteri la presència d'invasió estromal (32). La immunohistoquímica ajuda en aquest escenari, ja que la presència de com a mínim dos marcadors alhora, com glicpican 3, glutamina sintetasa i Hsp70 augmenten l'especificitat del diagnòstic a fins el 100% (53). Un cas diferent és en el fetge no cirròtic on els dubtes diagnòstics apareixen entre l'HCC ben diferenciat i els adenomes hepàtics (3). El diagnòstic diferencial entre HCC i colangiocarcinoma intrahepàtic es pot aconseguir de manera concloent, però en lesions tumorals en les que es barregen les dos línies cel·lulars a vegades la diferenciació entre HCC i hepato-colangiocarcinoma no és clara (2). Davant

d'una lesió molt poc diferenciada els marcadors immunohistoquímics com l'arginasa permeten diferenciar entre un HCC pobrament diferenciat d'altres tipus tumorals (3).

Estadi de l'AJCC	Grups dins l'estadi	Descripció
IA	T1a N0 M0	Tumor únic ≤ 2 cm sense invasió vascular (T1a). No s'ha estès als ganglis limfàtics regionals ni a distància.
IB	T1b N0 M0	Tumor únic > 2 cm sense invasió vascular (T1b). No s'ha estès als ganglis limfàtics regionals ni a distància.
II	T2 N0 M0	Tumor únic > 2cm amb invasió vascular o més d'un tumor, cap d'ells > 5cm (T2). No s'ha estès als ganglis limfàtics regionals ni a distància.
IIIA	T3 N0 M0	Més d'un tumor amb, com a mínim 1 > 5cm (T3). No s'ha estès als ganglis limfàtics regionals ni a distància.
IIIB	T4 N0 M0	Com a mínim 1 tumor de qualsevol mida que envaeix una branca major de la vena porta o venes suprahepàtiques. No s'ha estès als ganglis limfàtics regionals ni a distància.
IVA	Qualsevol T N1 M0	Tumor únic o múltiples de qualsevol mida que s'ha estès als ganglis limfàtics regionals sense extensió a distància.
IVB	Qualsevol T Qualsevol N M1	Tumor únic o múltiples de qualsevol mida que s'hagi estès o no als ganglis limfàtics regionals amb extensió a distància.

Figura 6: Classificació TNM per l'HCC. Adaptat de: Brierley J i cols. (54).

En cas de que existeixi peça quirúrgica s'utilitza la classificació del TNM de l'AJCC, *American Joint Committee on Cancer*, que classifica el tumor en funció de l'extensió d'aquest, l'afectació dels ganglis limfàtics regionals i la presència de metàstasis a distància (Figura 6) (54).

ESTADIFICACIÓ I ESTRATÈGIES TERAPÈUTIQUES

L'estadificació tumoral ha d'oferir la possibilitat d'establir una prognosi i decidir el tractament més adequat en els pacients afectes per un HCC. L'associació d'aquest amb la cirrosi fa que la coexistència de dos malalties potencialment mortals dificulti aquesta

classificació. La classificació TNM (54), tan estesa amb els altres tipus de càncers, no és capaç d'analitzar conjuntament aquests dos factors i, donat que requereix de la informació obtinguda amb l'anàlisi anatomopatològic, es pot argumentar que la seva utilitat queda limitada només als pacients tractats amb cirurgia (26). Tot i això, la combinació entre el TNM i la classificació de Child-Pugh és amb el que es basen les guies americanes per a fer les seves recomanacions terapèutiques.

Només hi ha 2 sistemes d'estadificació que tinguin en compte les variables pronòstic de la història natural de l'HCC i de la cirrosi, assignin un tractament a cada estadi i defineixin un pronòstic de la malaltia. Aquestes son la classificació *Barcelona-Clinic Liver Cancer* (BCLC)(55), publicada per primera vegada l'any 1999 i la *Hong-Kong Liver Cancer* (HKLC) (56), del 2014.

D'aquestes dos, la única que s'ha anat actualitzant progressivament és la BCLC, essent l'última actualització del 2022 (Figura 7). Respecte l'edició prèvia del 2018 apareixen dos conceptes nous que s'incorporen a l'algoritme: el concepte de migració d'estadi de tractament i el de progressió intractable. La migració d'estadi de tractament fa referència a pacients que per motius aliens al tumor reben un tractament que en principi estaria reservat per un estadi superior. La progressió intractable es defineix com aquells casos en que, tot i fer el tractament adient al seu estadi, el tumor progressa però no compleixen criteris per ésser classificats en un estadi superior. En aquests pacients es pot valorar fer un tractament reservat per un estadi superior. Una altra novetat és el refinament en els tractaments d'elecció pel grup BCLC B segons la funcionalitat hepàtica i la càrrega tumoral present.

BCLC 0: Estadi molt inicial

La supervivència esperada és de més de 5 anys. Es tracta d'HCCs únics de mida igual o inferior a 2 cm en pacients amb funció hepàtica preservada i sense simptomatologia secundària al tumor. En aquest estadi, si el pacient pogués ser candidat a trasplantament hepàtic i és un pacient operable, el tractament d'elecció és la cirurgia. Això permet obtenir informació sobre el risc de recidiva tumoral i plantejar el trasplantament hepàtic en funció d'això. Si es tracta d'un pacient que no serà candidat al trasplantament, el

tractament recomanat és l'ablació. En un pacient no trasplantable i que tècnicament no sigui possible realitzar una ablació, també es pot plantejar un tractament quirúrgic.

BCLC A: Estadi inicial

La supervivència esperada és de més de 5 anys. Es tracta d'un HCC solitari, independentment de la seva mida, o d'HCCs multifocals de fins a un màxim de 3 nòduls, tots ells menors o iguals a 3 cm en pacients amb funció hepàtica preservada i sense simptomatologia secundària al tumor.

Nòdul solitari

El tractament recomanat pels HCCs solitaris és la cirurgia. Si presenten factors de mal pronòstic per a la recidiva en l'anàlisi anatomopatològic, és recomanable considerar el trasplantament. Davant la presència d'hipertensió portal clínicament significativa (*clinical significant portal hypertension, CSPH*) el tractament d'elecció és el trasplantament hepàtic. En cas de que es tracti d'un pacient que no serà mai candidat a trasplantament i per lesions de fins a 3 cm, es pot considerar també l'ablació. En pacients seleccionats amb CSPH no candidats al trasplantament i que per motius de mida o localització no es puguin tractar amb una ablació, es pot oferir un tractament quirúrgic.

Fins a 3 nòduls menors o iguals a 3 cm

Davant l'elevat risc de recidiva presentada per aquest tipus de pacients, el tractament d'elecció és el trasplantament hepàtic. En cas de no complir els criteris necessaris per al trasplantament, les alternatives terapèutiques poden ser la quimioembolització transarterial (*transarterial chemoembolisation, TACE*) o la radioembolització transarterial (*transarterial radioembolization, TARE*). Si aquests tractaments no son possibles, s'ha de valorar un tractament sistèmic.

BCLC B: Estadi intermedi

La supervivència esperada és de més de 2,5 anys. Es tracta d'HCCs multifocals que no compleixen els criteris de l'estadi BCLC A, amb funció hepàtica mantinguda, sense

simptomatologia secundària al tumor i sense invasió vascular o disseminació extrahepàtica.

En aquells pacients que compleixen criteris ampliat de trasplantament hepàtic, s'ha de considerar aquest tractament, tot i que presenten una major taxa de recidiva i menor supervivència a llarg termini que els pacients que compleixen els criteris de Milà (57).

Pel grup de pacients no tributaris al trasplantament hepàtic però amb una càrrega tumoral definida el tractament d'elecció és la TACE o, en cas que es trobi contraindicada, s'ha de valorar fer un tractament sistèmic.

Pels pacients amb una afectació difusa i infiltrant, el tractament sistèmic és el recomanat.

BCLC C: Estadi avançat

La supervivència esperada és de més de 2 anys. Es tracta dels pacient amb HCCs amb invasió vascular o disseminació extrahepàtica però que presenten un estat general relativament bo i una funció hepàtica preservada. S'ha de valorar iniciar un tractament sistèmic. El tractament d'elecció és la combinació entre atezolizumab i bevacizumab. En cas que aquesta combinació es trobi contraindicada per un elevat risc de sagnat es tractarà amb sorafenib.

BCLC D: Estadi terminal

La supervivència esperada és de 3 mesos. Es tracta de pacients amb simptomatologia important secundària a l'HCC i/o una funció hepàtica alterada que no siguin tributaris de trasplantament hepàtic. En aquests casos el tractament de l'HCC no allarga la supervivència i per tant no l'hi aporta cap benefici. Aquests pacients son candidats a un tractament pal·liatiu.

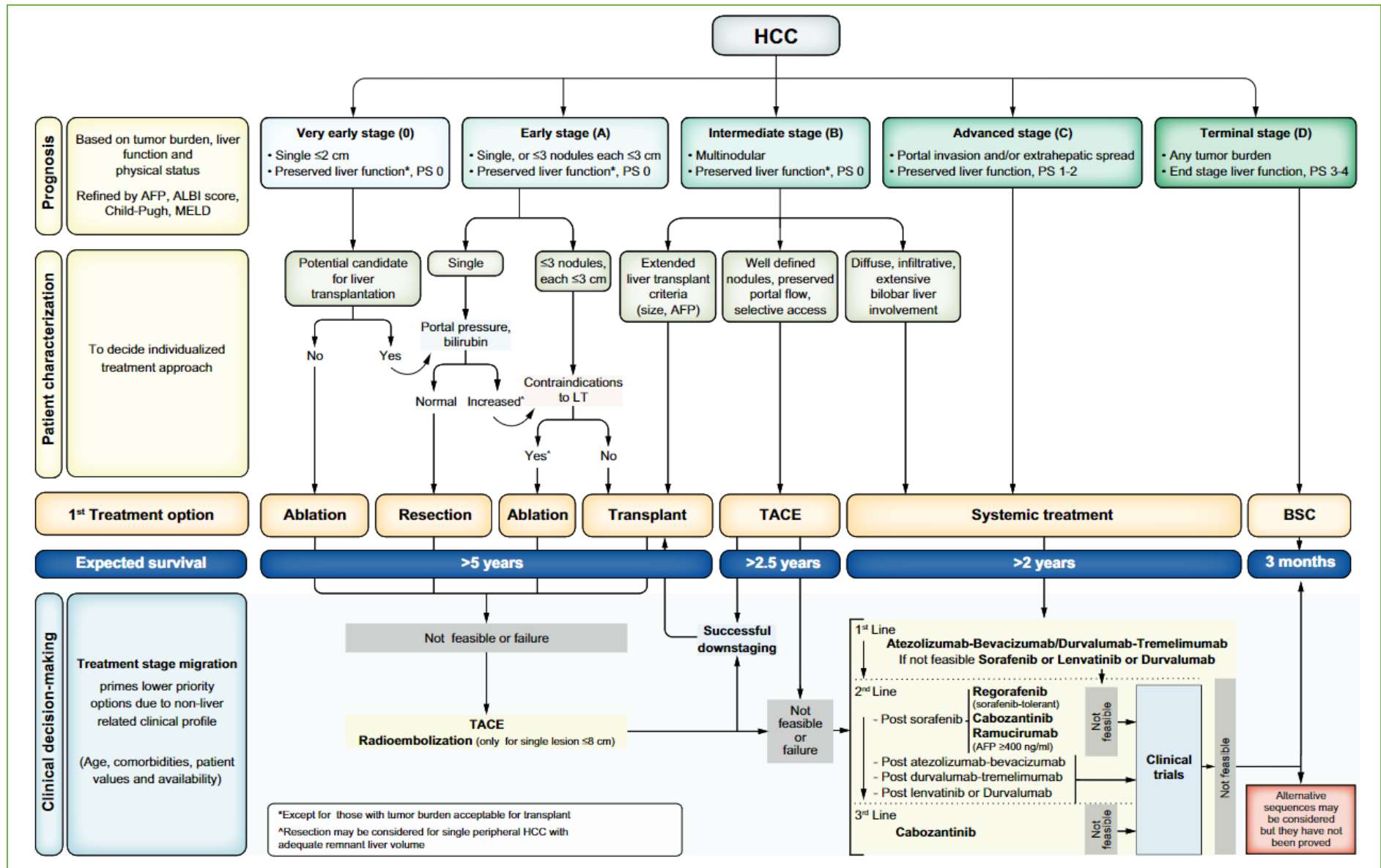


Figura 7: Algoritme d'estadificació i tractament del BCLC (55).

HIPERTENSIÓ PORTAL

La hipertensió portal es defineix com a l'augment en la pressió venosa portal. Això comporta un augment en la diferència de pressió entre la vena porta i la vena cava inferior (58). En la majoria dels casos, la hipertensió portal és secundària a una hepatopatia crònica, essent la hipertensió portal la principal causa de mort i de trasplantament hepàtic en aquests pacients (59).

Segons la llei d'Ohm, el gradient de pressió portal (ΔP) és directament proporcional al flux de sang a través del sistema portal (Q) i a la resistència que s'oposa a aquest flux (R) ($\Delta P = Q \times R$). Per tant, un increment d'aquest gradient pot ser donat per un augment a nivell del flux, un augment a nivell de la resistència o a tots dos nivells conjuntament (59). A partir d'un gradient de 10 mmHg es coneix com a CSPH i és quan apareixen les complicacions associades a la hipertensió portal i la descompensació de la cirrosi. L'ascites i el sagnat per varius normalment apareixen associats a un gradient superior 12 mmHg (60).

En el passat es considerava la hipertensió portal com el resultat de la congestió venosa fruit de l'augment de la resistència al pas del flux portal provocada per la duresa del fetge cirròtic i que, aquest fet, condicionava un flux sanguini lent i disminuït (61). Posteriorment, dos conceptes van revolucionar el coneixement de la hipertensió portal: el concepte de circulació hiperdinàmica (62), i el reconeixement d'un component dinàmic a nivell de l'augment de la resistència vascular intrahepàtica (Figura 8) (63).

Resistència intrahepàtica

L'augment de resistència vascular intrahepàtica és el primer mecanisme responsable de l'aparició de la hipertensió portal i aquesta es produeix a dos nivells. El nivell estructural, en el que com a resposta a la lesió hepatocel·lular les cèl·lules estrellades hepàtiques s'activen, es produeix la col·lagenització dels espais de Disse i el fetge esdevé cirròtic (64). El nivell dinàmic, responsable de fins un 30% de l'augment de la resistència vascular intrahepàtica (59), consisteix en l'augment del to vascular intrahepàtic com a resultat d'una producció excessiva de substàncies vasoconstrictores i una producció disminuïda

de substàncies vasodilatadores, conjuntament amb una disfunció endotelial que respon exageradament als agents vasoconstrictors (60).

Circulació col·lateral

L'aparició de circulació col·lateral és induïda per una angiogènesi activa. Durant les fases inicials de la cirrosi, hi ha una circulació hipodinàmica a nivell esplàncnic i aquesta podria condicionar una hipòxia a aquest territori vascular. D'aquesta manera s'activaria una resposta angiogènica que portaria al desenvolupament de circulació vascular portosistèmica (59).

Circulació hiperdinàmica

En fases més avançades de la hipertensió portal apareix la circulació hiperdinàmica. L'increment del flux sanguini esplàncnic produeix un increment en el flux sanguini portal i això, conjuntament amb l'augment de la resistència a nivell hepàtic, perpetua la síndrome d'hipertensió portal (65). La circulació hiperdinàmica es caracteritza per una vasodilatació esplàncnica i de la circulació perifèrica, un increment del volum plasmàtic i un increment de la despesa cardíaca. L'augment de substàncies vasodilatadores i una resposta limitada a les vasoconstrictores són responsables de la vasodilatació arterial a nivell esplàncnic i perifèric, condicionant una disminució en el volum sanguini central. Aquesta hipovolèmia relativa activa el sistema nerviós simpàtic i l'eix renina-angiotensina-aldosterona amb la conseqüent retenció de sodi i aigua a nivell renal, la qual cosa provoca l'expansió del volum plasmàtic (65). A més a més, es produeix un increment en el retorn venós al cor a través de la circulació col·lateral. El cor compensa aquests canvis en els llits vasculars amb un increment de la despesa cardíaca (59).

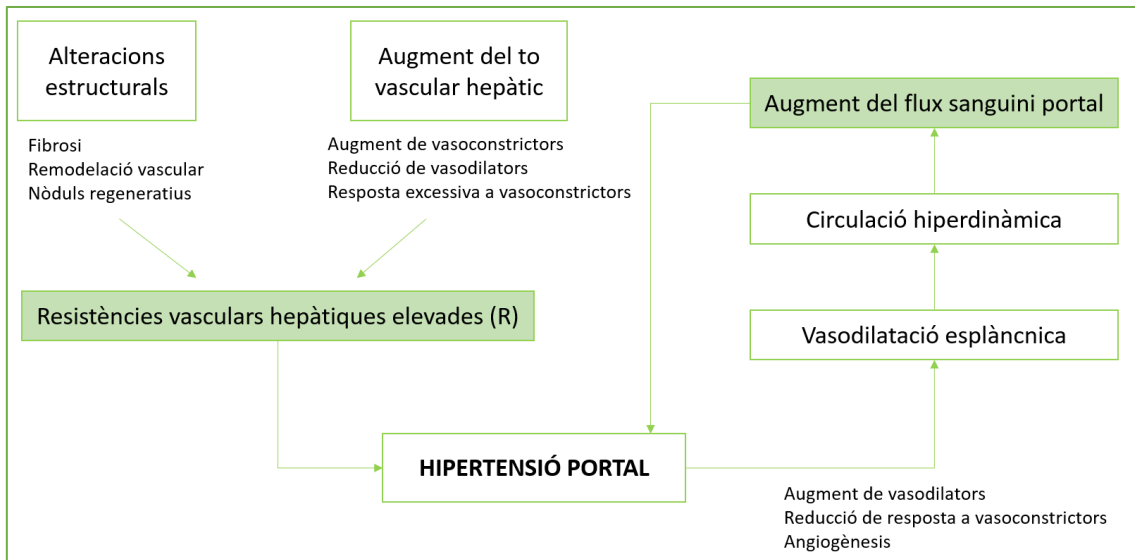


Figura 8: Fisiopatologia de la hipertensió portal. Adaptat de: Gracia-Sancho J i cols. (66).

DIAGNOSI DE LA HIPERTENSIÓ PORTAL

El mètode *gold-standard* pel diagnòstic de la hipertensió portal és la mesura del gradient de pressió venosa hepàtica (*Hepatic venous pressure gradient*, HVPG) (67). Anteriorment, s'havien utilitzat mètodes de mesura directa de la pressió portal a través de la melsa o per via transhepàtica o transjugular, però són tècniques que actualment s'utilitzen per l'estudi de la hipertensió portal presinusoidal, en malalties colestàsiques o quan la mesura de l'HVPG no és possible degut a la presència de comunicacions vasculares (67,68).

L'HVPG és la diferència entre la pressió hepàtica venosa enclavada i la pressió hepàtica lliure. El procediment es realitza sota sedació. Amb anestèsia local es cateteritza la vena jugular, antecubital o femoral. Es col·loca un introductor i es fa avançar un catèter amb baló fins a arribar a la vena suprahepàtica on es mesura la pressió venosa lliure, és a dir, la pressió de la vena suprahepàtica sense ocloure. Posteriorment, s'infla el baló, oclouent la vena suprahepàtica, per a mesurar la pressió venosa enclavada. A l'aturar el flux sanguini s'aconsegueix que la pressió a aquest nivell s'iguali a la pressió del territori vascular precedent, és a dir, els sinusoides hepàtics (Figura 9). En el fetge cirròtic, els sinusoides no es poden descomprimir perquè les connexions entre ells es troben danyades degut als septes fibrosos i a la formació de nòduls. En un fetge sa en canvi, la

pressió enclavada és aproximadament 1 mmHg menor que la pressió portal, ja que els sinusoides s'equilibren entre ells (68,69).

Valors d'HVPG superiors a 5 mmHg son diagnòstics d'hipertensió portal. En pacients amb cirrosi secundària a una infecció viral o a l'alcohol, la mesura d'HVPG és el mètode *gold-standard* per determinar la presència de CSPH, que es defineix com a un HVPG ≥ 10 mmHg (70). En pacients amb cirrosi secundària NAFLD, tot i que un HVPG ≥ 10 mmHg es troba fortament associat a la presència de signes clínics d'hipertensió portal (70), l'HVPG podria no ser acurat i infraestimar la CSPH (71,72).

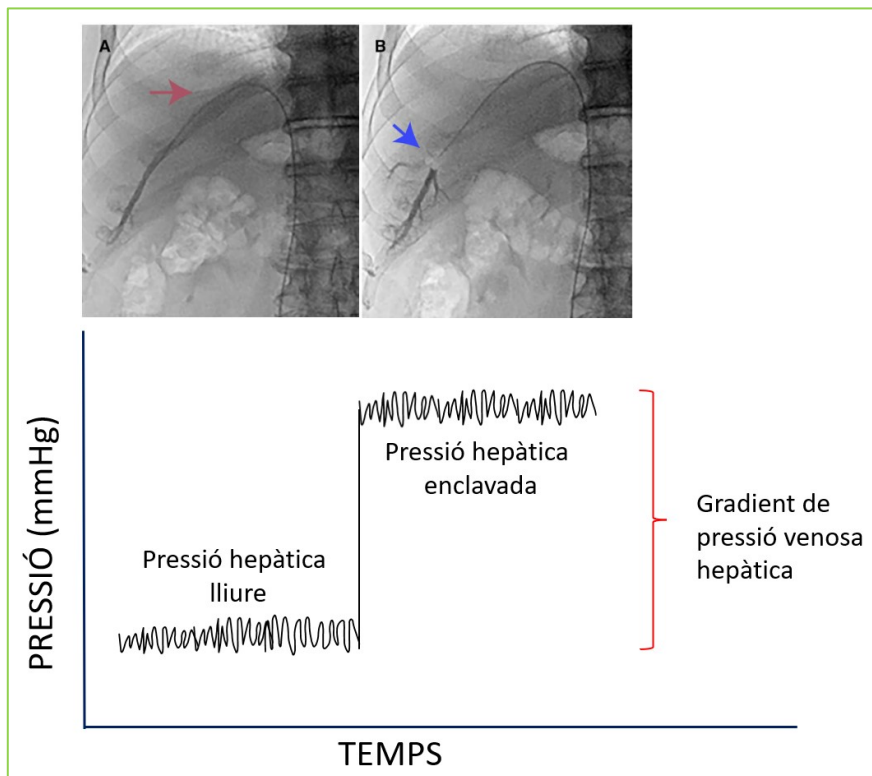


Figura 9: Mesura de l'HVPG. A: venograma abans de mesurar pressió hepàtica lliure. B: Venograma després d'inflar el baló per mesurar pressió hepàtica enclavada. L'HVPG és la diferència entre el pressió hepàtica enclavada i la pressió hepàtica lliure. Adaptat de: Suk Kt i cols (73).

Per evitar proves invasives, és habitual en la pràctica clínica assumir que les varius esofàgiques identificades amb una endoscòpia o la coexistència de plaquetopènia ($<100 \times 10^3 / \mu\text{L}$) i esplenomegàlia (>120 mm de diàmetre) son marcadors alternatius pel diagnòstic de la hipertensió portal. La identificació per proves d'imatge de circulació col·lateral sistèmica o la presència de flux hepatofugal en el sistema portal també en poden ser indicadors (74).

Tot i que per definició la CSPH es diagnostica amb una mesura de l'HVPG, cada cop més es tenen en compte els testos no invasius per identificar la CSPH en la pràctica clínica (70,75). L'elastografia hepàtica ha facilitat la identificació dels pacients amb malaltia hepàtica crònica en risc de tenir CSPH i, per tant, en risc de presentar una descompensació hepàtica i una mort relacionada amb la seva malaltia hepàtica i és el millor mètode diagnòstic no invasiu de CSPH en solitari (76). Una mesura de la rigidesa hepàtica per elastografia ≤ 15 kPa, conjuntament amb un recompte de plaquetes $\geq 150 \times 10^9$, descarta la CSPH. En canvi, una mesura ≥ 25 kPa pot ser diagnòstica de CSPH (70).

La rigidesa esplènica, obtinguda per elastografia, s'ha suggerit també com una tècnica no invasiva per predir la CSPH i la morbiditat i mortalitat postoperatòries (77,78). També s'ha descrit com un predictor independent de recidiva de l'HCC després d'una resecció hepàtica (79).

La presència de CSPH, determinada ja sigui per un HVPG ≥ 10 mmHg o per manifestacions clíniques d'hipertensió portal, es troba associada amb un risc més elevat de descompensació hepàtica i mortalitat en pacients cirròtics que es sotmeten a una resecció hepàtica per un HCC (69,70). A més a més, les possibilitats de supervivència a un any disminueixen paral·lelament als valors de la hipertensió portal (55), la qual cosa fa que s'hagi de valorar el risc-benefici de realitzar aquest tipus d'intervencions.

CIRURGIA DE L'HEPATOCARCINOMA

Per indicar una cirurgia per un HCC s'ha de considerar, no només el volum tumoral sinó també la funcionalitat hepàtica, la quantitat de fetge romanent després de la cirurgia, si presenta o no hipertensió portal i les comorbiditats associades (Figura 10).

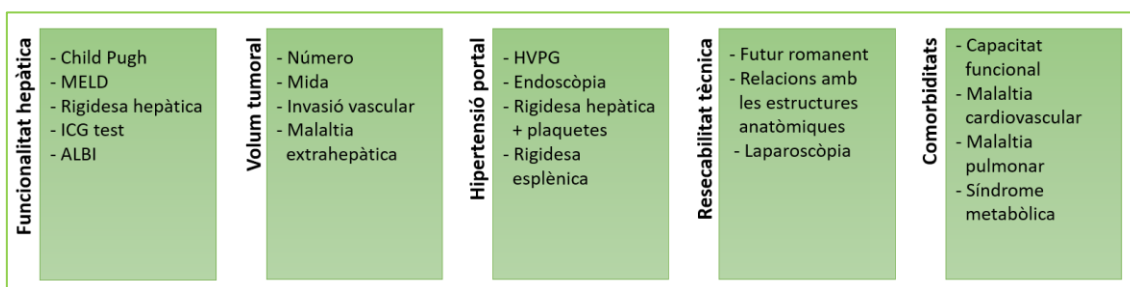


Figura 10: Valoració global per indicar cirurgia per un HCC, producció pròpia.

Fetge no cirròtic

La resecció hepàtica és el tractament d'elecció dels HCCs en fetges no cirròtics amb una taxa de mortalitat i morbiditat en hepatectomies majors de menys del 5 % i 33%, respectivament (80). S'ha de tenir en compte que l'absència de cirrosi no sempre disminueix el risc quirúrgic com és el cas dels fetges amb esteatosi. L'esteatosi, present en el NAFLD i en la síndrome metabòlica, es troba associada amb una capacitat de regeneració hepàtica disminuïda i, per tant, una major taxa d'insuficiència hepàtica en el postoperatori (81). A més a més, els pacients amb síndrome metabòlica presenten un risc dos vegades superior de mortalitat postoperatòria i complicacions sèptiques, cardiovasculars i respiratòries (82).

Fetge cirròtic

La indicació de cirurgia com a tractament d'un HCC en un fetge cirròtic ha variat al llarg del temps. En els països occidentals, la cirurgia només era el tractament d'elecció per pacients amb un únic tumor, bilirubina < 1 mg/dL i sense hipertensió portal (83). Actualment, les indicacions per un tractament quirúrgic s'han estès com es veu reflectit en les recomanacions de les diverses societats científiques (Figura 11). L'EASL recomana la cirurgia pels tumor solitaris independentment de la mida i sense afectació extrahepàtica ni afectació macrovascular (2); l'AASLD per tumors únics de menys de 5 cm independentment de si hi ha o no invasió vascular i en tumors multifocals menors de 5 cm, sempre i quan no hi hagi afectació extrahepàtica (7); l'APASL (*Asian Pacific Association for the Study of the Liver*) posa com a única limitació que sigui un tumor resecable i que no hi hagi afectació extrahepàtica, sense importar les mides, el nombre ni la invasió vascular (84); l'última actualització de les guies BCLC permet plantejar la cirurgia pels tumors solitaris, independentment de la seva mida, sempre i quan no hi hagi invasió vascular ni afectació extrahepàtica (55).

Funcionalitat hepàtica

El mètode per a l'estimació de la funcionalitat hepàtica més utilitzat al llarg del temps és la puntuació de Child-Pugh, en la que pacients classificats com a Child-Pugh B o C

tenen un elevat risc de presentar una insuficiència hepàtica, fins i tot després d'hepatectomies menors (80).

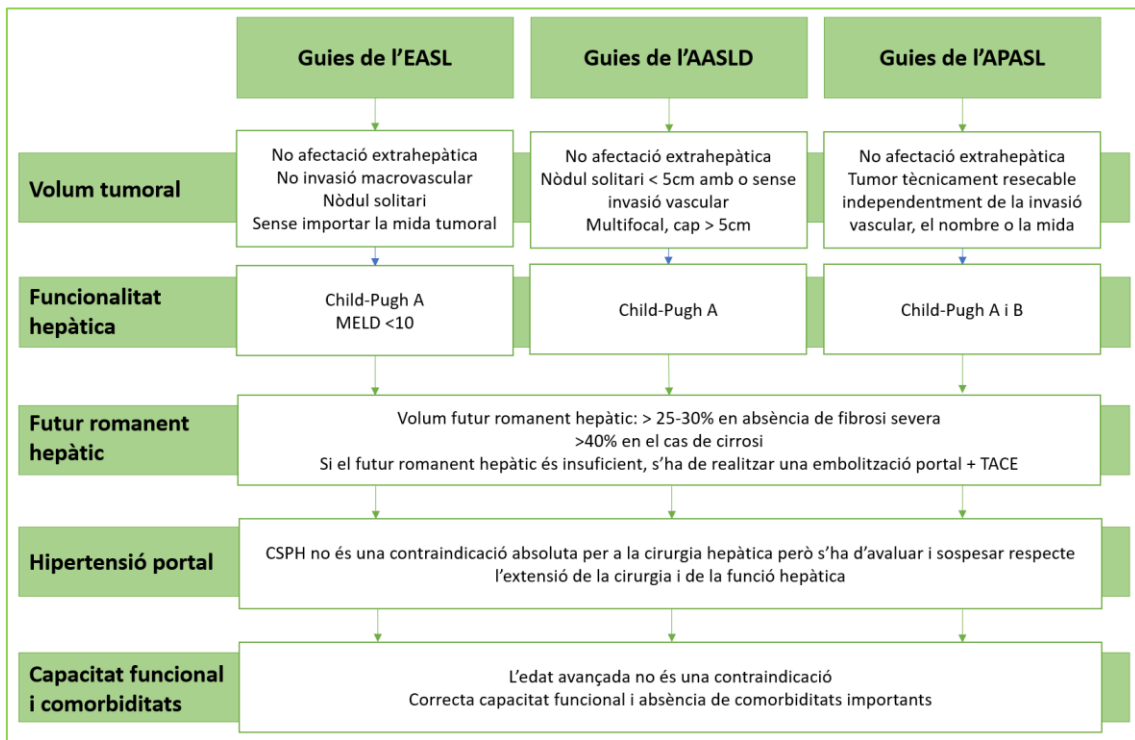


Figura 11: Indicacions actuals per a la cirurgia de l'HCC segons les guies clíniques. Adaptat de Allaire M i cols. (80)

El model per estadis finals de malaltia hepàtica, (*Model for End stage Liver Disease, MELD*), també s'està usant per valorar la funcionalitat hepàtica preoperatòria i l'EASL l'ha incorporat al seu algoritme de decisió, ja que un valor de MELD superior a 9 s'ha associat a una menor supervivència després d'una hepatectomia (2). Tot i això, s'ha de tenir en compte que, independentment dels valors de Child-Pugh o de MELD, presentar una descompensació hepàtica, ja sigui amb icterícia, ascites o encefalopatia, reflecteix una funció hepàtica no preservada (55).

La mesura de l'extracció del verd d'indocianina (*indocyanine green, ICG*) és un mètode molt utilitzat als països orientals. L'ICG és un colorant tricarbocianina soluble en aigua que s'uneix a l'albumina i es distribueix de forma ràpida i uniforme per la sang, un cop s'ha injectat intravenosament. Aquest colorant és extret del torrent circulatori exclusivament pel fetge i excretat sense modificar a través de la bilis. L'extracció de l'ICG es troba retardada en cas de que hi hagi una malaltia hepàtica, per tant, la mesura dels nivells d'ICG en sang als 15 minuts de l'administració son una mesura de la seva

funcionalitat (85). En cas de que el pacient no presenti una descompensació hepàtica, bilirubina ≤ 1 mg/dL i sense ascites, el resultat de l'extracció ICG estratifica els pacients des de cirurgies majors fins a reseccions limitades. Això permet subclassificar els pacients Child-Pugh A i personalitzar el tractament (Figura 12)(86).

La mesura de la rigidesa hepàtica a través de l'elastografia transitòria s'ha descrit com un factor associat als resultats postoperatoris de morbidimortalitat, tot i que els diferents estudis utilitzen diversos valors per predir les complicacions en el postoperatori. Segons un metaanàlisi, els valors per predir aquestes complicacions serien $>14,3$ kPa per la població asiàtica i $>11,3$ kPa per l'europea (87). Les guies de l'EASL consideren que per sobre de 12-14 kPa hi ha un risc significatiu d'insuficiència hepàtica en el postoperatori (2).

També s'ha proposat la puntuació albúmina-bilirubina (ALBI), $ALBI = (\log_{10} \text{bilirubina} \times 0,66) + (\text{albúmina} \times -0,085)$, com a estimació del risc d'insuficiència hepàtica en el postoperatori. Els estudis han mostrat uns resultats postoperatoris significativament millors en pacients amb ALBI grau I que en els de grau II o III, i que aquesta escala prediria millor el risc d'insuficiència hepàtica postoperatoria que la puntuació de Child Pugh (88,89).

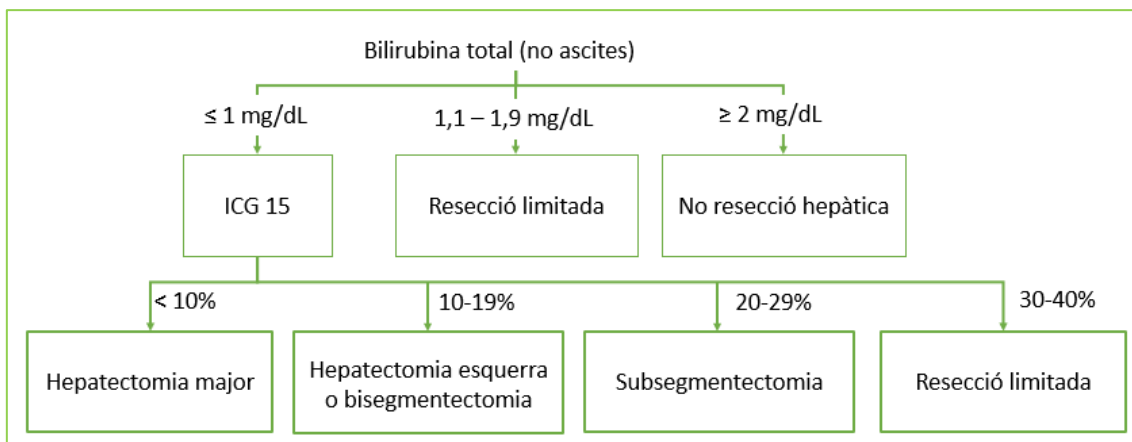


Figura 12: Algoritme diagnòstic d'extensió de l'hepatectomia en funció del valor d'extracció d'ICG. Adaptat de Imamura H i cols. (86).

Resecabilitat tècnica

En cirurgia hepàtica és importantíssim conèixer la localització del tumor i la seva relació amb els pedicles hepàtics (flux d'entrada) i les venes suprahepàtiques (flux de sortida).

Aquest coneixement permetrà fer una cirurgia sense deixar zones de parènquima isquèmiques o congestives i mantenir un correcte drenatge biliar.

Cirurgia anatòmica o no anatòmica

La cirurgia pot ser anatòmica o no anatòmica. L'objectiu de la cirurgia anatòmica en l'HCC és extirpar, juntament amb el tumor, la zona de parènquima alimentada pel pedicle hepàtic que irriga el tumor. Les metàstasis intrahepàtiques de l'HCC s'han relacionat amb la disseminació al llarg dels pedicles hepàtics (90,91), per tant, la resecció anatòmica seria un mitjà per disminuir el risc de recidiva local (92). Diversos estudis relacionen la cirurgia anatòmica amb uns millors resultats (93,94), però s'ha discutit que es té tendència a fer cirurgies més àmplies en els pacients amb fetges amb una funció hepàtica preservada i que això podria constituir un factor de confusió (2).

Per facilitar la identificació de l'anatomia dels segments hepàtics i aconseguir una cirurgia anatòmica s'ha descrit l'ús de la imatge de fluorescència de l'ICG, que permet la identificació del segment a resecar en un 90% dels casos (95). L'ICG s'administra sistèmicament un cop s'ha clapat selectivament el pedicle seleccionat que nodreix el tumor o per punció directa d'aquest pedicle. Utilitzant una càmera amb visió propera a l'infraroig s'identifica la zona delimitada per l'ICG i es procedeix a la resecció hepàtica (96).

Futur romanent hepàtic

Per minimitzar el risc d'insuficiència hepàtica postoperatòria, en cas d'hepatectomia major, es considera que el futur romanent hepàtic respecte el volum hepàtic total ha de ser del 25-30% en els fetges no cirròtics i del 40% en els fetges cirròtics (97). Aquests volums es calculen de manera habitual amb les imatges de la TC o la RMN al planificar la cirurgia. En cas que el pacient no tingui suficient romanent hepàtic hi ha diverses tècniques que permeten augmentar-lo quan una hepatectomia major sigui necessària. L'embolització portal consisteix en ocloure la branca portal que irriga el fetge que es resecarà i avaluar la hipertròfia del romanent hepàtic al mes del procediment (98). S'ha descrit també la realització seqüencial de TACE i embolització portal amb una major hipertròfia, taxa de resecció i supervivència global que només amb l'embolització portal

(99) . Si aquesta no és suficient o es vol aconseguir un major creixement en un període de temps més curt, es pot complementar amb una nova tècnica que consisteix en l'embolització combinada de la vena suprahepàtica dreta (100). La lligadura de la vena porta amb hepatectomia en dos temps (ALPPS, *associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy*), consisteix en una primera intervenció en la que es lliga la vena porta dreta i es divideix el parènquima hepàtic, aconseguint-se així una molt ràpida hipertròfia, i en una segona cirurgia al cap d'una setmana en la que es completa l'hepatectomia (101). L'ALPPS pel tractament de l'HCC és una tècnica associada a un elevat risc d'insuficiència hepàtica postoperatòria (27%), de complicacions majors (28%) i de mortalitat perioperatòria (19%)(99), pel que no ha de ser la primera opció a tenir en compte en aquest context. La TARE consisteix en administrar a través de l'artèria hepàtica microesferes d'itri-90 que queden atrapades a nivell precapil·lar emetent radiació interna (102). D'aquesta manera s'aconsegueix tractar l'HCC alhora que el fetge embolitzat s'atrofia i s'indueix una hipertròfia compensadora del parènquima contra lateral (103). Aquesta última estratègia terapèutica s'utilitza normalment en el context d'una hepatectomia de rescat, ja que la inducció de la hipertròfia contralateral no es pot predir i calen mesos per a que aquesta es produeixi (80,99). Els principals inconvenients d'aquestes tècniques d'hipertròfia del volum hepàtic és que posposen la cirurgia definitiva i augmenten el risc de progressió de la malaltia (99). S'ha demostrat que hi ha el doble de creixement en HCCs post embolització portal en comparació amb els pacients sense embolització preoperatòria (104). Això s'ha atribuït a que la irrigació de l'HCC és principalment arterial i que a l'embolitzar la vena porta es produeix un augment del flux arterial hepàtic que propicia el creixement tumoral (105).

Cirurgia mínimament invasiva

La laparoscòpia és la tècnica recomanada pel tractament de l'HCC tan per les últimes guies de l'EASL (2), com per diferents conferències de consens d'experts (106,107), en centres que disposin de l'expertesa necessària per realitzar aquestes intervencions. Diversos metaanàlisis mostren que la resecció laparoscòpica s'associa a una menor pèrdua sanguínia intraoperatòria, a una menor necessitat de transfusió, a un ingrés hospitalari més curt i a una menor taxa de morbimortalitat postquirúrgica, tan en fetges sans com cirròtics (108,109). Això s'explica pel fet que la laparoscòpia, com a tècnica

mínimament invasiva, permet la preservació de la paret abdominal i minimitza la lesió peritoneal (80). La via laparoscòpica en l'HCC s'ha descrit també com una tècnica segura en reseccions hepàtiques majors (110,111). En cas de requerir-se un trasplantament de rescat, si la cirurgia de l'HCC s'ha fet per via mínimament invasiva, aquesta és un factor protector de sortir de la llista d'espera i de mortalitat posttrasplantament (112).

La cirurgia robòtica és una tècnica nova que està guanyant pes com a tècnica quirúrgica mínimament invasiva. Els resultats descrits mostren que seria una tècnica segura pel que fa a complicacions i mortalitat perioperatòria (113), tot i que els avantatges tècnics es podrien assimilar als obtinguts amb la laparoscòpia 3D actual (114).

Hipertensió portal

La CSPH, definida com un HVPG superior a 10 mmHg, es troba ben identificada com un factor de risc de descompensació hepàtica i de mort després d'una hepatectomia. Els pacients amb CSPH habitualment no es tenen en compte per reseccions quirúrgiques (115). Les últimes guies de l'EASL no contraindiquen la cirurgia en cas de CSPH però si que recomanen sospesar-ho conjuntament amb l'extensió de l'hepatectomia, la funcionalitat hepàtica i les possibilitats d'èxit d'altres estratègies terapèutiques (Figura 13) (2), i presenten un algorisme per permetre valorar el risc quirúrgic en aquests pacients (116). Per primera vegada a les guies BCLC s'ofereix el tractament quirúrgic en pacients seleccionats amb CSPH no candidats al trasplantament amb lesions de dimensions superiors a 3 cm o en localitzacions que dificultin l'ablació. Tot i això, no hi ha dades suficients que permetin establir quin és el valor màxim d'HVPG que permet una cirurgia hepàtica segura (55).

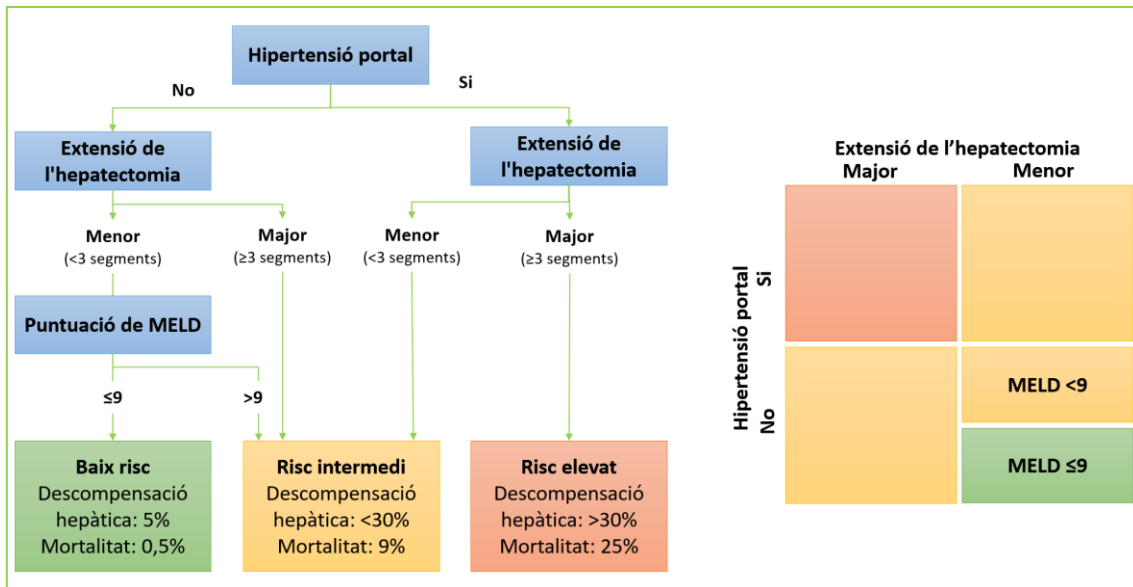


Figura 13: Avaluació multi-paramètrica del risc de descompensació hepàtica en el postoperatori d'un HCC en un pacient cirròtic. Adaptat de Citterio D i cols. (116).

Comorbiditats associades

Com en tots els procediments quirúrgics, l'estat general del pacient, la seva capacitat funcional i les comorbiditats s'han de considerar acuradament abans de plantejar qualsevol intervenció (2). La presència d'una síndrome metabòlica, així com d'una malaltia cardiovascular o pulmonar, està associada a una més elevada taxa de complicacions postoperatòries (80). Pel que fa a la valoració de la capacitat funcional, aquesta s'ha de fer en base a la simptomatologia ocasionada pel tumor, diferenciant-la d'altra simptomatologia relacionada amb altres comorbiditats del pacient. Això és especialment complicat si l'empitjorament de la capacitat funcional és secundària a una disfunció hepàtica que pot o no ser causada pel mateix HCC (55). Les guies del BCLC utilitzen l'escala d'ECOG-PS, *Eastern Cooperative Oncology Group - Performance Status*, per valorar la capacitat funcional.

L'edat per si mateixa no ha de ser una contraindicació per la cirurgia (2). L'escala de la clínica de la fragilitat, *Clinical Frailty Scale*, pot ajudar a una millor valoració dels pacients en les franges d'edat més avançades (117). Amb una correcta selecció dels pacients, els resultats postoperatoris i oncològics a llarg termini son similars als dels pacients més joves (118).

RESECCIÓ O ABLACIÓ?

Les tècniques ablatives utilitzen energia per generar una lesió tèrmica, causant una necrosi coagulativa. El seu objectiu principal és aconseguir una necrosi completa amb un marge de seguretat de 10 mm al voltant del tumor. Els sistemes d'ablació estan formats per un generador i un elèctrode amb forma d'agulla que distribueix l'energia directament a la zona seleccionada. Aquestes tècniques es realitzen per via percutània guiades per tècniques d'imatge, tot i que també es pot aplicar en el transcurs d'una cirurgia (119).

La tècnica ablativa més utilitzada és la radiofreqüència, que utilitza un corrent elèctric per generar la calor. L'ablació per microones en canvi, utilitza l'energia electromagnètica (120). L'ablació per microones presenta diversos avantatges respecte la radiofreqüència: aconseguix un major volum de necrosi coagulativa en un menor temps d'aplicació, es poden ablacionar diverses lesions alhora, així com també lesions més grosses i la distribució de la lesió tèrmica es veu menys afectada per la proximitat als vasos portals i el seu efecte dissipador de la calor. El risc és que, al poder produir zones de necrosi més grosses, es poden danyar altres estructures o òrgans adjacents (121).

La cirurgia pot impactar negativament en la funcionalitat hepàtica del pacient, en canvi, no té un límit pel que fa a la mida de les lesions mentre siguin tècnicament resecables, permet conèixer l'anatomia patològica del tumor i així saber si té factors de mal pronòstic que el poden fer elegible per un trasplantament (122) i també permet estudiar la distància al marge de resecció. Pel que fa a la radiofreqüència, la seva capacitat per aconseguir una necrosi tumoral completa i sostinguda en el temps és més difícil de predir (123).

Per lesions menors de 2-3 cm, la radiofreqüència es troba associada a una menor morbimortalitat (124–126), és més cost-efectiva (127), i es relaciona amb una millor qualitat de vida que la cirurgia (128). Diferents assajos clínics han demostrat que no hi ha diferències entre la cirurgia i la radiofreqüència en lesions de fins a 4 cm pel que fa a la supervivència global, tot i que la supervivència lliure de malaltia podria ser superior

en pacients tractats quirúrgicament (129,130). Per lesions ≤ 2 cm els resultats obtinguts per les dos tècniques son sobreposables (131–133).

A banda de la mida del tumor, la localització de la lesió és clau per decidir-se per una tècnica o l'altra. Les lesions profundes requereixen d'un major sacrifici de parènquima per a poder-se reseca, la qual cosa afavoreix el tractament ablatiu. En canvi, en lesions superficials, el risc de ruptura i disseminació tumoral durant la radiofreqüència afavoreixen l'elecció del tractament quirúrgic (134). Per lesions en localitzacions desfavorables per la radiofreqüència, per exemple, properes al diafragma o a pedicles portals i per lesions localitzades en segments favorables per la cirurgia laparoscòpica, el control local del tumor és superior si es realitza una resecció hepàtica (135–137).

Les guies de l'EASL consideren la radiofreqüència com a tractament d'elecció per HCCs en estadi molt inicial, BCLC 0, en localitzacions favorables. També és el tractament d'elecció pels tumors BCLC 0 i A de fins a 3 cm que no siguin candidats a una cirurgia. (2). Les guies de l'APASL ho ofereixen com una alternativa acceptable a la cirurgia per lesions de fins a 3 cm (84), mentre que per les guies de l'AASLD el tractament d'elecció per HCCs en estadis molt inicials és la resecció hepàtica (7). Per lesions solitàries >2 cm (3 cm per l'APASL), totes les guies recomanen la resecció hepàtica com a primera opció terapèutica, sempre que aquesta sigui factible.

TRASPLANTAMENT HEPÀTIC

En l'HCC sobre un fetge cirròtic, el trasplantament tracta alhora el tumor i la malaltia hepàtica subjacent. Degut a la manca d'òrgans i que es pot produir una progressió tumoral mentre s'és en llista d'espera, s'han desenvolupat altres estratègies terapèutiques pels pacients amb un HCC en estadi inicial i una cirrosi compensada basades en la resecció hepàtica i els tractaments ablatius com a primera línia de tractament (2,55). Per aquest motiu, el trasplantament es recomana en pacients que compleixin els criteris de Milà però no puguin ser candidats a una resecció hepàtica per la severitat de la seva cirrosi (2,7).

Els criteris de Milà, definits l'any 1996, consisteixen en un nòdul únic de ≤ 5 cm, o en cas de tumors múltiples, un màxim de 3 nòduls ≤ 3 cm de mida i absència d'invasió vascular

macroscòpica (57). La supervivència esperada als 5 anys del trasplantament hepàtic en els pacients que compleixen aquests criteris és del 65-80%, similar a la dels trasplantaments hepàtics per indicació no tumoral (138). Posteriorment, s’han definit diverses expansions dels criteris de Milà que, si bé presenten una major taxa de recidiva, aconseguen una esperança de vida similar després del trasplantament que la dels pacients que compleixen els criteris clàssics (Figura 14) (138–143).

Nom	Criteris
UCSF	Tumor solitari $\leq 6,5\text{cm}$ o ≤ 3 tumors $\leq 4,5\text{cm}$
Up-to-seven	Suma del nombre total de tumors i la mida del tumor més gran, sense invasió microvascular
CUN	1 tumor $\leq 6\text{cm}$ o ≤ 3 tumors $\leq 5\text{cm}$
Toso	Volum tumoral total $\leq 115\text{cm}^3$ i AFP $\leq 400\text{ng/mL}$
Hangzhou University	$\leq 8\text{cm}$ de diàmetre total o $>8\text{cm}$ grau I o II i AFP $\leq 400\text{ng/mL}$
Onaca	Tumor solitari $\leq 6\text{cm}$ o fins a 4 tumors $\leq 5\text{cm}$
Tokyo	Màxim 5 tumors $\leq 5\text{cm}$
Kyoto	≤ 10 tumors $\leq 5\text{cm}$, Des-gamma-carboxy protrombina $\leq 300\text{mAU/mL}$
Asan	≤ 6 tumors $\leq 5\text{cm}$
Samsung	≤ 7 tumors $\leq 6\text{cm}$, AFP $\leq 1000\text{ng/mL}$
BCLC	1 tumor $\leq 7\text{cm}$, 3 tumors $\leq 5\text{cm}$, 5 tumors $\leq 3\text{cm}$, resposta mantinguda dins els criteris de Milà 6 mesos després del “downstaging”

Figura 14: Criteris extensos utilitzats pel trasplantament hepàtic, adaptat de Pavel MC i cols. (144).

L’Organització Catalana de Trasplantament, OCATT, utilitza els criteris de BCLC extensos per incloure un pacient en llista per a un trasplantament fora dels criteris de Milà (145). Aquests consisteixen en 1 nòdul $\leq 7\text{cm}$, 3 nòduls $\leq 5\text{cm}$ o 5 nòduls $\leq 3\text{cm}$ amb una resposta dins de criteris de Milà durant 6 mesos després de realitzar un tractament reductor del tumor (“downstaging”) (143). Aquest tractament, tan pot ser un tractament ablatiu, com cirurgia, TACE o TARE. L’AFP s’incorpora com a criteri de selecció pel mals resultats després d’un trasplantament en cas de trobar-se per sobre els 1000 ng/dL (146), ja que s’ha vist que, al combinar aquest biomarcador amb les característiques morfològiques del tumor, ajuda a predir el risc de recidiva (Figura 15) (147).

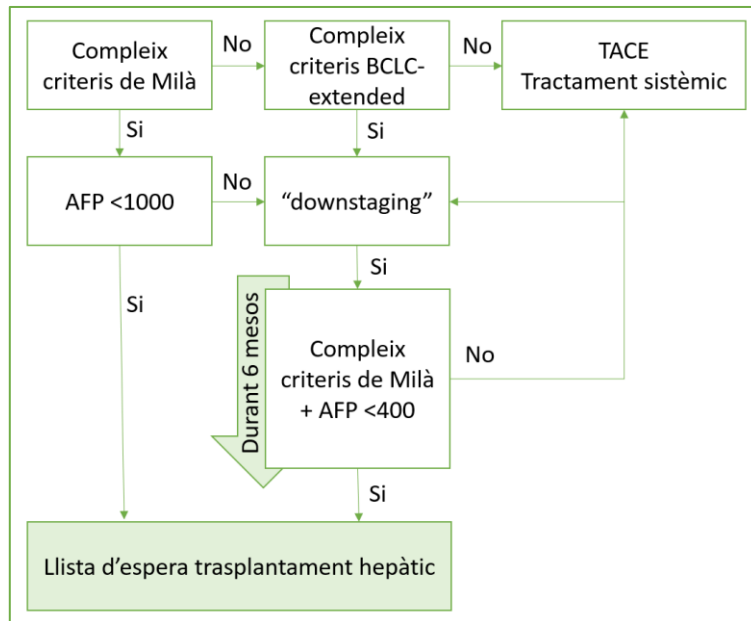


Figura 15: Esquema de maneig de l'OCATT, producció pròpia.

En pacients que s'ha realitzat una resecció hepàtica com a tractament de l'HCC i a l'estudi anatomopatològic es detecten factors relacionats amb un elevat risc de recidiva, es pot valorar un trasplantament d'entrada, "ab initio" (148). Es valorarà si el pacient compleix els criteris de Milà o de BCLC extensos en funció de les proves d'imatge prèvies a la cirurgia i, en cas que compleixi els criteris de BCLC extensos, es considerarà la cirurgia com un tractament reductor del tumor (145).

En el cas de l'aparició d'un nou tumor posteriorment al tractament d'un HCC també es pot considerar el trasplantament com a opció terapèutica. Si apareix més enllà dels 2 anys, es considera com un nou tumor primari. En el cas de que aquest nou tumor aparegui abans dels primers 2 anys, es considera com una recidiva (149), i es sumarà al tumor inicial per valorar els criteris de trasplantabilitat (145).

FACTORS DE RISC DE RECIDIVA DE L'HEPATOCARCINOMA

La recidiva de l'HCC es produeix en el 70% dels pacients als 5 anys de la cirurgia, essent la principal localització d'aquesta el fetge (150). En cas que la recidiva aparegui durant el primer any des de la cirurgia, es considera que aquesta és secundària a metàstasis intrahepàtiques i es troba associada a un pitjor pronòstic per l'agressivitat tumoral. En el període de temps entre el primer i segon any, la recidiva s'atribueix a una disseminació

a través de la circulació venosa portal del tumor primàri hepàtic. En canvi, a partir dels dos anys, si es detecta novament un HCC, la sospita és que es tracti d'un tumor "de novo" i no una recidiva veritable. (151). En l'actualitat, les guies de l'EASL no recomanen cap tractament adjuvant després d'una resecció hepàtica per la manca d'evidència del seu benefici (2). La prevenció i un tractament efectiu de la recidiva son vitals per aconseguir augmentar l'esperança de vida en aquests pacients.

La presència d'invasió vascular microscòpica és el principal factor de risc de recidiva de l'HCC així com la invasió vascular macroscòpica a nivell portal. Els nòduls satel·lit, considerats com metàstasis intraparenquimatoses, també son un indicador d'agressivitat tumoral. En la mateixa línia, el fet de tenir múltiples tumors, ja siguin per metàstasis intrahepàtiques o afectació multicèntrica, s'ha associat a un risc més elevat de recidiva en el fetge romanent (152). La mida tumoral, HCC > de 5 cm, podria estar relacionada amb la recidiva, ara bé, alguns estudis la relacionen més amb l'habitual associació d'aquests tumors grans amb la invasió vascular i els nòduls satel·lit que no pas amb les pròpies dimensions del tumor (153). Pel que fa a la presència d'una càpsula i el grau de diferenciació tumoral hi ha resultats contradictoris respecte la seva relació amb la recidiva de l'HCC (152).

Hipòtesis

Hipòtesis

L'HCC es desenvolupa majoritàriament en fetges afectats per cirrosi hepàtica. Actualment, l'únic tractament potencialment curatiu de l'HCC és la cirurgia, ja sigui la resecció hepàtica o el trasplantament hepàtic.

La resecció hepàtica presenta dues principals limitacions. Primerament, en el pacient cirròtic amb hipertensió portal, la resecció hepàtica s'associa a una elevada morbimortalitat i un elevat risc de descompensació hepàtica persistent. Per aquest motiu, els pacients amb hipertensió portal clínicament significativa s'han exclòs tradicionalment de les reseccions quirúrgiques i s'han considerat candidats a altres tractaments, com el trasplantament hepàtic en cas de complir-ne els criteris o tractaments locoregionals. D'altra banda, la resecció quirúrgica de l'HCC s'associa a una elevada taxa de recidiva hepàtica influint en la supervivència a llarg termini d'aquests pacients. La recidiva es troba agreujada en cas de no aconseguir-se uns marges quirúrgics lliures de tumor, situació relativament habitual en el pacient cirròtic ja que s'intenta preservar el màxim de parènquima hepàtic possible.

Per contra, el trasplantament hepàtic tracta tan la cirrosi com l'HCC oferint uns millors resultats oncològics. Ara bé, donats els nombrosos inconvenients associats al trasplantament i a la manca d'empelts disponibles, la resecció hepàtica es sol indicar com a tractament d'elecció fins i tot per pacients trasplantables si aquesta no es troba contraindicada.

En els últims anys s'han produït importants avenços en el tractament dels pacients cirròtics amb HCC, en part gràcies a la introducció de la laparoscòpia i a un refinament de la tècnica quirúrgica. Malgrat que hi ha treballs que postulen a favor d'ampliar els criteris de resecció hepàtica, encara no s'ha assolit un consens clar sobre noves possibles indicacions.

Per tant, amb l'objectiu d'expandir les indicacions de la resecció hepàtica de l'HCC en el pacient cirròtic, les nostres hipòtesis son:

1. Es poden aconseguir uns resultats acceptables en termes de morbimortalitat postoperatoria en la cirurgia de l'HCC en el pacient cirròtic amb hipertensió portal.
2. La resecció hepàtica de l'HCC en el pacient cirròtic amb hipertensió portal per via laparoscòpica presenta uns resultats postoperatoris comparables amb els dels pacients cirròtics sense hipertensió portal.
3. L'amplitud dels marges quirúrgics de l'HCC potencialment trasplantable té efectes sobre la trasplantabilitat de la recidiva i sobre la supervivència global, dificultant l'estratègia de salvament amb un trasplantament hepàtic.

Objectius

Objectius

1. Avaluar els resultats de morbidimortalitat a 90 dies dels pacients amb hipertensió portal clínicament significativa, definida com un gradient hepàtic venós ≥ 10 mmHg, després d'una resecció hepàtica per un hepatocarcinoma.
 - 1.1. Analitzar quins son els factors relacionats amb la descompensació hepàtica postoperatoria en els pacients amb hipertensió portal clínicament significativa.
 - 1.2. Estudiar quins son els factors predictors per aconseguir un resultat de llibre de text en el postoperatori de pacients amb hipertensió portal clínicament significativa.
 - 1.3. Determinar els resultats oncològics a llarg termini en els pacients amb hipertensió portal clínicament significativa.

2. Comparar els resultats a curt termini després d'una hepatectomia laparoscòpica per un hepatocarcinoma en pacients amb i sense hipertensió portal clínicament significativa, definida com un gradient hepàtic venós ≥ 10 mmHg.
 - 2.1. Avaluar la relació entre signes indirectes d'hipertensió portal i el diagnòstic d'hipertensió portal clínicament significativa.

3. Investigar en pacients afectats per un hepatocarcinoma i candidats a un trasplantament hepàtic si uns marges quirúrgics propers, < 10 mm després d'una resecció hepàtica inicial, impacten en la incidència, el temps d'aparició i la trasplantabilitat de la recidiva tumoral.

Material i mètodes i resultats

Material i mètodes i resultats

ARTICLE 1

Liver resection for hepatocellular carcinoma in patients with clinically significant portal hypertension

Resecció hepàtica de l'HCC en pacients amb hipertensió portal clínicament significativa

OBJECTIU 1:

Avaluar els resultats de morbimortalitat a 90 dies dels pacients amb hipertensió portal clínicament significativa, definida com un gradient hepàtic venós ≥ 10 mmHg, després d'una resecció hepàtica per un HCC.

Sub-objectius:

- 1.1 Analitzar quins son els factors relacionats amb la descompensació hepàtica postoperatoria en els pacients amb hipertensió portal clínicament significativa.
- 1.2 Estudiar quins son els factors predictors per aconseguir uns resultats de llibre de text (*Textbook outcomes*, TO) en el postoperatori de pacients amb hipertensió portal clínicament significativa.
- 1.3 Determinar els resultats oncològics a llarg termini en els pacients amb hipertensió portal clínicament significativa.

RESUM:

Antecedents i objectius: La resecció hepàtica en pacients amb HCC i hipertensió portal clínicament significativa definida com un gradient de pressió venosa hepàtica ≥ 10

mmHg no es recomana. En aquest estudi s'han avaluat els resultats dels pacients amb cirrosi i hipertensió portal clínicament significativa que es van sotmetre a una hepatectomia per HCC en centres altament especialitzats en cirurgia hepàtica.

Mètodes: es tracta d'un estudi multicèntric retrospectiu en el període comprés de l'any 1999 al 2019. Es van identificar els factors predictors de la descompensació hepàtica postoperatòria i d'obtenir uns TO.

Resultats: En total es van incloure 79 pacients amb una edat mitjana de 65 anys. El grau de Child-Pugh va ser A en el 99% dels pacients i el valor mitjà de MELD va ser de 8. La mitjana del gradient de pressió venosa hepàtica va ser de 12 mmHg. Es va realitzar una hepatectomia major en el 28% dels casos i el 34% dels pacients van ser intervinguts per laparoscòpia. Les taxes de mortalitat als noranta dies i de morbiditat severa van ser del 6% i del 27%, respectivament. Un 35% dels pacients va presentar una descompensació hepàtica postoperatòria que va esdevenir persistent als 3 mesos en el 10% dels casos. Els factors predictors de la descompensació hepàtica van incloure valors elevats de gradient de pressió venosa hepàtica preoperatoris ($p = 0,004$), un augment de la bilirubina total sèrica ($p = 0,02$) i l'hepatectomia per via laparotòmica ($p = 0,03$). Dels pacients, el 34% va aconseguir un TO, l'únic element predictor del qual va ser l'abordatge laparoscòpic ($p = 0,004$). Les taxes de supervivència global als 5 anys i de supervivència lliure de malaltia van ser del 55% i del 43%, respectivament.

Conclusions: Els pacients cirròtics amb HCC i hipertensió portal clínicament significativa poden ser intervinguts de resecció hepàtica amb taxes de mortalitat, morbiditat i descompensació hepàtica postoperatòries acceptables. L'abordatge laparoscòpic va ser l'únic predictor d'un TO.



Liver resection for hepatocellular carcinoma in patients with clinically significant portal hypertension

Daniel Azoulay,^{1,2,*} Emilio Ramos,³ Margarida Casellas-Robert,⁴ Chady Salloum,¹ Laura Lladó,³ Roy Nadler,² Juli Busquets,³ Celia Caula-Freixa,⁴ Kristel Mils,³ Santiago Lopez-Ben,⁴ Joan Figueras,⁵ Chetana Lim⁶

¹Department of Hepato-Biliary and Pancreatic Surgery and Liver Transplantation, AP-HP Paul Brousse Hospital, Villejuif, France; ²Department of Hepato-Biliary and Pancreatic Surgery and Transplantation, Sheba Medical Center, Faculty of Medicine Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel; ³Department of Hepato-Biliary and Pancreatic Surgery and Liver Transplantation, Hospital Universitari de Bellvitge, CIBERehd, Barcelona, Catalonia, Spain; ⁴Unit of Hepato-Biliary and Pancreatic Surgery, Department of General Surgery, Hospital Universitari Dr Josep Trueta, Girona, Catalonia, Spain; ⁵Hepato-Biliary and Pancreatic Surgery, Department of Surgery, "Sagrà Cor" Hospital University of Barcelona, Barcelona, Spain; ⁶Department of Hepato-Biliary and Pancreatic Surgery and Liver Transplantation, AP-HP Pitié-Salpêtrière Hospital, Paris, France

JHEP Reports 2021. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2020.100190>

Background & Aims: Liver resection (LR) in patients with hepatocellular carcinoma (HCC) and clinically significant portal hypertension (CSPH) defined as a hepatic venous pressure gradient (HVPG) ≥ 10 mmHg is not encouraged. Here, we reappraised the outcomes of patients with cirrhosis and CSPH who underwent LR for HCC in highly specialised liver centres.

Methods: This was a retrospective multicentre study from 1999 to 2019. Predictors for postoperative liver decompensation and textbook outcomes were identified.

Results: In total, 79 patients with a median age of 65 years were included. The Child-Pugh grade was A in 99% of patients, and the median model for end-stage liver disease (MELD) score was 8. The median HVPG was 12 mmHg. Major hepatectomies and laparoscopies were performed in 28% and 34% of patients, respectively. Ninety-day mortality and severe morbidity rates were 6% and 27%, respectively. Postoperative and persistent liver decompensation occurred in 35% and 10% of patients at 3 months. Predictors of liver decompensation included increased preoperative HVPG ($p = 0.004$), increased serum total bilirubin ($p = 0.02$), and open approach ($p = 0.03$). Of the patients, 34% achieved a textbook outcome, of which the laparoscopic approach was the sole predictor ($p = 0.004$). The 5-year overall survival and recurrence-free survival rates were 55% and 43%, respectively.

Conclusions: Patients with cirrhosis, HCC and HVPG ≥ 10 mmHg can undergo LR with acceptable mortality, morbidity, and liver decompensation rates. The laparoscopic approach was the sole predictor of a textbook outcome.

© 2020 The Author(s). Published by Elsevier B.V. on behalf of European Association for the Study of the Liver (EASL). This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introduction

Liver resection (LR) is one of the few first-line curative options for patients with cirrhosis, very-early/early-stage hepatocellular carcinoma (HCC) and preserved liver function.¹

In this setting of LR, portal hypertension (PHT) has been associated with increased postoperative morbidity and liver decompensation,^{2,3} which led to PHT being considered a formal contraindication for LR.⁴ Recently, updated guidelines from the European Association for the Study of the Liver (EASL) opened the door to LR for HCC in patients with PHT by endorsing a risk algorithm for postoperative liver decompensation.⁵ This algorithm includes the hierarchical interaction of three preoperative variables in the following order: presence of PHT; extent of resection; and model for end-stage liver disease (MELD) score. However, this algorithm was determined from a series of LRs performed with an open approach, in which PHT was defined by the presence of

indirect signs for this condition,⁴ whereas the laparoscopic approach decreases the risk of liver surgery,⁶⁻⁹ and the actual measurement of the hepatic venous pressure gradient (HVPG), which is the current gold-standard method for ascertaining clinically significant PHT (CSPH, defined as HVPG ≥ 10 mm Hg), highlights the limited sensitivity and specificity of indirect signs.^{10,11}

This background motivated the creation of a consortium of specialised liver centres in which all non-surgical and surgical approaches, including laparoscopy, are available and where HVPG measurement is routine in the preoperative assessment before LR for HCC in patients with cirrhosis. Here, we assessed the short-term and oncological outcomes of selected patients with CSPH after LR for HCC, taking into account patient-oriented outcomes. Reasonable results, namely a reasonable rate of postoperative liver decompensation and the possibility of achieving a textbook outcome, including in technically difficult cases, would promote reconsideration of the indications for resection in the selected group of patients with cirrhosis and CSPH.

Materials and methods

Study design

The study population included all consecutive patients with cirrhosis and preoperative CSPH, as assessed by HVPG

Keywords: Hepatectomy; Hepatic venous pressure gradient; Clinically significant portal hypertension; Postoperative liver decompensation; Textbook outcome.

Received 20 August 2020; received in revised form 10 September 2020; accepted 16 September 2020 available online 8 October 2020

* Corresponding author. Address: Centre Hépatobiliaire, AP-HP Hôpital Paul Brousse, Avenue Paul Vaillant Couturier, 94000 Villejuif, France.

E-mail address: daniel.azoulay@aphp.fr (D. Azoulay).



ELSEVIER



measurement, who underwent LR for HCC between November 1999 and March 2019 in three Western liver centres (Henri Mondor Hospital, Créteil, France; Universitari Dr Josep Trueta Hospital, Girona, Spain; and Universitari de Bellvitge Hospital, Barcelona, Spain).

The primary endpoint was to assess the safety of LR in patients with preoperative CSPH, evaluated as 90-day mortality and morbidity. Secondary endpoints included the occurrence of postoperative liver decompensation, a textbook outcome, and long-term oncological outcomes. The study protocol was designed according to the ethical guidelines of the 1975 Declaration of Helsinki and approved by the institutional review boards of the three centres.

Study population

The diagnosis of HCC relied on the acknowledged diagnostic criteria of HCC. First, to be considered potential candidates for LR, patients had to fulfil the following criteria: no previous history of ascites, variceal rupture, or spontaneous encephalopathy; no prohibitive comorbidities; Child-Pugh class A liver function or class B, provided this was because of biliary obstruction; and a plan for a complete macroscopic resection combined with a sufficient future remnant liver volume upon preoperative computed tomography (CT) volumetric assessment [following percutaneous portal vein embolisation (PVE) whenever needed¹²]. The alpha-fetoprotein (AFP) level was not considered in the decision for surgery. Second, all of the above-selected patients underwent preoperative PHT assessment, including transjugular HVPG measurement complying with technical recommendations,¹³ CT and upper gastrointestinal endoscopy. Briefly, within the 2 weeks before surgery, HVPG measurements were performed in fasting conditions under local anaesthesia. The right jugular vein was canalised under ultrasonographic guidance. A 7-French balloon-tipped catheter ('Fogarty' Edwards Lifesciences LLC, Irvine, CA, USA) was guided into the main right or middle hepatic vein for measurements of wedged and free HVPGs to calculate the HVPG. All measurements were taken in triplicate and averaged to obtain the baseline HVPG. HVPG ≥ 10 mmHg indicated the presence of CSPH¹⁴ regardless of the presence of oesophageal varices, thrombopenia, or splenomegaly.

The presence of oesophageal varices or the coexistence of a platelet count $<10^9/L$ and splenomegaly >120 mm in diameter were considered surrogates of CSPH.¹⁵ At this stage, patients with HVPG ≥ 30 mmHg were arbitrarily excluded from resection. The indications for surgery, planned resection, and the chosen approach were homogenous across centres (see later) and decided during board meetings at each liver centre.

Surgical approach and complexity of liver resection

Laparoscopic approach, repeat hepatectomy, or anatomical resection were performed whenever possible. The laparoscopic approach was chosen according to the guidelines of the World Consensus Conference on Laparoscopic Surgery.^{16,17}

The technical difficulty of each procedure was evaluated based on a 3-level classification validated for both the laparoscopic and open approaches.^{18,19} Briefly, this comprised three levels of technical difficulty [low, wedge resection and left lateral sectionectomy; moderate, anterolateral segmentectomy (from segments II to VI) and left hepatectomy; and high: posterolateral segmentectomy (segments VII, VIII, and I), right and

extended right hepatectomy, right posterior sectionectomy, central hepatectomy, and extended left hepatectomy].

Major resection was defined as resection ≥ 3 contiguous Couinaud's segments. Morbidity was evaluated according to the comprehensive complication index described by Slankamenac *et al.*²⁰ (available at www.assesssurgery.com/calculator_single/). Severe morbidity was defined by a Comprehensive Complication Index (CCI) ≥ 26.2 , which refers to 1 complication of Clavien-Dindo grade IIIa.²¹

Liver complications (grade A or higher) included liver failure,²² bile leakage,²³ and haemorrhage,²⁴ as defined by the International Study Group on Liver Surgery. Postoperative ascites and encephalopathy were defined based on the definition of Moore *et al.*²⁵ and Vilstrup *et al.*,²⁶ respectively. Non-liver complications included cardiopulmonary and infectious complications and acute kidney injury.²⁷

Three binary composite endpoints were used: postoperative liver decompensation; persistent liver decompensation at 3 months; and textbook outcome. Postoperative liver decompensation was defined as present when at least 1 of the following complications occurred within 3 months after resection: liver failure; ascites; or encephalopathy. Persistent liver decompensation was defined as present when at least 1 of the following three liver complications occurred at 3 months after resection: jaundice and/or ascites and/or encephalopathy.²⁸ A textbook outcome was achieved when all 6 of the following criteria were met: no perioperative transfusion; no major postoperative complications (CCI <26.2); no mortality within 90 days or during the hospital stay; hospital stay $<50^{\text{th}}$ percentile of the total cohort (≤ 8 days); R0 resection (≥ 1 mm), and no readmission.^{29–32}

Postoperative mortality included any death within 90 days or during hospitalisation for LR. Readmission included any hospitalisation occurring after discharge within 90 days following LR.

Follow-up

Patients were followed up every 4 months for the first 2 years and every 6 months thereafter. Tumour recurrence and liver status were monitored, and patients were treated according to disease presentation. HCC recurrence, persistent liver decompensation, or death were recorded as major impact events. Follow-up for this study was completed on 11 April 2020.

Statistical analysis

Continuous variables were expressed as the median and 25–75th IQR. Categorical variables were expressed as numbers and percentages. Student's *t* test, the Mann-Whitney *U* test and Fisher's exact test were used as appropriate.

Overall survival was defined as the period between the date of hepatectomy and the date of death or last follow-up. Recurrence-free survival was defined as the period between the date of hepatectomy and the date of first recurrence or death.

Two multivariate regression logistic analyses were performed to identify the independent predictors of: (1) postoperative liver decompensation; and (2) textbook outcome. All pre- and intraoperative variables associated with these two latter composite endpoints in the univariable analysis ($p < 0.1$) were included in the multivariate analysis. Statistical analysis was performed using Statview version 5.0 (SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA). The present study complied with RECORD guidelines.³³

Results

Study population

During the study period, a total of 375 consecutive patients with HCC and liver cirrhosis who had LRs underwent HVPG assessment before surgery. The study population comprised 79 (21%) patients with preoperative CSPH, namely, those with HVPG ≥10 mmHg. The baseline characteristics of the study population are shown in Table 1. Viral infection (63%) was the most common cause of cirrhosis. The Child-Pugh grade of 78 (99%) patients was A, and the median MELD score was 8 (IQR: 6–9). The median HVPG was 12 mmHg (IQR: 11–15, range 10–26 mmHg). Indirect signs of CSPH were observed in 31 (39%) patients: oesophageal varices were present in 26 (33%) and splenomegaly and thrombopenia in 12 (15%). Only 7 (9%) patients met all the surrogate criteria for CSPH, and 28 (35%) patients had none of them. Tumours presented as a single nodule in 66 patients (84%), and the median size of the largest nodule was 27 (IQR: 18–35) mm.

Table 2 shows the detailed intraoperative events. The open approach was used in 52 (66%) patients, and the laparoscopic approach was used in 27 (34%) patients, with 1 case (4%) of conversion to the open approach. The latter was evaluated in the laparoscopic group on an intent-to-treat basis. Minor LR was performed in 72% (n = 65) of patients. Eleven (14%) patients needed intraoperative blood transfusion.

Ninety-day mortality and morbidity

Overall, the 90-day mortality rate was 6% (n = 5; Table 3); 3 and 2 patients had major and minor resections, respectively. All patients

Table 1. Baseline clinical, laboratory and tumour characteristics of the study population.

Variables	Study population (79 patients)
Age (years)	65 (59–70)
Male gender, yes	65 (82)
Body mass index (kg/m ²)	29 (25–31)
ASA score >2	38 (48)
Previous treatment before resection	18 (23)
Hepatectomy	2 (3)
Local destruction	2 (3)
TACE	12 (15)
Sorafenib	2 (3)
Child-Pugh class (A/B)	78 (99)/1 (1)
HVPG (mmHg)	12 (11–15)
Surrogate criteria of CSPH	31 (39)
Oesophageal varices	26 (33)
Splenomegaly and thrombopenia*	12 (15)
Viral infection	50 (63)
MELD score	8 (6–9)
Pre-resection blood tests	
Serum albumin (g/L)	40 (37–43)
Serum total bilirubin (μmol/L)	12 (8–18)
Platelet (/10 ⁵ /ml)	133 (101–167)
Serum creatinine (μmol/L)	83 (67–92)
AFP (ng/ml)	8 (4–38)
Multiple nodules	13 (16)
Maximum tumour size (mm)	27 (18–35)
Resection margin (mm)	5 (2–10)
Satellite nodules	9 (11)
Macrovascular invasion	3 (4)
Microvascular invasion	25 (32)
Poor differentiated tumours	5 (6)

Results are presented as median (IQR) or n (%). AFP, α-fetoprotein; ASA, American Society of Anesthesiologists; CSPH, clinically significant portal hypertension; HVPG, hepatic venous pressure gradient; MELD, Model for End-Stage Liver Disease; LLR, laparoscopic liver resection; TACE, transarterial chemoembolisation.

* Splenomegaly >120 mm in diameter and platelet count <100,000/ml.

Table 2. Surgical procedures and intraoperative characteristics.

Variable	Study population (79 patients)
Portal vein embolisation	5 (6)
Repeat hepatectomy	2 (3)
Laparoscopic hepatectomy	27 (34)
Anatomical resection*	45 (57)
Type of surgical procedure	
Wedge resection	34 (43)
Segmentectomy	17 (22)
Bisegmentectomy	14 (18)
Major hepatectomy†	14 (18)
Left-sided hepatectomy	5 (6)
Right-sided hepatectomy	9 (11)
Multiple hepatectomies	6 (8)
Associated procedures‡	8 (10)
Technical difficulty grade (low/moderate/high)	44 (56)/14 (18)/21 (27)
Inflow clamping	66 (84)
Duration of inflow clamping (min)	30 (10–48)
Duration of operation (min)	240 (180–300)
Blood loss (ml)	200 (110–611)
Blood transfusion	11 (14)
Red blood cell units (mean ± SD)	1.3 ± 0.8
Intraoperative mortality	0 (0)

Results are presented as median (IQR) or n (%), unless indicated otherwise. * Defined as any type of systematic resection of the portal areas based on Couinaud classification.

† Major hepatectomy defined by resection ≥3 Couinaud segments.

‡ Associated procedures included partial hepatectomy (3 patients), local destruction (2 patients), portal thrombectomy (1 patient), opening of the diaphragm (1 patient), portal thrombectomy, and opening of the diaphragm (1 patient).

had postoperative liver decompensation, and 3 had persistent liver decompensation at 3 months. Causes of death included persistent liver decompensation in 3 patients (liver failure in 2 patients and ascites in 1 patient), new onset of ascites in 1 patient, and postoperative diffuse portal vein thrombosis in 1 patient.

The details of postoperative complications are shown in Table 3. Overall, 53 of 79 patients developed postoperative complications (morbidity rate = 67%) with a median CCI of 8.7 (0–30). Major complications (CCI ≥26.2) occurred in 21 (27%) patients.

Postoperative ascites, liver failure, haemorrhage, and bile leakage occurred in 25 (3%), 6 (8%), 6 (8%), and 3 (4%) patients, respectively. The median hospital stay was 14 (IQR: 8–19) days. Nine (10%) patients needed readmission.

Postoperative liver decompensation

Overall, 28 (35%) patients developed at least 1 sign of postoperative liver decompensation, including ascites in 25 patients, jaundice in 6, and encephalopathy in 3. Among them, 5 (18%, 5/28) died within 90 days of surgery (see later). An increased preoperative HVPG value [p = 0.004; odds ratio (OR) = 1.5; 95% CI = 1.1–1.9], increased elevated preoperative serum total bilirubin (p = 0.02; OR = 1.1; 95% CI = 1.0–1.3), and open approach (p = 0.03; OR = 8.7; 95% CI = 1.2–63.9) were independent predictors of postoperative liver decompensation (Table 4).

At 3 months following resection, 8 (10%) patients had persistent liver decompensation: 5 had refractory ascites, 2 had jaundice and ascites, and 1 had encephalopathy. Four (50%, 4/8) of them died within 12 months following surgery.

Textbook outcomes

A textbook outcome was achieved in 27 (34%) patients. The distributions of each textbook outcome criterion are shown in

Table 3. Short and long-term outcomes.

Outcome	N =79
Any perioperative morbidity	53 (67)
CCI	8.7 (0–28)
Severe morbidity (CCI \geq 26.2)	21 (27)
Combined medical, surgical and/or liver-related complications	16 (20)
Medical complications only	14 (18)
Infection	14 (18)
Cardiac and respiratory	14 (18)
Acute kidney injury	4 (5)
Surgical complication only	7 (9)
Wound complications	3 (4)
Haemorrhage	6 (8)
Fluid collections requiring percutaneous drainage	10 (13)
Surgical reintervention	2 (3)
Liver-related complications only	16 (20)
Ascites	25 (3)
Biliary fistula	3 (4)
Encephalopathy	3 (4)
Liver failure	6 (8)
Postoperative liver decompensation	28 (35)
Persistent liver decompensation at 3 months	8 (10)
Jaundice and ascites	2 (3)
Ascites	5 (6)
Encephalopathy	1 (1)
Postoperative hospital stay (days)	8 (6–15)
Mortality	
90-day mortality	5 (6)
1-year mortality	9 (11)
HCC recurrence	36 (46)
Timing (months following resection)	22 (1–43)
Intrahepatic/extrahepatic/both recurrence	33 (92)/2 (6)/1 (2)
Curative treatment*	14 (39)
Treatment type [†]	
Liver transplantation	3 (8)
Re-hepatectomy	2 (6)
Local destruction	9 (25)
TACE	10 (28)
Combination local destruction and chemotherapy	1 (3)
Best supportive care	11 (31)
Postoperative follow-up (months)	39 (18–56)

Results are presented as median (IQR) or n (%).

CCI, Comprehensive Complication Index; TACE, transarterial chemoembolisation.

* Curative treatment included transplantation, surgery and local destruction.

[†] The most effective treatment was retained when a multimodal management was implemented.

Figure 1. In the multivariate analysis, the laparoscopic approach emerged as the sole independent predictor associated with textbook outcome ($p = 0.004$, OR = 5.6; 95% CI = 1.7–18.2; Table 5). Textbook outcomes were achieved in 63% and 19% ($p = 0.0001$) of patients who underwent laparoscopic and open LR, respectively. A textbook outcome was observed in 7% and 40% ($p = 0.02$) of patients who underwent major and minor LR, respectively. A textbook outcome was achieved in 43%, 43%, and 10% ($p = 0.02$) of patients submitted to surgeries graded as low, moderate, and high difficulty, respectively. A textbook outcome was achieved in 56%, 37%, 0%, and 0% of patients with tumours classified as Barcelona–Clinic Liver Cancer (BCLC) 0, A, B, and C, respectively ($p = 0.01$).

Long-term oncological outcomes

During the follow-up period, recurrence occurred in 36 (46%) patients with a median delay of 22 months (IQR: 1–43). The first recurrence was intrahepatic in most cases (33 patients, 92%). Curative treatment could be applied in 14 (39%) patients,

including liver transplantation, re-hepatectomy, and local destruction in 8%, 6%, and 25% of patients, respectively.

The 1-, 3-, and 5-year overall survival rates were 89%, 73%, and 55%, respectively (Figure 2). The 1-, 3-, and 5-year recurrence-free survival rates were 82%, 62%, and 43%, respectively (Figure 2).

Discussion

In the present series, LR for HCC in selected patients with cirrhosis and actual CSPH, as assessed by HVPG measurement, was performed with acceptable results not only in terms of standard medical-centered outcomes, including 90-day mortality (6%), overall morbidity (67%), and 5-year overall survival (55%), but also in terms of patient-centered outcomes, with textbook outcomes achieved in one-third of patients across the various technical difficulty and BCLC grades. In addition, our selection criteria increased the number of LRs for HCC by 21%.

The updated EASL guidelines endorse a risk algorithm for postoperative decompensation following LR for HCC,⁵ which includes the hierarchical interaction of three variables in the following order: presence of PHT; extent of resection; and MELD score. In these guidelines, CSPH is no longer a formal contraindication for the resection of HCC in patients with cirrhosis, provided that this is balanced by the extent of LR and liver function. Importantly, the above-mentioned algorithm was developed from a series of surgeries all performed with an open approach, in which CSPH was defined by the presence of indirect signs for this condition⁴; however, the laparoscopic approach *per se* is acknowledged to decrease the risk of liver surgery,^{6,8,34} and surrogates of CSPH lack sensitivity and specificity compared with the HVPG measurement^{10,11,35,36} and >50% of compensated patients, as in our study population, with HVPG \geq 10 mmHg might have no varices and normal or almost normal platelet count.³⁶ In this subset of well-selected patients with HVPG \geq 10 mmHg, some centres, following the guidelines, reported reasonable surgical and acceptable long-term oncological outcomes, with postoperative liver decompensation ranging from 6% to 33% and 3-year survival ranging from 72% to 79%.^{28,37,38}

Clearly, the present series only included selected patients with good general condition [52% with American Society of Anesthesiologists (ASA) score <2], a preserved liver condition (99% with Child-Pugh A, median MELD score of 8), and favourable tumour biology (84% with single nodules, median tumour size of 27 mm, median AFP level = 8 ng/ml). Nevertheless, it comprised a full spectrum of the three aspects of tumours across the BCLC classification, of the magnitude of surgical procedures from non-anatomical to major resections, and of technical complexity. The mortality and morbidity rates as well as the postoperative liver decompensation incidence achieved here do not require further comment, because they were concordant with those reported by other series including patients with CSPH defined by HVPG \geq 10 mmHg.^{2,28,37,38} We consider that the comparison of these results to those obtained when the criteria per the guidelines to proceed for surgery are met, is at least debatable, if even clinically sound, because these guidelines target both the best perioperative outcome and longest survival time possible following surgery for the ideal surgical candidates. We acknowledge the value of guideline recommendations and expected results, but we also consider it meaningful to clinicians and patients to provide a comparison between surgical management and the best non-surgical management for clinical

Table 4. Uni- and multivariable analysis of variables associated with postoperative liver decompensation.

Variable	Postoperative liver decompensation		Univariate p value	Multivariate p value [OR (95% CI)]
	Yes (n = 28)	No (n = 51)		
Age (years)	66 (59–70)	65 (58–70)	0.90	
Male sex	24 (86)	41 (80)	0.55	
BMI (kg/m ²)	28 (22–31)	29 (25–32)	0.24	
ASA score >2	11 (39)	27 (53)	0.25	
Viral aetiology	21 (75)	29 (57)	0.11	
Previous treatment	8 (29)	10 (20)	0.36	
Repeat hepatectomy	0 (0)	2 (4)	0.29	
Child-Pugh class B	0 (0)	1 (2)	0.46	
HVPG (mmHg)	14 (12–20)	11 (10–13)	<0.0001	0.004 [1.5 (1.1–1.9)]
Indirect signs of CSPH	13 (46)	18 (35)	0.33	
Oesophageal varices	11 (39)	15 (29)	0.37	
Splenomegaly and thrombopenia	5 (18)	7 (14)	0.62	
MELD score	8 (6–10)	8 (6–9)	0.40	
Creatinine (µmol/L)	75 (67–95)	83 (69–92)	0.60	
Serum total bilirubin (µmol/L)	16 (11–23)	11 (8–15)	0.002	0.02 [1.1 (1.0–1.3)]
Serum albumin (g/L)	37 (34–41)	41 (38–44)	0.03	0.93
Platelet (10 ³ /mm ³)	130 (95–164)	135 (104–167)	0.36	
Portal vein embolisation	4 (14)	1 (2)	0.03	0.99
Major resection	9 (32)	5 (10)	0.01	0.67
Open approach	23 (82)	29 (57)	0.02	0.03 [8.7 (1.2–63.9)]
Anatomical resection	18 (64)	26 (51)	0.25	
Associated procedures	4 (14)	4 (8)	0.36	
Inflow clamping	23 (82)	43 (84)	0.80	
Operative time (min)	230 (184–344)	240 (180–300)	0.34	
Blood transfusion	8 (29)	3 (6)	0.005	0.20
High grade of technical difficulty	17 (61)	18 (35)	0.03	0.33

Results are presented as median (IQR) or n (%).

ASA, American Society of Anesthesiologists; CSPH, clinically significant portal hypertension; HVPG, hepatic venous pressure gradient; MELD, Model for End-Stage Liver Disease; OR, odds ratio.

decision-making and on an intent-to-treat basis. Given the paucity of data published, the natural outcome of patients treated on an intent-to-treat basis is not well known, but median survival has been reported to be <36 months.¹

Textbook outcome is a composite endpoint that integrates a selection of relevant peri- and postoperative outcomes, and represents the ideal postoperative course following a surgical procedure. Evaluating textbook outcome among patients with cirrhosis, CSPH and HCC is particularly interesting not only because it gives an overview of the overall quality of care following LR for HCC, but also

because it shows that ideal perioperative outcomes can be achieved in these non-ideal patients. In the present series, a textbook outcome was achieved overall in one-third of patients, including 7% and 23% of those who underwent major hepatectomies and moderate/highly complex surgery, respectively. This composite criterion is one of the latest patient-centered outcomes^{39,40} added to improve the vital patient-doctor decision process⁴¹ to proceed for surgery, including the provision of tool aids for decisions, recommendations from guidelines and consensus conferences.

Interestingly, the laparoscopic approach was the sole independent predictor of a textbook outcome in the present series of *a priori* high-risk patients. Unsurprisingly, patients with very/early HCC were more likely to achieve a textbook outcome than were those with more advanced tumour stages (BCLC B/C). Patients with minor and low-difficulty LRs were also more likely to achieve a textbook outcome than were those with major and moderate/high-difficulty LRs. Overall, the textbook rate observed in the present series was lower than that reported in a previous series (62.3%).³² There are several possible reasons for this difference, including the baseline characteristics of the patients (70.1% with ASA score <2, 36.2% with only cirrhosis) and the definition of the textbook outcome itself.

This study was retrospective. However, the data were obtained from a multicentric prospectively maintained database, making this series of LRs in patients with cirrhosis and confirmed CSPH the largest available. Given that the main objective of this study was to reappraise the outcomes in this highly selected group of patients in terms of the effects of the laparoscopic surgery and the assessment of textbook outcome, rather than to confirm what previous studies had already shown in terms of feasibility and safety, we did not compare our study population with patients with HVPG <10 mmHg as controls. The most

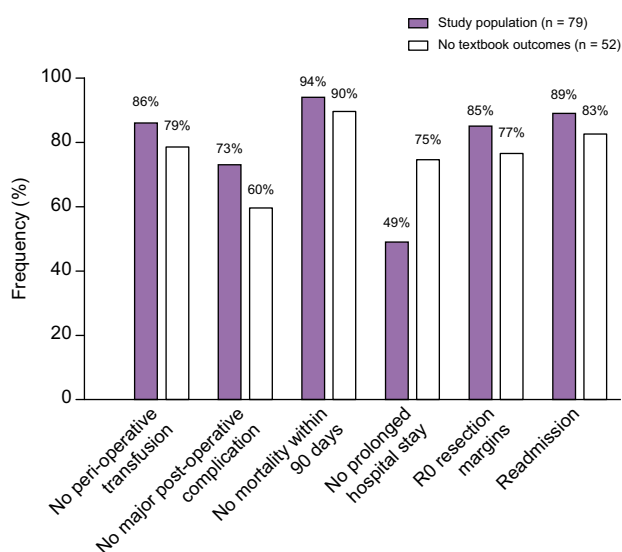


Fig. 1. Distribution of each textbook outcome criterion.

Table 5. Uni- and multivariable analysis of variables associated with a textbook outcome.

Variable	Textbook outcomes		Univariate p value	Multivariate p value [OR (95% CI)]
	Yes (n = 27)	No (n = 52)		
Age (years)	64 (59–71)	66 (44–69)	0.59	
Male sex	21 (78)	44 (85)	0.45	
Body mass index (kg/m ²)	27 (24–30)	30 (26–32)	0.19	
ASA score >2	14 (52)	24 (46)	0.63	
Virus-related cirrhosis	16 (59)	34 (65)	0.59	
Previous treatment	4 (15)	14 (27)	0.22	
Repeat hepatectomy	1 (4)	1 (2)	0.63	
Child-Pugh class B	0 (0)	1 (2)	0.47	
HVPG (mmHg)	11 (10–14)	12 (11–16)	0.13	
Indirect signs of CSPH	12 (44)	19 (37)	0.49	
Oesophageal varices	10 (37)	16 (31)	0.57	
Splenomegaly and thrombopenia	4 (15)	8 (15)	0.95	
MELD score	8 (6–9)	8 (6–9)	0.57	
Creatinine (μmol/L)	84 (70–91)	78 (67–97)	0.48	
Total Bilirubin (μmol/L)	11 (8–15)	14 (9–19)	0.06	0.21
Albumin (g/L)	42 (39–44)	39 (36–42)	0.05	0.43
Platelet (10 ³ /mm ³)	127 (96–167)	134 (104–164)	0.30	
Portal vein embolisation	0 (0)	5 (10)	0.10	0.99
Major resection	1 (4)	13 (25)	0.02	0.70
Laparoscopic approach	10 (37)	42 (81)	0.0001	0.003 [7.2 (2.0–25.6)]
Anatomical resection	14 (52)	30 (58)	0.62	
Associated procedures	1 (4)	7 (13)	0.17	
Inflow clamping	6 (22)	7 (13)	0.32	
Operative time (min)	230 (180–293)	240 (188–334)	0.17	
High grade of technical difficulty	8 (30)	27 (52)	0.06	0.13

Results are presented as median (interquartile range) or n (%).

ASA, American Society of Anesthesiologists; CSPH, clinically significant portal hypertension; HVPG, hepatic venous pressure gradient; MELD, Model for End-Stage Liver Disease; OR, odds ratio.

appropriate control group would be patients with HVPG ≥10 mmHg who did not undergo surgery. Ideally, a randomised controlled trial comparing resection to non-resection management in the selected population (*i.e.* in patients with 10 mmHg < HVPG <30 mmHg, good general status and preserved liver and kidney function, and low MELD score) would be performed. However, considering the results obtained here, we are not convinced that this trial would be ethical, if ever feasible, because of the limited number of eligible patients.

Liver transplantation is the best available treatment for patients with HCC and PHT, but the shortage of liver grafts, strict inclusion criteria (*e.g.* age, comorbidities, and tumour characteristics) together with the risks of dropout from the waiting list because of PHT⁴² could preclude access for a large number of candidates. Interestingly, 56% (n = 44) of patients in the present series were initially transplantable based on the acknowledged transplantation criteria.

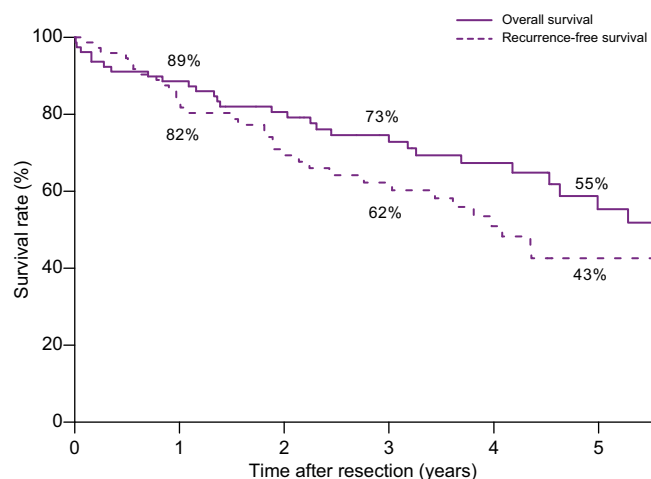
The low rate of posthepatectomy liver failure (8%, n = 6 in this series) methodologically hampered a sound multivariate analysis to identify the independent predictors of this major complication. This event was rare in this series compared with others, again because of the stringent selection of candidates for surgery. Finally, the number of patients did not allow us to perform a subanalysis regarding a potential effect of centre difference or era difference on outcomes.

Conclusions

Patients with cirrhosis, HCC, and measured CSPH (*i.e.* HVPG ≥10 mmHg) can be resected with acceptable rates of mortality, morbidity, liver decompensation, and even a textbook outcome. These results can be achieved in selected patients with preserved liver function, good general status, and sufficient remnant liver volume.

Abbreviations

AFP, alpha-fetoprotein; ASA, American Society of Anesthesiologists; BCLC, Barcelona-Clinic Liver Cancer; CCI, Comprehensive Complication Index; CSPH, clinically significant portal hypertension; CT, computed tomography; EASL, European Association for the Study of the Liver; HVPG, hepatic venous pressure gradient; MELD, model for end-stage liver disease; LLR,



N° at risk	0	1	2	3	4	5
OS	79	70	57	44	29	16
RFS	79	58	45	32	20	10

Fig. 2. Overall survival (OS) and recurrence-free survival (RFS) rates of the study population.

laparoscopic liver resection; LR, liver resection; PHT, portal hypertension; PVE, portal vein embolisation; TACE, transarterial chemoembolisation.

Conflict of interest

The authors declare no conflicts of interest that pertain to this work. Please refer to the accompanying ICMJE disclosure forms for further details.

Authors' contributions

Study concept and design: DA, CL; acquisition, analysis and interpretation of data: all authors; drafting of manuscript: DA, CL, CS; critical revision of manuscript for important intellectual content: ER, MCR, LL, RN, JB, CCF, KM, SLB, JF; final approval of manuscript: all authors.

Data availability

The data that support the findings of this study are available on request from the corresponding author.

Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2020.100190>.

References

[1] EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2018;69:182–236.

[2] Bruix J, Castells A, Bosch J, Feu F, Fuster J, Garcia-Pagan JC, et al. Surgical resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: prognostic value of preoperative portal pressure. *Gastroenterology* 1996;111:1018–1022.

[3] Cescon M, Vetrone G, Grazi GL, Ramacciato G, Ercolani G, Ravaioli M, et al. Trends in perioperative outcome after hepatic resection: analysis of 1500 consecutive unselected cases over 20 years. *Ann Surg* 2009;249:995–1002.

[4] Llovet JM, Bru C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999;19:329–338.

[5] Citterio D, Facciorusso A, Sposito C, Rota R, Bhoori S, Mazzaferro V. Hierarchic interaction of factors associated with liver decompensation after resection for hepatocellular carcinoma. *JAMA Surg* 2016;151:846–853.

[6] Han HS, Shehta A, Ahn S, Yoon YS, Cho JY, Choi Y. Laparoscopic versus open liver resection for hepatocellular carcinoma: case-matched study with propensity score matching. *J Hepatol* 2015;63:643–650.

[7] Ciria R, Gomez-Luque I, Ocana S, Cipriani F, Halls M, Briceño J, et al. A systematic review and meta-analysis comparing the short- and long-term outcomes for laparoscopic and open liver resections for hepatocellular carcinoma: updated results from the European Guidelines Meeting on Laparoscopic Liver Surgery, Southampton, UK, 2017. *Ann Surg Oncol* 2018;26:252–263.

[8] Sposito C, Battiston C, Facciorusso A, Mazzola M, Muscarà C, Scotti M, et al. Propensity score analysis of outcomes following laparoscopic or open liver resection for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 2016;103:871–880.

[9] Nomi T, Hirokawa F, Kaibori M, Ueno M, Tanaka S, Hokuto D, et al. Laparoscopic versus open liver resection for hepatocellular carcinoma in elderly patients: a multi-centre propensity score-based analysis. *Surg Endosc* 2019;34:658–666.

[10] Qamar AA, Grace ND, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Burroughs AK, et al. Platelet count is not a predictor of the presence or development of gastroesophageal varices in cirrhosis. *Hepatology* 2008;47:153–159.

[11] Berzigotti A, Seijo S, Arena U, Abraldes JG, Vizzutti F, García-Pagán JC, et al. Elastography, spleen size, and platelet count identify portal hypertension in patients with compensated cirrhosis. *Gastroenterology* 2012;144:102–111.

[12] Azoulay D, Castaing D, Krissat J, Smail A, Hargreaves GM, Lemoine A, et al. Percutaneous portal vein embolization increases the feasibility and safety of major liver resection for hepatocellular carcinoma in injured liver. *Ann Surg* 2000;232:665–672.

[13] Bosch J, Abraldes JG, Berzigotti A, Garcia-Pagan JC. The clinical use of HVPG measurements in chronic liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009;6:573–582.

[14] Bosch J, Garcia-Pagan JC, Berzigotti A, Abraldes JG. Measurement of portal pressure and its role in the management of chronic liver disease. *Semin Liver Dis* 2006;26:348–362.

[15] Berzigotti A, Reig M, Abraldes JG, Bosch J, Bruix J. Portal hypertension and the outcome of surgery for hepatocellular carcinoma in compensated cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2014;61:526–536.

[16] Buell JF, Cherqui D, Geller DA, O'Rourke N, Iannitti D, Dagher I, et al. The international position on laparoscopic liver surgery: the Louisville Statement, 2008. *Ann Surg* 2009;250:825–830.

[17] Wakabayashi G, Cherqui D, Geller DA, Buell JF, Kaneko H, Han HS, et al. Recommendations for laparoscopic liver resection: a report from the second international consensus conference held in Morioka. *Ann Surg* 2015;261:619–629.

[18] Kawaguchi Y, Fuks D, Kokudo N, Gayet B. Difficulty of laparoscopic liver resection: proposal for a new classification. *Ann Surg* 2017;267:13–17.

[19] Kawaguchi Y, Hasegawa K, Tzeng CD, Mizuno T, Arita J, Sakamoto Y, et al. Performance of a modified three-level classification in stratifying open liver resection procedures in terms of complexity and postoperative morbidity. *Br J Surg* 2019;107:258–267.

[20] Slankamenac K, Graf R, Barkun J, Puhon MA, Clavien PA. The comprehensive complication index: a novel continuous scale to measure surgical morbidity. *Ann Surg* 2013;258:1–7.

[21] Cloyd JM, Mizuno T, Kawaguchi Y, Lillemo HA, Karagkounis G, Omichi K, et al. Comprehensive complication index validates improved outcomes over time despite increased complexity in 3707 consecutive hepatectomies. *Ann Surg* 2018;271:724–731.

[22] Rahbari NN, Garden OJ, Padbury R, Brooke-Smith M, Crawford M, Adam R, et al. Posthepatectomy liver failure: a definition and grading by the international study group of liver surgery (ISGLS). *Surgery* 2011;149:713–724.

[23] Koch M, Garden OJ, Padbury R, Rahbari NN, Adam R, Capussotti L, et al. Bile leakage after hepatobiliary and pancreatic surgery: a definition and grading of severity by the International Study Group of Liver Surgery. *Surgery* 2011;149:680–688.

[24] Rahbari NN, Garden OJ, Padbury R, Maddern G, Koch M, Hugh TJ, et al. Post-hepatectomy haemorrhage: a definition and grading by the international study group of liver surgery (ISGLS). *HPB (Oxford)* 2011;13:528–535.

[25] Moore KP, Wong F, Gines P, Bernardi M, Ochs A, Salerno F, et al. The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club. *Hepatology* 2003;38:258–266.

[26] Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, Cordoba J, Ferenci P, Mullen KD, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology* 2014;60:715–735.

[27] Lim C, Audureau E, Salloum C, Levesque E, Lahat E, Merle JC, et al. Acute kidney injury following hepatectomy for hepatocellular carcinoma: incidence, risk factors and prognostic value. *HPB (Oxford)* 2016;18:540–548.

[28] Lim C, Salloum C, Osseis M, Lahat E, Gómez-Gavara C, Compagnon P, et al. Short-term outcomes following hepatectomy for hepatocellular carcinoma within and beyond the BCLC guidelines: a prospective study. *HPB (Oxford)* 2017;20:222–230.

[29] Mehta R, Tsilimigras DI, Paredes AZ, Sahara K, Dillhoff M, Cloyd JM, et al. Dedicated cancer centers are more likely to achieve a textbook outcome following hepatopancreatic surgery. *Ann Surg Oncol* 2020;27:1889–1897.

[30] Merath K, Chen Q, Bagante F, Alexandrescu S, Marques HP, Aldrighetti L, et al. A multi-institutional international analysis of textbook outcomes among patients undergoing curative-intent resection of intrahepatic cholangiocarcinoma. *JAMA Surg* 2019;154:e190571.

[31] Merath K, Chen Q, Bagante F, Beal E, Akgul O, Dillhoff M, et al. Textbook outcomes among medicare patients undergoing hepatopancreatic surgery. *Ann Surg* 2020;271:1116–1123.

[32] Tsilimigras DI, Mehta R, Merath K, Bagante F, Paredes AZ, Farooq A, et al. Hospital variation in textbook outcomes following curative-intent resection of hepatocellular carcinoma: an international multi-institutional analysis. *HPB (Oxford)* 2020;22:1305–1313.

[33] Benchimol EI, Langan S, Guttman A. Call to RECORD: the need for complete reporting of research using routinely collected health data. *J Clin Epidemiol* 2012;66:703–705.

[34] Lim C, Osseis M, Lahat E, Doussot A, Sotirov D, Hemery F, et al. Safety of laparoscopic hepatectomy in patients with hepatocellular carcinoma and portal hypertension: interim analysis of an open prospective study. *Surg Endosc* 2019;33:811–820.

[35] Llop E, Berzigotti A, Reig M, Erice E, Reverter E, Seijo S, et al. Assessment of portal hypertension by transient elastography in patients with compensated cirrhosis and potentially resectable liver tumors. *J Hepatol* 2011;56:103–108.

- [36] Berzigotti A, Gilibert R, Abraldes JG, Nicolau C, Bru C, Bosch J, et al. Noninvasive prediction of clinically significant portal hypertension and esophageal varices in patients with compensated liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1159–1167.
- [37] Boleslawski E, Petrovai G, Truant S, Dharancy S, Duhamel A, Salleron J, et al. Hepatic venous pressure gradient in the assessment of portal hypertension before liver resection in patients with cirrhosis. *Br J Surg* 2012;99:855–863.
- [38] Cucchetti A, Cescon M, Golfieri R, Piscaglia F, Renzulli M, Neri F, et al. Hepatic venous pressure gradient in the preoperative assessment of patients with resectable hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2015;64:79–86.
- [39] Shulman M, Myles P. Measuring perioperative outcome. *Curr Opin Anaesthesiol* 2016;29:733–738.
- [40] Moonesinghe SR, Jackson AIR, Boney O, Stevenson N, Chan MTV, Cook TM, et al. Systematic review and consensus definitions for the standardised endpoints in perioperative medicine initiative: patient-centred outcomes. *Br J Anaesth* 2019;123:664–670.
- [41] Barry MJ, Edgman-Levitan S. Shared decision making—pinnacle of patient-centered care. *N Engl J Med* 2012;366:780–781.
- [42] Faitot F, Allard MA, Pittau G, Iacino O, Adam R, Castaing D, et al. Impact of clinically evident portal hypertension on the course of hepatocellular carcinoma in patients listed for liver transplantation. *Hepatology* 2015;62:179–187.

Laparoscopic Liver Resection for Hepatocellular Carcinoma in Child–Pugh A Patients With and Without Portal Hypertension: A Multicenter study

Resecció hepàtica laparoscòpica de l'HCC en pacients Child-Pugh A amb i sense hipertensió portal: Un estudi multicèntric

OBJECTIU 2:

Comparar els resultats a curt termini després d'una hepatectomia laparoscòpica per un HCC en pacients amb i sense hipertensió portal clínicament significativa.

Sub-objectiu

2.1 Avaluar la relació entre signes indirectes d'hipertensió portal i el diagnòstic d'hipertensió portal clínicament significativa.

RESUM:

Antecedents i objectiu: L'hepatectomia laparoscòpica pot millorar els resultats postoperatoris dels pacients cirròtics amb HCC i hipertensió portal. L'objectiu d'aquest estudi és comparar els resultats a curt termini després d'una hepatectomia laparoscòpica per un HCC en pacients cirròtics amb i sense hipertensió portal.

Mètodes: Aquest estudi multicèntric va incloure 96 pacients amb HCC que s'havien sotmès a una hepatectomia laparoscòpica. Es va definir com a hipertensió portal clínicament significativa un gradient de pressió venosa hepàtica ≥ 10 mmHg. Els resultats a curt termini i les complicacions específiques hepàtiques incloent la insuficiència hepàtica posthepatectomia, l'ascites i l'encefalopatia es van comparar entre els pacients amb i sense hipertensió portal significativa.

Resultats: Trenta-un pacients (32%) tenien hipertensió portal clínicament significativa. El grup amb hipertensió portal clínicament significativa va tenir una morbiditat postoperatòria més elevada (52% vs. 15%; $p < 0,001$), una major taxa d'insuficiència hepàtica postoperatòria (10% vs. 0%; $p = 0,03$) i també d'encefalopatia (10% vs. 0%; $p = 0,03$). No hi va haver diferències en termes d'ascites postoperatòria entre els dos grups (16% vs. 8%; $p = 0,28$). L'estada hospitalària va ser més llarga en pacients amb hipertensió portal clínicament significativa que en el grup sense hipertensió (6 dies vs. 4 dies; $p < 0,001$).

Conclusions: L'hepatectomia laparoscòpica és factible en pacients seleccionats amb HCC i hipertensió portal clínicament significativa, assumint un augment de les complicacions específiques hepàtiques i de l'estada hospitalària.



Laparoscopic Liver Resection for Hepatocellular Carcinoma in Child–Pugh A Patients With and Without Portal Hypertension: A Multicentre Study

Margarida Casellas-Robert¹ · Chetana Lim² · Santiago Lopez-Ben¹ · Laura Lladó³ · Chady Salloum⁴ · Jaime Codina-Font⁵ · Marc Comas-Cufi^{6,7,8} · Emilio Ramos³ · Joan Figueras¹ · Daniel Azoulay^{4,9}

Accepted: 1 July 2020
© Société Internationale de Chirurgie 2020

Abstract

Background Laparoscopic liver resection (LLR) may improve outcomes for cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma (HCC) and portal hypertension (PHT). The aim of this study was to compare the short-term outcomes after LLR for HCC in cirrhotic patients with and without PHT.

Methods This multicentric study included 96 HCC patients who underwent LLR. Clinically significant portal hypertension (CSPH) was defined by a hepatic venous pressure gradient ≥ 10 mmHg. Short-term outcomes and liver-specific complications including post-hepatectomy liver failure (PHLF), ascites and encephalopathy were compared between patients with and without CSPH.

Results Thirty-one patients (32%) had CSPH. The CSPH group had higher post-operative morbidity (52% vs. 15%; $p < 0.001$), PHLF (10% vs. 0%; $p = 0.03$) and encephalopathy (10% vs. 0%; $p = 0.03$). There was no difference in terms of post-operative ascites between the two groups (CSPH: 16% vs. no CSPH: 8%, $p = 0.28$). The length of stay was longer in patients with CSPH than in those without CSPH (6 vs. 4 days; $p < 0.001$).

Conclusions The laparoscopic approach is feasible in selected HCC patients with CSPH, at the price of significant increases in liver-specific complications and length of stay.

Electronic supplementary material The online version of this article (<https://doi.org/10.1007/s00268-020-05687-9>) contains supplementary material, which is available to authorised users.

✉ Margarida Casellas-Robert
mcasellasro@gmail.com

¹ Unit of Hepato-Biliary and Pancreatic Surgery, Department of General Surgery, Hospital Universitari de Girona Dr. Josep Trueta, Av de França s/n, 17007 Girona, Catalonia, Spain

² Department of Hepato-Biliary and Pancreatic Surgery and Liver Transplantation, AP-HP Pitié-Salpêtrière Hospital, Paris, France

³ Department of Hepato-Biliary and Pancreatic Surgery and Liver Transplantation, Hospital Universitari de Bellvitge, CIBERehd, Barcelona, Catalonia, Spain

⁴ Department of Hepato-Biliary and Pancreatic Surgery and Liver Transplantation, AP-HP Paul Brousse Hospital, Villejuif, France

⁵ Department of Interventional Radiology, Hospital Universitari Dr. Josep Trueta, Girona, Catalonia, Spain

⁶ Department of Computer Science, Applied Mathematics and Statistics, Universitat de Girona, Girona, Catalonia, Spain

⁷ Research Unit in Primary Care, Catalan Institute of Health, Barcelona, Catalonia, Spain

⁸ The Foundation University Institute for Primary Health Care Research Jordi Gol i Gurina, Barcelona, Catalonia, Spain

⁹ Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery and Transplantation, Faculty of Medicine, Sheba Medical Center, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel

Introduction

Liver resection (LR) and liver transplantation are the first-line curative options for early-stage hepatocellular carcinoma (HCC) [1]. Post-operative liver decompensation (PLD) [2] and unresolved liver decompensation (ULD) [3] are the most dreaded complications following LR. Since the association of PLD and ULD with clinically significant portal hypertension (CSPH) was described [3], portal hypertension (PHT) has historically become a formal contraindication for LR [4].

The European Society for Medical Oncology [5] and the European Association for the Study of the Liver (EASL) guidelines [1] were recently updated, and for the first time, these guidelines have opened the door for LR in selected patients with PHT. The EASL guidelines endorsed a risk algorithm for PLD that was proposed by Citterio et al. [6]. This algorithm determines the hierarchical interaction of three pre-operatively available variables in the following order: the presence of PHT, the extent of resection, and the model-for-end-stage liver disease (MELD) score. Notably, this algorithm was determined from a recursive partitioning analysis of a series of surgeries performed with an open approach, in which PHT was defined by the presence of indirect signs for this condition [4]. Laparoscopic liver resection (LLR) has an indisputable advantage in the surgical management of HCC [7, 8] and EASL guidelines acknowledge its positive impact. Considering the above knowledge, the objective of the present study was to compare the short-term outcomes after LLR for HCC in cirrhotic patients with and without PHT.

Patients and methods

Data on all consecutive patients who underwent LLR with curative intent for HCC from April 1, 2011, through March 31, 2018, were retrospectively collected from a dedicated multi-institutional database from three tertiary centres: Henri Mondor Hospital (Créteil, France), Hospital Universitari Dr. Josep Trueta (Girona, Spain) and Hospital Universitari de Bellvitge (Barcelona, Spain). Each centre prospectively maintained its own database. More than 100 LLRs had been previously performed at each centre.

The study protocol was designed according to the ethical guidelines of the 1975 Declaration of Helsinki and approved by the institutional review boards of the three centres. The diagnosis of HCC was accomplished in conformity with the diagnostic criteria of HCC based on imaging findings [1].

Data collection

The pre-operative variables included patient demographics, Charlson comorbidity index [9], American Society of Anesthesiologists (ASA) grade, MELD, fibrosis-4 (FIB4) and albumin–bilirubin (ALBI) scores [10–12], underlying liver disease, pre-operative treatment and tumour characteristics.

Among the three study centres, all patients who were suitable for LR underwent a pre-resection workup including computed tomography, upper gastrointestinal endoscopy and transjugular hepatic venous pressure gradient (HVPG) measurements, in accordance with guidelines [13]. CSPH was defined as HVPG ≥ 10 mmHg whatever the presence of indirect signs of PHT [3]. Indirect signs of PHT were defined as follows: thrombocytopenia ($< 100 \times 10^9$ platelets/L) and splenomegaly (> 120 mm) or the presence of esophageal varices on endoscopy [4]. Because fibroscan and indocyanine clearance green retention test were not routinely performed during the study period, these variables could not be evaluated.

Operative variables included the extent of resection, tumour location (anterolateral: segments II, III, IVb, V, or VI vs. posterosuperior: segments I, IVa, VII or VIII), complexity classification, the need for vascular clamping, the duration of portal triad clamping, intraoperative blood loss and transfusion, the need for conversion to open surgery, and operative time. LR procedures were defined according to the Brisbane 2000 classification [14]. In all cases, resection, whether anatomical or not, was intended to resect all detectable lesions with tumour-free margins of at least 10 mm. Major resections were defined as the removal of at least three adjacent Couinaud segments.

The technical difficulty of LLR was assessed according to the complexity classification from Kawaguchi et al. [15]. This classification includes three grades: grade 1 (low: wedge resection and left lateral sectionectomy); grade 2 (intermediate: anterolateral segmentectomy (segments II, III, IVb, V or VI) and left hepatectomy); and grade 3 (high: posterosuperior segmentectomy (segments I, IVa, VII, or VIII), right posterior sectionectomy, right and extended hepatectomy, central hepatectomy, and extended left hepatectomy).

One abdominal drain was placed close to the transection surface in all cases and then removed during the first 72 h at the discretion of the senior surgeons. Patients who required conversion to open surgery were included in the present analysis on an intended-approach basis.

The pathological data included the size and number of tumours, differentiation grade, resection margin status, macro- and microvascular invasion, satellite nodules and

histology of the nontumoural liver parenchyma. Pre-operative liver biopsy of the nontumourous liver was not routinely performed during the study period.

Definition of post-operative complications

Post-operative mortality included any post-operative death within 90 days or during hospitalization. Any post-operative event occurring within 90 days or during hospitalization was considered as complication. Post-operative complications were categorized following the Clavien–Dindo classification [16]. Severe complications were defined as any complications graded III–V according to the Clavien–Dindo classification. Post-operative complications were classified into liver and non-liver complications. To better quantify the weight of complications, the cumulative morbidity was measured using the comprehensive complication index (CCI) [17]. The CCI includes all post-operative complications and their severity, on a continuous numeric scale from 0 (no complications) to 100 (post-operative mortality).

Liver complications included post-hepatectomy liver failure (PHLF), haemorrhage, bile leakage, ascites and encephalopathy [18–22]. Post-operative ascites was graded according to a four-level classification. Grade 1 is defined as mild ascites only detectable by imaging. Grade 2 is defined as moderate ascites clinically detectable. Grade 3 is defined as large ascites with important abdominal distension. Grade 4 refers to refractory ascites [19]. Non-liver complications included pulmonary and cardiac complications, intra-abdominal infection and other complications.

PLD was defined as any liver-specific complications greater than grade I according to the Clavien–Dindo classification consisting of posthepatectomy liver failure grade B or higher, transient ascites requiring delayed removal of surgical drains or paracentesis, impaired renal function requiring specific therapy or dialysis or encephalopathy. ULD included the presence of jaundice and/or ascites and/or encephalopathy ongoing at 3 months after surgery [3].

Statistical analysis

Continuous variables were expressed as the mean and standard deviation (SD) or median and interquartile range. Categorical variables were summarized by absolute frequency and relative frequency. For bivariate two-sided comparisons between CSH and no CSH groups, the Fischer's exact test was used for categorical variables, and the student *T* test or Mann–Whitney test was used for continuous variables as appropriate. Normality was assessed using the Shapiro–Wilk normality test.

To decrease selection bias between CSH and no CSH patients, one-to-one match using propensity score matching

(PSM) was performed. The PSM was performed using the following variables: age, sex, ASA score, body mass index, liver disease, Child–Pugh classification, tumour size, tumour location and complexity grade.

Statistical analyses were performed with the R software, project for statistical computing.

Results

Study population

LLR for HCC was performed in 96 consecutive patients. There were 76 men (79%), and the mean age was 64.6 ± 9.9 years (Table 1). Fifty (52%) patients were graded as ASA 3. The main cause of underlying liver disease was chronic virus infection (55%) and alcohol-related hepatopathy (23%). Twenty-two (23%) patients had previously received treatment for HCC. Thirty-one (32%) patients had CSH, and 14 (15%) had MELD scores >9 . Most (95%) resections were minor resections (Table 2). Vascular clamping was used in 72% of patients, and two (2%) patients required an intraoperative blood transfusion. Conversion to laparotomy occurred in two (2%) patients (both cases for bleeding control). The post-operative mortality rate was nil (Table 3). Overall, 26 patients had at least 1 complication (morbidity rate: 27%). Severe complications occurred in five (5%) patients. Liver complications occurred in 13 (14%) patients. The median tumour size was 26 mm (8–35 mm), and 86 (90%) patients presented a solitary tumour (Table 4).

Outcomes after LR in HCC patients with CSH versus those without CSH

Indirect signs of PHT were present in one-third of the patients and were more frequently associated with CSH ($p = 0.001$). However, 13 (42%) patients with CSH did not show indirect signs of PHT, and 15 (23%) patients without CSH presented indirect signs of PHT (area under the curve = 0.67, sensitivity = 0.58, specificity = 0.77).

There were no significant differences in terms of tumour location ($p = 0.77$) and technical difficulty ($p = 0.83$) between the two groups. The volume of intraoperative blood loss was higher ($p = 0.001$) and the surgery duration was longer ($p = 0.03$) in patients with CSH than in those without CSH (Table 2). The CSH group experienced more complications (52% vs. 15%; $p < 0.001$), of which only two (7%) patients were graded as having severe complications. Median comprehensive complication index was significantly higher in the CSH group than in the no CSH group (8.7 vs. 0; $p < 0.001$).

Table 1 Demographic and clinical variables

	Total <i>n</i> = 96	No CSPH <i>n</i> = 65 (68%)	CSPH <i>n</i> = 31 (32%)	<i>P</i> value
Age, mean (SD)	65 (10)	65 (11)	64 (8)	0.84
Male sex	76 (79)	56 (86)	20 (65)	0.03
BMI (kg/m ²)	27 (24–30)	27 (24–30)	29 (25–31)	0.10
Charlson comorbidity index, mean (SD)	6.3 (3.3)	6.5 (3.2)	6.7 (3.8)	0.88
ASA score				0.35
1	9 (9)	5 (8)	4 (13)	
2	35 (37)	23 (35)	12 (39)	
3	50 (52)	36 (55)	14 (45)	
4	1 (1)	0 (0)	1 (3)	
Liver disease				0.63
Virus	53 (55)	36 (55)	17 (55)	
Alcohol	22 (23)	14 (22)	8 (26)	
NASH	7 (7)	5 (8)	2 (7)	
Alcohol and NASH	5 (5)	2 (3)	3 (10)	
Hemochromatosis	2 (2)	2 (3)	0 (0)	
Undetermined	3 (3)	3 (5)	0 (0)	
Previous treatment				0.50
Hepatectomy	8 (8)	5 (8)	3 (10)	
TACE	9 (9)	7 (11)	2 (7)	
PVE	1 (1)	0 (0)	1 (3)	
TACE and PVE	2 (2)	2 (3)	0 (0)	
Radiofrequency ablation	2 (2)	1 (2)	1 (3)	
Child–Pugh grade A	94 (98)	63 (97)	31 (100)	1
Alpha-fetoprotein (ng/mL)	6.6 (3.5–14.1)	5.0 (2.8–13.3)	7.0 (4.9–14.9)	0.15
Albumin (g/dL)	4.2 (3.8–4.5)	4.3 (4.0–4.6)	4.1 (3.6–4.3)	0.01
Bilirubin (mg/dL)	0.6 (0.4–0.8)	0.6 (0.4–0.8)	0.6 (0.5–0.9)	0.30
Alanine transaminase (IU/L)	33 (22–45)	33 (21–44)	34 (24–46)	0.32
Aspartate transaminase (IU/L)	35 (25–49)	31 (22–41)	41 (30–57)	0.009
INR	1.0 (1.0–1.2)	1.1 (1.0–1.2)	1.1 (1.0–1.2)	0.206
Creatinine (mg/dL)	0.9 (0.8–1.0)	0.9 (0.8–1.1)	0.9 (0.7–1.0)	0.363
HVPG (mmHg)	7 (5–10)	5 (4–7)	12 (11–15)	<0.0001
Indirect signs of PHT	33 (34)	15 (23)	18 (58)	0.001
ALBI grade				0.09
1	63 (67)	46 (73)	17 (55)	
2	23 (25)	11 (18)	12 (39)	
3	8 (9)	6 (10)	2 (7)	
MELD >9	31 (19)	19 (30)	12 (39)	0.48
FIB-4 >3.25	36 (38)	16 (25)	20 (65)	0.001

Results are given as median (interquartile range) or *n* (%) or as stated

CSPH clinically significant portal hypertension, *SD* standard deviation, *BMI* body mass index, *ASA* American Association of anaesthesiology, *NASH* non-alcoholic steatohepatitis, *TACE* trans-arterial chemoembolization, *PVE* portal vein embolization, *INR* international normalized ratio, *HVPG* hepatic venous pressure gradient, *PHT* portal hypertension, *ALBI* albumin–bilirubin grade, *MELD* model end-stage liver disease, *FIB-4* fibrosis 4

Post-operative complications included post-operative liver failure (10% vs. 0% *p* = 0.03), encephalopathy (10% vs. 0% *p* = 0.03) and pulmonary complications (13% vs. 0%; *p* = 0.009; Table 3). The length of stay was longer in

patients with CSPH than in those without CSPH (6 vs. 4 days; *p* < 0.001).

PLD occurred in eight (8%) patients (Table 3). The rate of PLD was not significantly different between patients

Table 2 Intraoperative outcomes

	Total <i>n</i> = 96	No CSPH <i>n</i> = 65 (68%)	CSPH <i>n</i> = 31 (32%)	<i>P</i> value
Extent of resection				0.66
Minor	91 (95)	61 (94)	30 (97)	
Major	5 (5)	4 (6)	1 (3)	
Tumour location				0.77
Anterolateral	76 (79)	52 (80)	24 (77)	
Posterosuperior	20 (21)	13 (20)	7 (23)	
Type of resection				0.72
Anatomical resection	47 (49)	33 (51)	14 (45)	
Wedge resection	44 (46)	28 (43)	16 (52)	
Right hepatectomy	3 (3)	2 (3)	1 (3)	
Left hepatectomy	2 (2)	2 (3)	0 (0)	
IMM complexity grade				0.83
1	56 (58)	37 (57)	19 (61)	
2	20 (21)	15 (23)	5 (16)	
3	20 (21)	13 (20)	7 (23)	
Intraoperative blood loss (ml)	200 (87–486)	100 (50–258)	415 (200–731)	0.001
Intraoperative transfusion	2 (2)	1 (2)	1 (3)	0.53
Operative time (min)	240 (180–300)	230 (180–265)	280 (202–338)	0.03
Pringle manoeuvre	69 (72)	44 (68)	25 (81)	0.23
Pringle time (min)	33 (10–63)	31 (10–63)	40 (16–56)	0.36
Conversion rate	2 (2)	1 (2)	1 (3)	0.54

Results are given as median (interquartile range) or *n* (%) or as stated

CSPH clinically significant portal hypertension, IMM Institut Mutualiste Montsouris

with (10%) and without CSH (0%; $p = 0.27$). The occurrence of ULD was significantly different in patients with and without CSH ($p = 0.03$). Three CSH patients developed ULD: the first patient was a 67-year-old patient who underwent full laparoscopic left lateral sectionectomy and had post-operative ascites, the second one was a 74-year-old patient who underwent laparoscopic anatomical resection for HCC located in anterolateral segments of the liver requiring conversion to open surgery and the third one was a 63-year-old patient who underwent full laparoscopic left lateral sectionectomy; both patients developed PHLF grade A and post-operative ascites).

Outcomes of LR in HCC patients with CSH versus those without CSH after matching

After PSM, 31 patients were included in each group (Supplementary Table 1). CSH group had longer operative time (280 vs. 230 min, $p = 0.03$) and more blood loss (415 vs. 118 ml, $p = 0.007$) than no CSH group (Supplementary Table 2). CSH group had higher post-operative morbidity (52% vs. 13%, $p = 0.002$), comprehensive complication index (8.7 vs. 0, $p = 0.001$) and post-

operative hospital stay (6 vs. 3 days, $p < 0.001$) than no CSH group (Supplementary Table 3). The rates of PHLF (CSH: 10% vs. no CSH: 0%, $p = 0.24$), encephalopathy (CSH: 10% vs. no CSH: 0%, $p = 0.24$), ascites (CSH: 16% vs. no CSH: 10%, $p = 0.71$), PLD (CSH: 13% vs. no CSH: 7%, $p = 0.67$) were similar in both groups.

Discussion

This present multicentric study shows that the laparoscopic approach is feasible in selected HCC patients with CSH. This is, however, achieved at the price of significant increases in intraoperative blood loss, operative time, liver-specific complications and the length of stay compared to HCC patients without CSH.

The study population and the procedures performed correspond to prior studies on LLR for HCC in relevant series [23–25]. The HVPG values in our series coincide with those in previously published studies [23, 26–29]. Among patients with CSH, only 58% presented indirect signs of PHT (i.e. thrombocytopenia and splenomegaly or the presence of esophageal varices at endoscopy). In

Table 3 Post-operative complications

	Total <i>n</i> = 96	No CSPH <i>n</i> = 65 (68%)	CSPH <i>n</i> = 31 (32%)	<i>P</i>
Complication	26 (27)	10 (15)	16 (52)	<0.001
90-day mortality	0 (0)	0 (0)	0 (0)	–
Comprehensive complication index	0 (0–8.7)	0 (0–0)	8.7 (0–20.9)	<0.001
Severe morbidity (\geq Clavien–Dindo grade III)	5 (5)	3 (5)	2 (7)	0.65
Ascite grade	10 (10)	5 (8)	5 (16)	0.28
1	2 (2)	1 (2)	1 (3)	
2	4 (4)	4 (6)	0 (0)	
3	1 (1)	0 (0)	1 (3)	
4	3 (3)	0 (0)	3 (10)	
PHLF grade	3 (3)	0 (0)	3 (10)	0.03
A	2 (2)	0 (0)	2 (7)	
B	1 (1)	0 (0)	1 (3)	
Encephalopathy grade	3 (3)	0 (0)	3 (10)	0.03
1	2 (2)	0 (0)	2 (7)	
3	1 (1)	0 (0)	1 (3)	
Post-operative liver decompensation	8 (8)	4 (6)	4 (13)	0.27
Bleeding grade A	2 (2)	0 (0)	2 (7)	0.10
Biliary leak grade A	1 (1)	1 (2)	0 (0)	1
Infection	7 (7)	2 (3)	5 (16)	0.03
Pulmonary	4 (4)	0 (0)	4 (13)	
Abdominal abscess	3 (3)	2 (3)	1 (3)	
Other complications	12 (13)	5 (8)	7 (23)	0.05
Length of stay (days)	4 (3–7)	4 (3–5)	6 (4–8)	<0.001
Unresolved liver decompensation	3 (3)	0 (0)	3 (10)	0.03

Results are given as median (interquartile range) or *n* (%) or as stated

CSPH clinically significant portal hypertension, PHLF post-hepatectomy liver failure

contrast, up to 23% of patients without CSPH presented with surrogate signs of PHT. These results add concern for the use of indirect signs of PHT when surgery is recommended or contraindicated.

In the present study, there are two findings that should be discussed in light of a recent East and West multicentre study on the outcomes of liver resection in Child–Pugh B cirrhosis [30]. First, patients with PHT usually have a limited non-anatomical liver resection as demonstrated by the high rate (95%) of minor resections in our study. This finding was in accordance with the study from Berardi et al. [30], in which there were 84.6% of minor resections and 60.1% of partial resections. Second, only a limited number of patients underwent laparoscopic major resection (5%, *n* = 5 in our series and 12.8%, *n* = 5 in the series by Berardi et al. [30]).

Our study included a majority of patients with small (median diameter: 26 mm) and single (90%) lesions. Despite this, both blood loss and overall rate of

complication are dramatically increased in the CSPH group, highlighting the high perioperative risk of CSPH patients. However, the rate of severe complications remained low regarding the high overall morbidity rate, which may be attributable to the role of laparoscopy. The rate of severe complications remained concordant with that reported in the Study from Molina et al. [23]. More importantly, the comparison of severe complications between CSPH (7%) and no CSPH (5%, *p* = 0.650) groups did not show any significant differences. This finding is also consistent with that reported by Molina et al. [23].

In the present series, despite nine cases (9%) of PLD, mortality was nil. This finding contradicts previous reports showing a link between the occurrence of PLD and post-operative mortality [20]. This discrepancy may be because only one patient developed severe PHLF. All previous studies assessing PLD after HCC resection showed a relationship between CSPH, defined as HVPG \geq 10 mmHg, the gold standard test, and PLD. Those studies were

Table 4 Pathological data

	Total <i>n</i> = 96	No CSPH <i>n</i> = 65 (68%)	CSPH <i>n</i> = 31 (32%)	<i>P</i> value
Tumour size (mm)	26 (8–35)	21 (5–37)	17 (10–29)	0.58
Solitary tumour	86 (90)	58 (89)	28 (90)	1
Differentiation grade				0.005
Well	23 (24)	10 (15)	13 (42)	
Moderate	66 (69)	52 (80)	14 (45)	
Poor	4 (4)	3 (5)	1 (3)	
Hepatocolangiocarcinoma	3 (3)	1 (2)	2 (6)	0.24
Surgical margin \geq 1 mm	87 (91)	59 (91)	28 (90)	1
Macrovascular invasion	1 (1)	1 (2)	0 (0)	1
Microvascular invasion	27 (28)	20 (31)	7 (23)	0.47
Satellite nodules	16 (17)	15 (23)	1 (3)	0.02
Nontumoural liver parenchyma				<0.001
F1	8 (8)	8 (12)	0 (0)	
F2	2 (2)	2 (3)	0 (0)	
F3	24 (25)	20 (31)	2 (6)	
F4	62 (65)	35 (54)	29 (94)	

Results are given as median (interquartile range) or *n* (%) or as stated

performed with laparotomic [3, 29] or mainly laparotomic surgical series [27, 28]. In the present series, the limited number of patients hampered to build any prediction model of PLD because we had only nine events.

The risk prediction model developed by Citterio et al. [6] was built according to the hierarchic interaction of the presence of PHT, the extent of resection and MELD score >9 . But this model has not been validated with a large number of patients and from different centres. Yet, it is evident that data such as MELD, extension of resection and PHT are not sufficient to estimate the perioperative risk in this category of patients. Factors such as associated comorbidities, anaemia, thrombocytopenia and ascites are predictive of post-operative outcomes [30].

Since the relationship between ULD and CSPH was first described by Bruix et al. [3], ULD has been the main reason to contraindicate surgery in patients with PHT by the Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) group. Interestingly, in this laparoscopic series, there was no association between ULD and CSPH.

This study has some limitations. First, while this is one of the largest series of CSPH patients who underwent LLR [23, 26–29], it remains the fact that sample size is relatively small ($n = 31$) and the statistical power somewhat low. Second, retrospective studies including ours share all the same and inherent bias of selection related to the innovative techniques. In fact, LLR patients are selected and fitted for surgical resection. At this point of the LLR assessment, we do not know if it is really the laparoscopic approach or our ability to select favourable clinical

situations which provide such encouraging results. Third, this is a selected cohort of HCC patients with small and single HCCs, requiring limited resections and few major hepatectomies. This raises the question of the applicability of the reported results in the general population of resectable HCCs. While there were no major resections, the rates of PHLF, encephalopathy and ULD were high in CSPH patients.

In conclusion, this study confirms that the laparoscopic approach is feasible in selected HCC patients with CSPH, at the price of significant increases in liver-specific complications and the length of stay.

Authors contributions MCR, CL, CS and ER participated in data collection. MCR and MCC participated in data analysis. MCR, CL, SLB, LL, JCF, ER, JF and DA participated in the writing process and manuscript revision.

Compliance with ethical standards

Conflict of interest Margarida Casellas-Robert, Chetana Lim, Santiago Lopez-Ben, Laura Lladó, Chady Salloum, Jaume Codina-Font, Marc Comas-Cufí, Emilio Ramos, Joan Figueras and Daniel Azoulay have nothing to disclose.

References

1. EASL Clinical Practice Guidelines (2018) Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 69(1):182–236

2. Cescon M, Vetrone G, Grazi GL et al (2009) Trends in perioperative outcome after hepatic resection: analysis of 1500 consecutive unselected cases over 20 years. *Ann Surg* 249(6):995–1002
3. Bruix J, Castells A, Bosch J et al (1996) Surgical resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: prognostic value of preoperative portal pressure. *Gastroenterology* 111(4):1018–1022
4. Llovet JM, Bru C, Bruix J (1999) Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 19(3):329–338
5. Vogel A, Cervantes A, Chau I et al (2018) Hepatocellular carcinoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 29(Suppl 4):iv238–iv255
6. Citterio D, Facciorusso A, Sposito C et al (2016) Hierarchic interaction of factors associated with liver decompensation after resection for hepatocellular carcinoma. *JAMA Surg* 151(9):846–853
7. Ciria R, Gomez-Luque I, Ocana S et al (2018) A systematic review and meta-analysis comparing the short- and long-term outcomes for laparoscopic and open liver resections for hepatocellular carcinoma: updated results from the European guidelines meeting on laparoscopic liver surgery, Southampton, UK, 2017. *Ann Surg Oncol* 26(1):252–263
8. Morise Z, Kawabe N, Kawase J et al (2013) Pure laparoscopic hepatectomy for hepatocellular carcinoma with chronic liver disease. *World J Hepatol* 5(9):487–495
9. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR (1987) A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 40(5):373–383
10. Johnson PJ, Berhane S, Kagebayashi C et al (2014) Assessment of liver function in patients with hepatocellular carcinoma: a new evidence-based approach—the ALBI grade. *J Clin Oncol* 33(6):550–558
11. Kim WR, Biggins SW, Kremers WK et al (2008) Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list. *N Engl J Med* 359(10):1018–1026
12. Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpás B et al (2007) FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. Comparison with liver biopsy and fibrotest. *Hepatology* 46(1):32–36
13. Bosch J, Abraldes JG, Berzigotti A, Garcia-Pagan JC (2009) The clinical use of HVPg measurements in chronic liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 6(10):573–582
14. Strasberg SM, Phillips C (2012) Use and dissemination of the brisbane 2000 nomenclature of liver anatomy and resections. *Ann Surg* 257(3):377–382
15. Kawaguchi Y, Fuks D, Kokudo N, Gayet B (2017) Difficulty of laparoscopic liver resection: proposal for a new classification. *Ann Surg* 267(1):13–17
16. Dindo D, Demartines N, Clavien PA (2004) Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 240(2):205–213
17. Slankamenac K, Graf R, Barkun J et al (2013) The comprehensive complication index: a novel continuous scale to measure surgical morbidity. *Ann Surg* 258(1):1–7
18. Koch M, Garden OJ, Padbury R et al (2011) Bile leakage after hepatobiliary and pancreatic surgery: a definition and grading of severity by the International Study Group of Liver Surgery. *Surgery* 149(5):680–688
19. Moore KP, Wong F, Gines P et al (2003) The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the international ascites club. *Hepatology* 38(1):258–266
20. Rahbari NN, Garden OJ, Padbury R et al (2011) Posthepatectomy liver failure: a definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS). *Surgery* 149(5):713–724
21. Rahbari NN, Garden OJ, Padbury R et al (2011) Post-hepatectomy haemorrhage: a definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS). *HPB (Oxford)* 13(8):528–535
22. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J et al (2014) Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 practice guideline by the American association for the study of liver diseases and the European association for the study of the liver. *Hepatology* 60(2):715–735
23. Molina V, Sampson-Davila J, Ferrer J et al (2018) Benefits of laparoscopic liver resection in patients with hepatocellular carcinoma and portal hypertension: a case-matched study. *Surg Endosc* 32(5):2345–2354
24. Soubrane O, Goumard C, Laurent A et al (2013) Laparoscopic resection of hepatocellular carcinoma: a French survey in 351 patients. *HPB (Oxford)* 16(4):357–365
25. Sposito C, Battiston C, Facciorusso A et al (2016) Propensity score analysis of outcomes following laparoscopic or open liver resection for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 103(7):871–880
26. Berzigotti A, Reig M, Abraldes JG et al (2014) Portal hypertension and the outcome of surgery for hepatocellular carcinoma in compensated cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 61(2):526–536
27. Boleslawski E, Petrovai G, Truant S et al (2012) Hepatic venous pressure gradient in the assessment of portal hypertension before liver resection in patients with cirrhosis. *Br J Surg* 99(6):855–863
28. Cucchetti A, Cescon M, Golfieri R et al (2015) Hepatic venous pressure gradient in the preoperative assessment of patients with resectable hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 64(1):79–86
29. Llovet JM, Fuster J, Bruix J (1999) Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. *Hepatology* 30(6):1434–1440
30. Berardi G, Morise Z, Sposito C et al (2019) Development of a nomogram to predict outcome after liver resection for hepatocellular carcinoma in Child–Pugh B cirrhosis. *J Hepatol* 72(1):75–84

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Supplementary Table 1: Demographic and clinical variables after propensity score matching

	Total n = 62	No CSPH n = 31 (50%)	CSPH n = 31 (50%)	P value
Age, mean (SD)	64 (8)	65 (9)	64 (8)	0.95
Male sex	43 (69)	23 (74)	20 (65)	0.58
BMI (kg/m ²)	28 (26-31)	28 (26-31)	29 (25-31)	0.87
Charlson Comorbidity Index, mean (SD)	7 (3.0)	7 (3)	6 (2)	0.54
ASA score				0.76
1	6 (10)	2 (7)	4 (13)	
2	25 (40)	13 (42)	12 (39)	
3	29 (47)	15 (48)	14 (45)	
4	1 (2)	0 (0)	1 (3)	
Liver disease				0.54
Virus	30 (48)	13 (42)	17 (55)	
Alcohol	20 (32)	11 (36)	9 (29)	
NASH	5 (8)	3 (10)	2 (7)	
Alcohol and NASH	5 (8)	2 (7)	3 (10)	
Undetermined	2 (3)	2 (7)	0 (0)	
Previous treatment	12 (19)	5 (16)	7 (23)	0.75
Hepatectomy	4 (7)	1 (3)	3 (10)	
TACE	6 (10)	4 (13)	2 (7)	
PVE	1 (2)	0 (0)	1 (3)	
Radiofrequency ablation	1 (2)	0 (0)	1 (3)	
Child-Pugh grade A	62 (100)	31 (100)	31 (100)	
Alpha-fetoprotein (ng/mL)	6.7 (3.9-16.7)	4.9 (3.6-26.8)	7.0 (4.9-14.9)	0.33
Albumin (g/dL)	4.1 (4.0-4.5)	4.3 (4-4.6)	4.1 (3.6-4.3)	0.01
Bilirubin (mg/dL)	0.6 (0.5-0.8)	0.6 (0.4-0.8)	0.6 (0.5-0.9)	0.49
Alanine transaminase (IU/L)	34.4 (22.0-45.0)	34.4 (18.5-42.5)	34.0(24.3-45.8)	0.31
Aspartate transaminase (IU/L)	35.5 (25.0-50.0)	26.0 (19.6-37.8)	41.0 (29.5-56.8)	0.004
INR	1.1 (1.0-1.2)	1.1 (1.0-1.2)	1.1 (1.0-1.2)	0.45
Creatinine (mg/dL)	0.9 (0.8-0.3)	0.9 (0.8-1.1)	0.9 (0.7-1.0)	0.36
HVPG (mmHg)	9.5 (6.2-12.0)	6.0 (4.0-8.0)	12.0 (11.0-15.0)	<0.001
Indirect signs of PHT	27 (44)	9 (29)	18 (58)	0.04
ALBI grade				0.27
1	38 (62)	21 (70)	17 (55)	
2	18 (30)	6 (20)	12 (39)	
3	5 (8)	3 (10)	2 (7)	
MELD > 9	9 (15)	2 (7)	7 (23)	0.15
FIB 4 > 3.25	25 (41)	5 (17)	20 (65)	<0.001

Footnotes: Results are given as median (interquartile range) or n (%) or as stated. CSPH indicates clinically significant portal hypertension; SD, standard deviation; BMI, Body Mass Index; ASA American Association of anesthesiology; NASH, Non-Alcoholic Steatohepatitis; TACE, Trans-Arterial Chemoembolization; PVE, Portal Vein Embolization; INR International normalized ratio; HVPG, Hepatic Venous Pressure Gradient; PHT, Portal Hypertension; ALBI, Albumin-Bilirubin grade; MELD Model end-stage liver disease; ; FIB-4, fibrosis 4.

Supplementary Table 2: Intraoperative outcomes

	Total n = 62	No CSPH n = 31 (50%)	CSPH n = 31 (50%)	p value
Extent of resection				1
Minor	61 (98)	31 (100)	30 (97)	
Major	1 (1.6)	0 (0)	1 (3.2)	
Tumor location				0.75
Anterolateral	50 (81)	26 (84)	24 (77)	
Posterosuperior	12 (19)	5 (16)	7 (23)	
Type of resection				
Anatomical resection	32 (52)	18 (58)	14 (45)	0.41
Wedge resection	29 (47)	13 (42)	16 (52)	
Right hepatectomy	1 (2)	0 (0)	1 (3)	
IMM Complexity grade				0.88
1	37 (61)	18 (58)	19 (61)	
2	12 (20)	7 (23)	5 (16)	
3	13 (21)	6 (19)	7 (23)	
Intraoperative blood loss (ml)	223 (100-500)	118 (55-250)	415 (200-731)	0.007
Intraoperative transfusion	2 (3)	1 (3)	1 (3)	1
Operative time (minutes)	240 (180-300)	230 (180-265)	280 (202-339)	0.03
Pringle maneuver	42 (68)	17 (45)	25 (19)	0.06
Pringle time (minutes)	30.0 (0-63)	20.0 (0-63)	40.0 (16-56)	0.10
Conversion rate	1 (2)	0 (0)	1 (3)	1
Footnotes: Results are given as median (interquartile range) or n (%) or as stated. CSPH indicates clinically significant portal hypertension; SD, standard deviation; IMM, Institut Mutualiste Montsouris.				

Supplementary Table 3: Postoperative complications

	Total n = 62	No CSPH n = 31 (50%)	CSPH n = 31 (50%)	p value
Complication	20 (32)	4 (13)	16 (52)	0.002
90-day mortality	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Comprehensive Complication Index	0.0 (0.0-12.2)	0 (0-0)	8.7(0.0-20.9)	0.001
Severe complication (≥ Clavien-Dindo grade III)	3 (5)	1 (3)	2 (7)	1
Ascite grade	8 (13)	3 (10)	5 (16)	0.71
1	2 (3)	1 (3)	1 (3)	
2	2 (3)	2 (7)	0 (0)	
3	1 (0.2)	0 (0)	1 (3.2)	
4	3 (5)	0 (0)	3 (10)	
PHLF grade	3 (5)	0 (0)	3 (10)	0.24
A	2 (3)	0 (0)	2 (7)	
B	1 (0.2)	0 (0)	1 (3.2)	
Encephalopathy grade	3 (5)	0 (0)	3 (10)	0.24
1	2 (3)	0 (0)	2 (7)	
3	1 (0.2)	0 (0)	1 (3.2)	
Postoperative liver decompensation	6 (10)	2 (7)	4 (13)	0.67
Bleeding grade A	2 (3)	0 (0)	2 (7)	0.49
Biliary leak	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Infection	6 (10)	0 (0)	6 (19)	0.02
Other complications	12 (19)	2 (7)	10 (32)	0.02
Length of stay (days)	4 (3-7)	3 (3-4)	6 (4-8)	<0.001
Unresolved liver decompensation	3 (5)	0 (0)	3 (10)	0.24
Footnotes: Results are given as median (interquartile range) or n (%) or as stated. CSPH indicates clinically significant portal hypertension; PHLF, Post-Hepatectomy Liver Failure				

Impact on Oncological Outcomes and Intent-to-Treat Survival of Resection Margin for Transplantable Hepatocellular Carcinoma in All-Comers and in Patients with Cirrhosis: A Multicenter Study

Impacte sobre els resultats oncològics i sobre la supervivència per intenció de tractament del marge de resecció per HCCs trasplantables en pacients amb i sense cirrosi: Un estudi multicèntric

OBJECTIU 3:

Investigar en pacients afectats per un HCC i candidats a un trasplantament hepàtic si uns marges quirúrgics propers, < 10 mm després d'una resecció hepàtica inicial, impacten en la incidència, el temps d'aparició i la trasplantabilitat de la recidiva tumoral.

RESUM:

Antecedents i objectiu: No s'han estudiat els resultats de la resecció hepàtica amb un marge proper en pacients amb HCC trasplantable. L'objectiu d'aquest estudi era avaluar si un marge quirúrgic proper després d'una resecció hepàtica impacta en la incidència, el moment, el patró i la trasplantabilitat de la recidiva tumoral en pacients amb HCC inicialment trasplantable.

Mètodes: Es van comparar tots els pacients amb HCC inicialment trasplantables sotmesos a hepatectomia amb marges propers (<10 mm) o amplis (≥10 mm) del 2007 al 2016, en quatre centres universitaris occidentals, en termes de recurrència, trasplantabilitat de recurrència, supervivència sense recurrència (RFS) i la supervivència

global per intenció de tractar (ITT-OS). Es van avaluar predictors independents de la no-trasplantabilitat de la recurrència.

Resultats: Aquest estudi va incloure 187 pacients (grup marges propers, n = 107 vs. grup marges amplis, n = 80). La recidiva va ser més freqüent de forma estadísticament significativa en el grup de marge proper (44% vs. 26%; p = 0,01) amb una RFS més curta (p = 0,03). La trasplantabilitat de la recidiva i l'ITT-OS, però, no van ser diferents entre els dos grups. Els nòduls satèl·lits dels exemplars resecats van sorgir com l'únic predictor independent de la no trasplantabilitat de la recidiva del tumor. L'estratificació de l'anàlisi segons la presència de cirrosi va aconseguir els mateixos resultats que en tota la població d'estudi.

Conclusions: El marge proper es va associar amb una taxa de recidiva tumoral més alta i una RFS més curta per als pacients amb HCC inicialment trasplantable. No obstant això, la trasplantabilitat de la recidiva i l'ITT-OS a llarg termini no es van veure afectades.



Impact on Oncological Outcomes and Intent-to-Treat Survival of Resection Margin for Transplantable Hepatocellular Carcinoma in All-Comers and in Patients with Cirrhosis: A Multicenter Study

Chetana Lim¹ · Claire Goumard¹ · Margarida Casellas-Robert² · Santiago Lopez-Ben² · Laura Lladó³ · Juli Busquets³ · Chady Salloum⁴ · Maria Teresa Albiol-Quer² · Ernest Castro-Gutiérrez² · Olivier Rosmorduc¹ · Cyrille Feray⁴ · Emilio Ramos³ · Joan Figueras² · Olivier Scatton¹ · Daniel Azoulay^{4,5,6}

Published online: 24 February 2020

© Société Internationale de Chirurgie 2020

Abstract

Background The outcomes of liver resection (LR) with a narrow margin in patients with transplantable hepatocellular carcinoma (HCC) have not been studied. The aim was to assess whether narrow margin following up-front LR impacts the incidence, timing, pattern, and transplantability of tumor recurrence in patients with initially transplantable HCC.

Methods All initially transplantable HCC patients undergoing hepatectomy with either narrow (<10 mm) or wide (≥10 mm) margins from 2007 to 2016 at four Western university centers were compared in terms of recurrence, transplantability of recurrence, recurrence-free survival (RFS), and intention-to-treat overall survival (ITT-OS). Independent predictors of non-transplantability of recurrence were assessed.

Results This study included 187 patients (narrow group, $n = 107$ vs. wide group, $n = 80$). Recurrence was significantly more frequent in the narrow margin group (44% vs. 26%; $p = 0.01$) with a shorter RFS ($p = 0.03$). The transplantability of recurrence and ITT-OS were, however, not different between the two groups. The presence of satellite nodules on the resected specimens emerged as the sole independent predictor of non-transplantability of tumor recurrence. The stratification of the analysis according to the presence of cirrhosis achieved essentially the same results as in the whole study population.

Conclusions Narrow margin was associated with a higher tumor recurrence rate and a shorter RFS for patients with initially transplantable HCC. However, transplantability of recurrence and long-term ITT-OS were not impaired.

Electronic supplementary material The online version of this article (<https://doi.org/10.1007/s00268-020-05424-2>) contains supplementary material, which is available to authorized users.

✉ Daniel Azoulay
daniel.azoulay@aphp.fr

¹ Department of Hepato-Biliary and Pancreatic Surgery and Liver Transplantation, AP-HP Pitié-Salpêtrière Hospital, Paris, France

² Department of Hepato-Biliary and Pancreatic Surgery, Hospital Universitari Dr. Josep Trueta, Girona, Catalonia, Spain

³ Department of Hepato-Biliary and Pancreatic Surgery and Liver Transplantation, Hospital Universitari de Bellvitge, CIBERehd., Barcelona, Catalonia, Spain

⁴ Department of Hepato-Biliary and Pancreatic Surgery and Liver Transplantation, AP-HP Paul Brousse Hospital, Villejuif, France

⁵ Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery and Transplantation, Sheba Medical Center, Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel

⁶ Centre Hépatobiliaire, AP-HP Hôpital Paul Brousse, Avenue Paul Vaillant Couturier, 94000 Villejuif, France

Introduction

Liver resection (LR) and transplantation (LT) represent the curative therapies for hepatocellular carcinoma (HCC). LR must balance two contradictory goals: sparing the parenchyma and achieving a tumor-free margin. Whereas a tumor-free margin is acknowledged as needed, and beyond the ongoing debate about anatomical versus nonanatomical resection, there are no guidelines regarding the margin width for curative LR.

A recent study has shown that LR with a narrow margin did not affect either the outcomes of patients enrolled in a salvage transplantation approach [1]. However, the value of these findings was hampered by the limited sample size of this monocentric study population ($n = 81$). This motivated the creation of a consortium of four European centers in which both LR and LT are indicated according to common acknowledged criteria. The objective was to investigate, in a large sample size of patients with transplantable HCC, whether narrow margin following up-front LR impacts the incidence, timing, and the transplantability of recurrence. If a narrow margin affects long-term outcomes and the way it does so, there could be a point to adapt the postoperative management of these patients, including the surveillance interval and tools, the indication of adjuvant treatment, and even ab initio LT.

Methods

Study design

This study included all patients who had primary LR for transplantable HCC from 2007 to 2016 at four Western university hospitals: Henri Mondor Hospital (Créteil, France), Pitié-Salpêtrière Hospital (Paris, France), Universitari Dr. Josep Trueta Hospital (Girona, Spain), and Universitari de Bellvitge Hospital (Barcelona, Spain). Patients of the study population had to fulfill the following criteria: (1) transplantable HCC (≤ 70 years and HCC within the Milan criteria before surgery); and (2) surgery without any preoperative treatment.

In most cases, surgical resection was indicated according to the EASL and AASLD guidelines [2]. In the minority of remaining patients, resection was favored rather than local ablation provided the characteristics of the tumors, the liver function, and the patient's general status allowed this choice [3].

As the goal was to explore the impact of resection margin after surgical resection of HCC, the following patients were excluded from the analysis: (1) combined LR and ablative procedures, (2) histologically confirmed

mixed cholangiocarcinoma–HCC, and (3) patients who did not reach a follow-up of at least 12 months at the time of data analysis.

The study protocol was approved by the institutional review boards of the four centers. The study followed the guidelines of the Declaration of Helsinki and the guidelines of the STROBE group [4].

Specimens and margin analyses

Each resected specimen was analyzed according to the known pathological criteria. Liver parenchyma was assessed for the presence of fibrosis, graded from 0 to 4 (cirrhosis). The margin width was defined as the shortest distance from the tumor to the resection surface. An R1 resection was defined as the presence of HCC on the resection surface of the specimen [5] or a surgical margin of 0 mm [1, 6].

Postoperative outcomes and follow-up

Major resection was defined as a removal of ≥ 3 contiguous Couinaud segments. Complications were evaluated according to the Clavien–Dindo classification [7]. After resection, follow-up included the AFP level and computed tomography or magnetic resonance imaging starting 1 month after hepatectomy, and then every 3 months. Tumor recurrence was considered as transplantable according to the same criteria described above (i.e., ≤ 70 years at the time of recurrence and recurrent HCC within the Milan criteria).

In case of recurrence, local ablation, rehepatectomy, and LT (which were available in all four centers) were decided on a case-by-case basis. In case of listing for LT, this was done at the time of confirmed recurrence and not at the time of specimen analysis.

Statistical analysis

The continuous variables are expressed as median with interquartile range and compared using non-parametric statistic. In the first analysis, the recurrence and transplantability rate of recurrence were compared between the two groups. A multivariate analysis was performed to investigate the impact of resection margin width on the prediction of non-transplantability of recurrence. Variables with $p < 0.1$ in the univariate analysis were used for multivariate analysis.

In the second analysis, the recurrence and transplantability rate of recurrence were evaluated based on pathological criteria [8] (high risk: narrow margins, intermediate risk: wide margins with satellite nodules and/or microvascular invasion, and low risk of recurrence: wide

margins without microvascular invasion and satellite nodules). Finally, as indications for transplantation are markedly different in patients with and without cirrhosis, the same analyses were performed in the subset of patients with cirrhosis.

The data were assessed on April 2019. Patients who died within 3 months of surgery were removed from the analysis, because they were not exposed to recurrence. The intention-to-treat overall survival (ITT-OS) included the period between the date of hepatectomy and the date of death or last follow-up. Recurrence-free survival (RFS) included the period between the date of death and the date of first recurrence or death. Survival analyses were done using the Kaplan–Meier method and log-rank test. p values < 0.05 were judged as significant.

Results

Study population

The study population included a total of 187 patients (Créteil, $n = 79$; Paris, $n = 40$; Barcelona, $n = 52$; Girona, $n = 16$; Fig. 1). The demographics and perioperative data for the narrow margin group ($n = 107$, 57%) compared to those for the wide margin group ($n = 80$, 43%) were not different for relevant variables, including tumor features and hepatectomy-related variables (Table 1). No differences in 90-day mortality ($p = 0.39$) and morbidity ($p = 0.36$) were observed between the two groups. The median margin width was 3 (1–5) and 15 (10–20) mm for the narrow and wide groups, respectively ($p < 0.0001$). No significant difference in the other pathological variables was observed between the two groups (Supplementary Table 1). The frequency of microvascular invasion and satellite nodules did not increase with increasing resection margin and tumor size Supplementary Fig. 1.

HCC recurrence and transplantability of recurrence following resection

One patient died within 90 days of surgery, and he was therefore removed from the recurrence analysis. The median follow-up was 40 (29–56) months: 41 (30–59) months for the narrow margin group and 39 (23–54) months for the wide margin group ($p = 0.52$). Tumor recurrence occurred in 37% (68/186) of patients within a median of 20 (10–32) months and was intrahepatic in 97% of cases (66/68). The recurrence rate was significantly higher in the narrow margin group (44%, 47/106) than in the wide margin group (26%, 21/80; $p = 0.01$; Table 2).

Recurrence was considered transplantable in 79% (54/68) of cases. The rate of transplantability in patients with

recurrence was not different between the two groups ($p = 0.08$; Table 2).

Independent predictors of non-transplantability in patients with recurrence

The presence of satellite nodules was the sole independent predictor of non-transplantability of recurrence (odd ratio (OR): 6.3; 95% confidence interval (CI): 1.7–23.3; $p = 0.01$; Table 3). The operative margin was not identified as a risk factor for non-transplantability of recurrence in multivariate analysis.

Treatment of recurrence

Among the 68 patients with tumor recurrence, 43 (63%) received a curative treatment, including transplantation (60%, 26/43), rehepatectomy (16%, 7/43) or ablative therapies (23%, 10/43). The two groups did not differ in curative treatment [68% (32/47) vs. 52% (11/21); $p = 0.21$; Table 2].

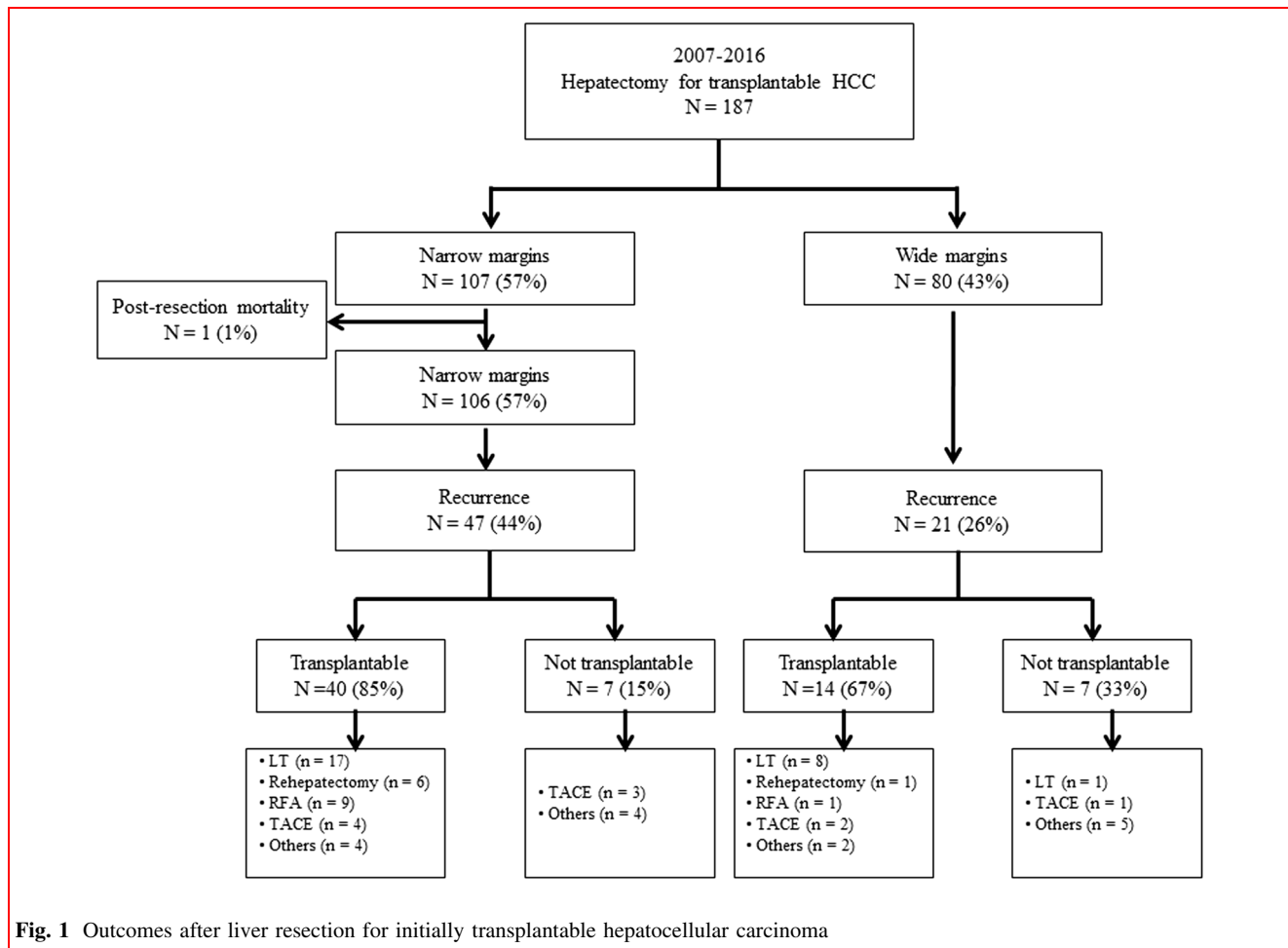
Survival

The ITT-OS was comparable between the two groups ($p = 0.70$; Fig. 2a). The RFS at 1, 3, and 5 years following resection was 89%, 60%, and 47%, respectively, in the narrow margin group and 92%, 78%, and 68%, respectively, in the wide margin group ($p = 0.03$; Fig. 2b). The presence of satellite nodules on the resected specimen was the sole independent predictor of RFS (hazard ratio: 3.5; 95% CI: 1.8–6.9; $p = 0.0002$).

Recurrence and transplantability in patients with recurrence stratified according to pathological criteria

The 186 patients were stratified into three groups: low ($n = 58$, 31%), intermediate ($n = 22$, 12%), and high risk of recurrence ($n = 106$, 57%). Recurrence occurred in 19% (11/58) of patients in the low-risk group as compared to 45% (10/22) in the intermediate risk group and 44% (47/106) in the high-risk group ($p = 0.004$). RFS at 1, 3, and 5 years was 95%, 87%, and 77%; 81%, 54%, and 45%; and 89%, 60%, and 47%, in the low, intermediate, and high-risk groups, respectively, (high vs. intermediate, $p = 0.40$; high vs. low, $p = 0.002$; intermediate vs. low, $p = 0.002$). The rate of transplantability of recurrence did not differ between the three groups [low risk: 73% (8/11), intermediate risk: 60% (6/10), and high risk: 85% (40/47); $p = 0.17$].

The 1-, 3-, and 5-year ITT-OS rates from the time of resection were comparable between the three groups



(100%, 94%, and 87% in the low-risk group vs. 91%, 85%, and 67% in the intermediate risk group, and 99%, 94%, and 79% in the high-risk group (high vs. intermediate, $p = 0.13$; high vs. low, $p = 0.39$; intermediate vs. low, $p = 0.04$).

Analysis of the subset of cirrhotic patients

There were 137 patients with cirrhosis: 80 (58%) were in the narrow margin group and 57 (42%) in the wide margin group (Supplementary Fig. 2). Tumor recurrence occurred in 42% (57/137) of patients within a median of 20 (10–33) months. Recurrence was intrahepatic in 96% of cases (55/57).

The recurrence rate was 48% (38/80) in the narrow margin group and 33% (19/57) in the wide margin group ($p = 0.10$; Supplementary Table 2).

In the narrow margin group, all tumor recurrences were intrahepatic including three (8%, 3/38) adjacent to the resected tumor, whereas 35 (92%, 35/38) were distant to the resected tumor. In the wide margin group, 2 (11%, 2/19) patients had extrahepatic or both intra- and

extrahepatic recurrences, and 17 (89%) had intrahepatic recurrence including two with a recurrence adjacent to the resected tumor and 15 with a recurrence distant to the resected tumor.

Recurrence was transplantable in 79% (45/57) of cases. The rates of transplantability in patients with recurrence were 87% (33/38) in the narrow margin group and 63% (12/19) in the wide margin group ($p = 0.04$). Among the 12 (21%, 12/57) patients who were considered not transplantable at recurrence, all had tumor exceeding the Milan criteria including one who was also >70-year old at the time of recurrence.

The presence of satellite nodules on the resected specimen was again the sole independent predictor of non-transplantability in cirrhotic patients with recurrence (OR: 7.1; 95% CI: 1.9–26.3; $p = 0.003$; Supplementary Table 3).

Among the 57 patients who experienced tumor recurrence, 36 (63%) received curative treatment, including transplantation (64%, 23/36), rehepatectomy (14%, 5/36) or ablative therapies (22%, 8/36). The two groups did not differ in curative treatment ($p = 0.24$). The ITT-OS

Table 1 Demographics and perioperative data

	Total <i>N</i> = 187	Resection margins		<i>p</i>
		Narrow <i>N</i> = 107 (57%)	Wide <i>N</i> = 80 (43%)	
Male sex	149 (80)	83 (78)	66 (83)	0.41
Age (years)	61 (55–66)	62 (54–66)	60 (55–67)	0.86
Age ≥60 years	102 (55)	63 (59)	39 (49)	0.17
Body mass index (kg/m ²)	26 (24–30)	26 (23–29)	26 (24–31)	0.30
ASA grade >II	75 (40)	41 (38)	34 (43)	0.56
MELD score	7 (6–8)	7 (6–9)	7 (6–8)	0.92
MELD score ≥11	9 (5)	4 (4)	5 (6)	0.43
Liver disease				0.10
Alcohol	37 (20)	26 (24)	11 (14)	
Virus	114 (61)	61 (57)	53 (66)	
Metabolic syndrome	18 (10)	7 (7)	11 (14)	
Other	12 (6)	8 (7)	4 (5)	
Healthy liver	6 (3)	5 (5)	1 (1)	
Cirrhosis	138 (74)	81 (76)	57 (71)	0.49
Preoperative BCLC stage A/B	159 (85)/14 (7)	88 (82)/8 (7)	71 (89)/6 (8)	0.89
Preoperative multiple nodules on imaging ^a	14 (7)	8 (7)	6 (8)	0.99
Preoperative largest tumor size (mm)	26 (18–33)	25 (18–32)	27 (20–34)	0.28
Preoperative AFP (ng/mL)	7 (4–25)	7 (4–22)	7 (3–45)	0.85
Preoperative AFP ≥400 ng/mL	7 (4)	3 (3)	4 (5)	0.43
Preoperative portal vein embolization	12 (6)	4 (4)	8 (10)	0.08
Minimally invasive/open approach	99 (53)/88 (47)	54 (50)/53 (50)	45 (56)/35 (44)	0.43
Major hepatectomy	24 (13)	11 (10)	13 (16)	0.23
Anatomical resection	103 (55)	54 (50)	49 (61)	0.14
Multiple hepatectomy	3 (2)	2 (2)	1 (1)	0.77
Morbidity within 90 days	63 (34)	39 (36)	24 (30)	0.36
Mortality within 90 days	1 (0.5)	1 (1)	0 (0)	0.39

Categorical variables are given as number (percentage) and continuous variables as median (interquartile range)

ASA American Society of Anesthesiologists, MELD model for end-stage liver disease, BCLC Barcelona Clinic Liver Cancer, AFP alpha-fetoprotein

^a≥2 nodules

(*p* = 0.41; Fig. 2c) and RFS (*p* = 0.32; Fig. 2d) were similar between the two groups.

Discussion

The present multicenter study compared the oncological outcomes of narrow versus wide margin resection performed within a recent decade in a large Western series of naïve patients with transplantable HCC. The main findings are as follows: (1) Tumor recurrence was significantly more frequent in the narrow margin group, with a subsequent shorter RFS; (2) the transplantability in patients with recurrence was comparable between the two groups; and

(3) on an ITT basis, long-term OS was similar between the two groups. Furthermore, the presence of satellite nodules on the resected specimens emerged as the sole independent predictor of non-transplantability of tumor recurrence. These results were further reinforced when the patients were categorized into recurrence risk groups based on histopathological pejorative parameters, including narrow margins, microvascular invasion and/or satellite nodules.

There is a collective agreement on the need for a safe margin of HCC resection to prevent tumor recurrence. However, the width of the margin, ranging from 10 to 20 mm remains debated beyond the parallel debate opposing anatomical to nonanatomical resection [9, 10]. The margin cutoff value of 10 mm was chosen in the

Table 2 Recurrence pattern in narrow and wide resection margin groups

	Narrow resection margin (<i>N</i> = 106) ^a	Narrow resection margin without R1 resection (<i>N</i> = 90)	Wide resection margin (<i>N</i> = 80)	<i>P</i> value Narrow (with R1) versus wide	<i>P</i> value Narrow (without R1) versus wide
No. of patients who developed recurrence	47 (44)	41 (46)	21 (26)	0.01	0.01
Age at recurrence (years)	64 (57–68)	65 (57–68)	61 (56–67)	0.46	0.27
AFP at recurrence (ng/mL)	5 (3–34)	5 (3–34)	8 (3–93)	0.37	0.36
AFP ≥400 ng/mL	2 (4)	2 (5)	3 (14)	0.14	0.20
Type of recurrence				0.10	0.13
Intrahepatic	47 (100)	41 (100)	19 (90)		
Extrahepatic	0 (0)	0 (0)	1 (5)		
Intra- and extrahepatic	0 (0)	0 (0)	1 (5)		
Timing of recurrence (months)	21 (10–33)	24 (13–34)	15 (8–35)	0.48	0.31
Transplantable recurrence	40 (85)	35 (85)	14 (67)	0.08	0.09
Curative treatment of recurrence ^b	32 (68)	28 (68)	11 (52)	0.21	0.22

Categorical variables are given as number (percentage) and continuous variables as median (interquartile range)

AFP alpha-fetoprotein

^aIncluding 16 patients with R1 resection

^bIncluding ablative therapy, rehepatectomy, and transplantation

present series according to the findings of previous studies [5, 9, 11–14]. The narrow margin rate [5, 9, 12, 14], the short-term outcomes [9, 11–18], and the recurrence rate [5, 9, 11, 13, 15, 18] observed here are similar to those reported in relevant series and will not be discussed further. More importantly, the narrow margin group has a higher rate of recurrence, which is in accordance with the only available randomized controlled work [9] (52% in the narrow margin group vs. 36% in the wide margin group; $p = 0.037$). The stratification of the analysis according to the presence of cirrhosis achieved essentially the same results as in the whole study population. We did not find an explanation for the counterintuitive higher transplantability rate of recurrence in the narrow margin. Interestingly, the results of the present study were comparable to what has been reported in a recent multicenter study by Tsilimigras et al. [19].

As tumor recurrence determines postoperative survival, previous studies including the recent study published by Tsilimigras et al. [19] have mainly focused on the risk of this event rather than on ITT-OS. However, taking into account the available curative and noncurative options in cases of recurrence, we explored OS with an ITT approach, which is standard in the field of observational research [20] to limit bias and confounding and, importantly, to obtain answers to the main concerns of the patients. Our previous study [1], the only report that focused on ITT-OS thus far, lacked statistical power due its single-center design with a limited sample size. The present multicenter study resolves these limitations and, for the first time, provides strong

support that the ITT-OS is not different following narrow margin resection or large margin resection. This result was observed despite the expected increased risk of recurrence in the narrow margin group. This finding might be explained by (1) the availability of options for the management of recurrence, including both curative and non-curative treatments, at all centers; (2) the high rate of curative treatment applied in cases of recurrence (63%) including the aggressive treatment of nonresectable recurrence via ablative therapies (23%).

Transplantability in patients with recurrence is a major issue, because LT, whether in a salvage LT strategy or not, would be the best option at this stage. To our knowledge, this is the first study to assess the impact of surgical margin width on transplantability in case of recurrence [19]. Interestingly, tumor recurrence was observed in 44% of patients with narrow resection margin, and transplantability rate was 85% in these patients. However, in this group, only 36% of patients were eventually transplanted. This discrepancy between transplantability and transplantation may be partly explained by local policies and management of recurrence of each center (i.e., rehepatectomy, percutaneous ablation, or transplantation).

Different factors of non-transplantability of recurrence following resection, including microvascular invasion, satellite nodules, tumor size >30 mm, and poorly differentiated tumor on the resected specimens, have been reported [21]. Here, the presence of satellite nodule(s) on the resection specimen was the sole independent predictor of non-transplantability of recurrence.

Table 3 Uni- and multivariable analysis of predictors of non-transplantability of recurrence

	Univariate analysis	Multivariate analysis		
	<i>p</i> (OR; 95%CI)	OR	95% CI	<i>p</i>
Male sex	0.56 (1.5; 0.4–6.6)			
Age >60 years at resection	0.45 (1.6; 0.5–4.9)			
MELD score \geq 11	0.67 (1.6; 0.2–13.6)			
AFP >400 ng/mL	0.03 (5.6; 1.0–31.8)	2.6	0.4–19.6	0.34
Virus	0.38 (0.6; 0.2–1.8)			
Alcohol	0.12 (2.5; 0.8–8.1)			
Nonalcoholic steatohepatitis	0.74 (0.7; 0.1–5.7)			
Cirrhosis	0.29 (2.3; 0.5–10.5)			
Portal vein embolization	0.31 (0.4; 0.1–7.9)			
Minimally invasive approach	0.18 (0.5; 0.1–1.4)			
Major resection	0.14 (0.2; 0.1–3.6)			
Anatomical resection	0.87 (1.1; 0.4–3.3)			
Multiple hepatectomy	0.62 (1.7; 0.1–34.0)			
Diameter >30 mm	0.17 (2.2; 0.7–6.9)			
Multiple tumor	0.41 (0.7; 0.1–12.2)			
R1 resection	0.79 (0.8; 0.1–6.6)			
Resection margin, narrow versus wide	0.57 (0.7; 0.2–2.2)			
Microvascular invasion	0.09 (2.6; 0.9–8.1)	1.3	0.4–5.0	0.69
Satellite nodules	<0.0001 (7.9; 2.4–26.7)	6.3	1.7–23.3	0.01
Poor differentiation	0.92 (1.1; 0.2–5.4)			

MELD model for end-stage liver disease, AFP alpha-fetoprotein, OR odd ratio, CI confidence interval

As satellite nodules are usually located within 1 cm of the main tumor [13], we can reasonably speculate that when margins increase, the frequency of satellite nodules and microvascular invasion should increase. Notably, the presence of satellite nodules and microvascular invasion might be therefore underestimated in the narrow margin group. However, in the specific population with a low tumor burden studied here, logically we did not find any correlations between the margins and the frequency of microvascular invasion and satellite nodules. Finally, microvascular invasion, tumor size, and poorly differentiated tumors did not emerge as independent predictors of non-transplantability or RFS, which is not surprising, again because the study population included only patients with low tumor burden. In view of these results, the *ab initio* LT strategy [i.e., to list for LT patients with resected HCC in whom histopathological pejorative parameters were present (including microvascular invasion and/or satellite nodules)] without waiting for the recurrence may be discussed in patients comparable to those studied here with satellite nodules in the resection specimen [7].

From a practical standpoint, since oncologic outcomes were similar in the two groups, more limited resection with narrow margins “*by necessity*” (the so-called vascular R1

resection) may be acceptable in patients with initially transplantable HCC and in whom tumors are closed to major vasculo-biliary structures [22]. In addition, the fact that transplantability was similar in the two groups does not mean that (1) narrow margins should be encouraged and (2) a bridge LT strategy (i.e., to list for LT patients with resected HCC and narrow surgical margins before recurrence) should be routinely proposed in patients with narrow resection margins before recurrence development.

This study has some limitations. First, although this study was performed in four different LT centers (and in 2 different countries) where both resection and transplantation were available, one could think that patients in the narrow margin group (or with a R1 resection) may be followed closely. Therefore, an occurrence could be diagnosed prematurely and could then explain the higher transplantability rate in the narrow group and the similar outcome. Second, as most series of the literature report between 10 and 30% recurrence outside the liver (especially for recurrence occurring before 2 years), the recurrence site in the narrow margin group is intrahepatic exclusively in 100% of the cases; and in 65% of cases, it is a single tumoral nodule. This may explain the high transplantability rate in the narrow margin group. This could be

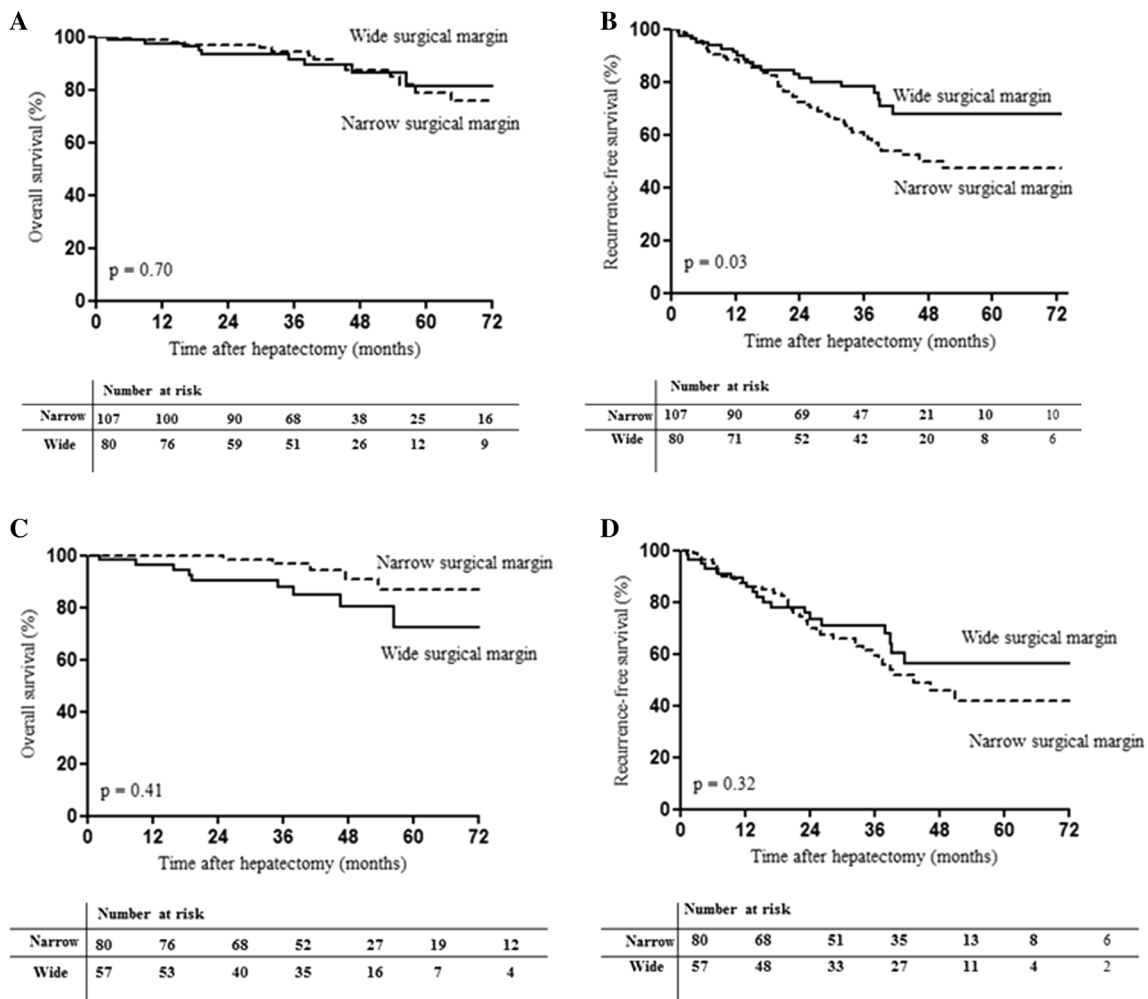


Fig. 2 a, b Survival in the 187 patients. a Intention-to-treat overall survival. b Recurrence-free survival. c, d Survival in the 137 cirrhotic patients. c Intention-to-treat overall survival. d Recurrence-free survival

because of a selection bias, as this study included only patients with transplantable HCC.

In conclusion, narrow margin following hepatectomy was associated with a higher tumor recurrence rate and a shorter RFS for patients with initially transplantable HCC. However, transplantability of recurrence and long-term ITT-OS were not affected.

Funding None to declare.

Compliance with ethical standards

Conflict of interest The authors of the manuscript have no conflicts of interest to disclose.

References

- Lim C, Salloum C, Lahat E et al (2019) Impact of narrow margin and R1 resection for hepatocellular carcinoma on the salvage liver transplantation strategy. An intention-to-treat analysis. *HPB* 21(10):1295–1302
- Bruix J, Sherman M (2011) Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 53(3):1020–1022
- Xu XL, Liu XD, Liang M, Luo BM (2017) Radiofrequency ablation versus hepatic resection for small hepatocellular carcinoma: systematic review of randomized controlled trials with meta-analysis and trial sequential analysis. *Radiology* 287(2):461–472
- Vandenbroucke JP, von Elm E, Altman DG et al (2007) Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 147(8):W163–W194
- Poon RT, Fan ST, Ng IO, Wong J (2000) Significance of resection margin in hepatectomy for hepatocellular carcinoma: a critical reappraisal. *Ann Surg* 231(4):544–551

6. Lim C, Salloum C, Osseis M et al (2018) Short-term outcomes following hepatectomy for hepatocellular carcinoma within and beyond the BCLC guidelines: a prospective study. *HPB (Oxford)* 20(3):222–230. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2017.08.027>
7. Dindo D, Demartines N, Clavien PA (2004) Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 240(2):205–213
8. Ferrer-Fabrega J, Forner A, Lliccioni A et al (2015) Prospective validation of ab initio liver transplantation in hepatocellular carcinoma upon detection of risk factors for recurrence after resection. *Hepatology* 63(3):839–849
9. Shi M, Guo RP, Lin XJ et al (2007) Partial hepatectomy with wide versus narrow resection margin for solitary hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial. *Ann Surg* 245(1):36–43
10. Zhong FP, Zhang YJ, Liu Y, Zou SB (2017) Prognostic impact of surgical margin in patients with hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 96(37):e8043
11. Shimada K, Sakamoto Y, Esaki M, Kosuge T (2008) Role of the width of the surgical margin in a hepatectomy for small hepatocellular carcinomas eligible for percutaneous local ablative therapy. *Am J Surg* 195(6):775–781
12. Lee W, Han HS, Ahn S et al (2018) Correlation between resection margin and disease recurrence with a restricted cubic spline model in patients with resected hepatocellular carcinoma. *Dig Surg* 35(6):520–531
13. Han J, Li ZL, Xing H et al (2019) The impact of resection margin and microvascular invasion on long-term prognosis after curative resection of hepatocellular carcinoma: a multi-institutional study. *HPB (Oxford)* 21(8):962–971. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2018.11.005>
14. Yang P, Si A, Yang J et al (2019) A wide-margin liver resection improves long-term outcomes for patients with HBV-related hepatocellular carcinoma with microvascular invasion. *Surgery* 165(4):721–730
15. Jeng KS, Jeng WJ, Sheen IS et al (2013) Is less than 5 mm as the narrowest surgical margin width in central resections of hepatocellular carcinoma justified? *Am J Surg* 206(1):64–71
16. Oguro S, Yoshimoto J, Imamura H et al (2018) Clinical significance of macroscopic no-margin hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *HPB (Oxford)* 20(9):872–880
17. Sasaki K, Matsuda M, Ohkura Y et al (2013) Minimum resection margin should be based on tumor size in hepatectomy for hepatocellular carcinoma in hepatoviral infection patients. *Hepatol Res* 43(12):1295–1303
18. Field WBS, Rostas JW, Philips P et al (2017) Wide versus narrow margins after partial hepatectomy for hepatocellular carcinoma: balancing recurrence risk and liver function. *Am J Surg* 214(2):273–277
19. Tsilimigras DI, Sahara K, Moris D, et al (2019) Effect of surgical margin width on patterns of recurrence among patients undergoing R0 hepatectomy for T1 hepatocellular carcinoma: an international multi-institutional analysis. *J Gastrointest Surg*. <https://doi.org/10.1007/s11605-019-04275-0>
20. Goodwin PJ, Ballman KV, Small EJ, Cannistra SA (2013) Evaluation of treatment benefit in *Journal of Clinical Oncology*. *J Clin Oncol* 31(9):1123–1124
21. Fuks D, Dokmak S, Paradis V et al (2011) Benefit of initial resection of hepatocellular carcinoma followed by transplantation in case of recurrence: an intention-to-treat analysis. *Hepatology* 55(1):132–140
22. Donadon M, Terrone A, Procopio F et al (2019) Is R1 vascular hepatectomy for hepatocellular carcinoma oncologically adequate? Analysis of 327 consecutive patients. *Surgery* 165(5):897–904

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Supplementary Table 1. Pathological data

	Total N = 187	Resection margins		p
		Narrow N = 107 (57%)	Wide N = 80 (43%)	
Tumor size (mm)	23 (16-32)	23 (15-30)	25 (18-35)	0.19
Tumor size ≥ 30 mm	40 (21)	18 (17)	22 (28)	0.08
Multiple nodules ‡	8 (4)	4 (4)	4 (5)	0.67
Satellite nodules	21 (11)	9 (8)	12 (15)	0.16
Differentiation grade				0.84
High	59 (32)	32 (30)	27 (34)	
Moderate	103 (55)	60 (56)	43 (54)	
Poor	25 (13)	15 (14)	10 (13)	
Microvascular invasion	45 (24)	28 (26)	17 (21)	0.44
Surgical margins (mm)	7 (2-12)	3 (1-5)	15 (10-20)	<0.0001
R1 resection	17 (9)	17 (16)	-	-
Footnotes: Categorical variables are given as number (percentage) and continuous variables as median (interquartile range). ‡ ≥ 2 nodules				

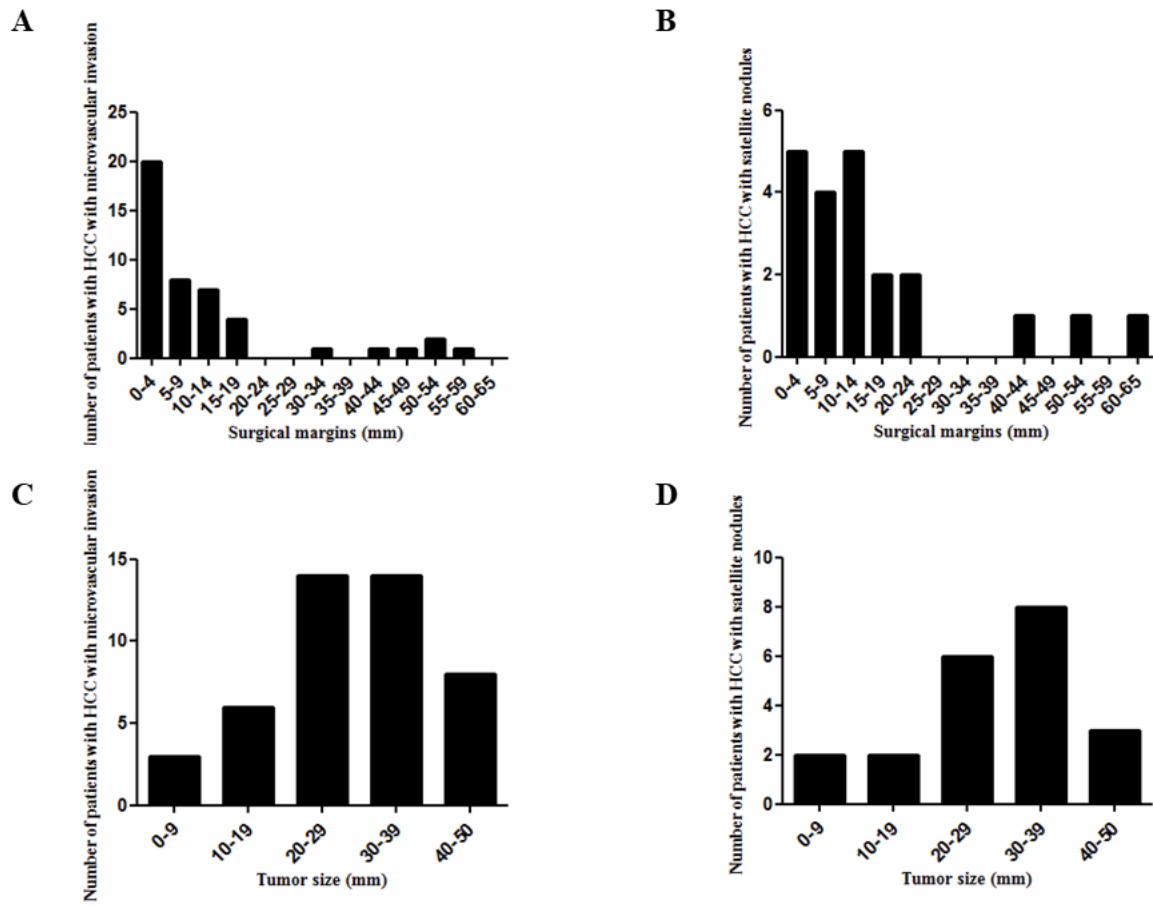
Supplementary Table 2. Recurrence data in patients with cirrhosis (N = 137)

	Narrow resection margin (N = 80)	Wide resection margin (N = 57)	P value
No. of patients who developed recurrence	38 (48)	19 (33)	0.10
Age at recurrence (years)	65 (57-68)	61 (55-68)	0.41
AFP at recurrence (ng/mL)	5 (3-18)	7 (3-78)	0.97
AFP ≥ 400 ng/mL	2 (5)	3 (16)	0.28
Type of recurrence			0.13
Intrahepatic	38 (100)	17 (90)	
Extrahepatic	0 (0)	1 (5)	
Intra- and extrahepatic	0 (0)	1 (5)	
Timing of recurrence (months)	22 (10-34)	14 (7-26)	0.22
Transplantable recurrence	33 (87)	12 (63)	0.04
Curative treatment of recurrence ‡	26 (68)	10 (53)	0.24
Footnotes: Categorical variables are given as number (percentage) and continuous variables as median (interquartile range). AFP, alfa-fetoprotein. ‡ including ablative therapy, rehepatectomy and transplantation			

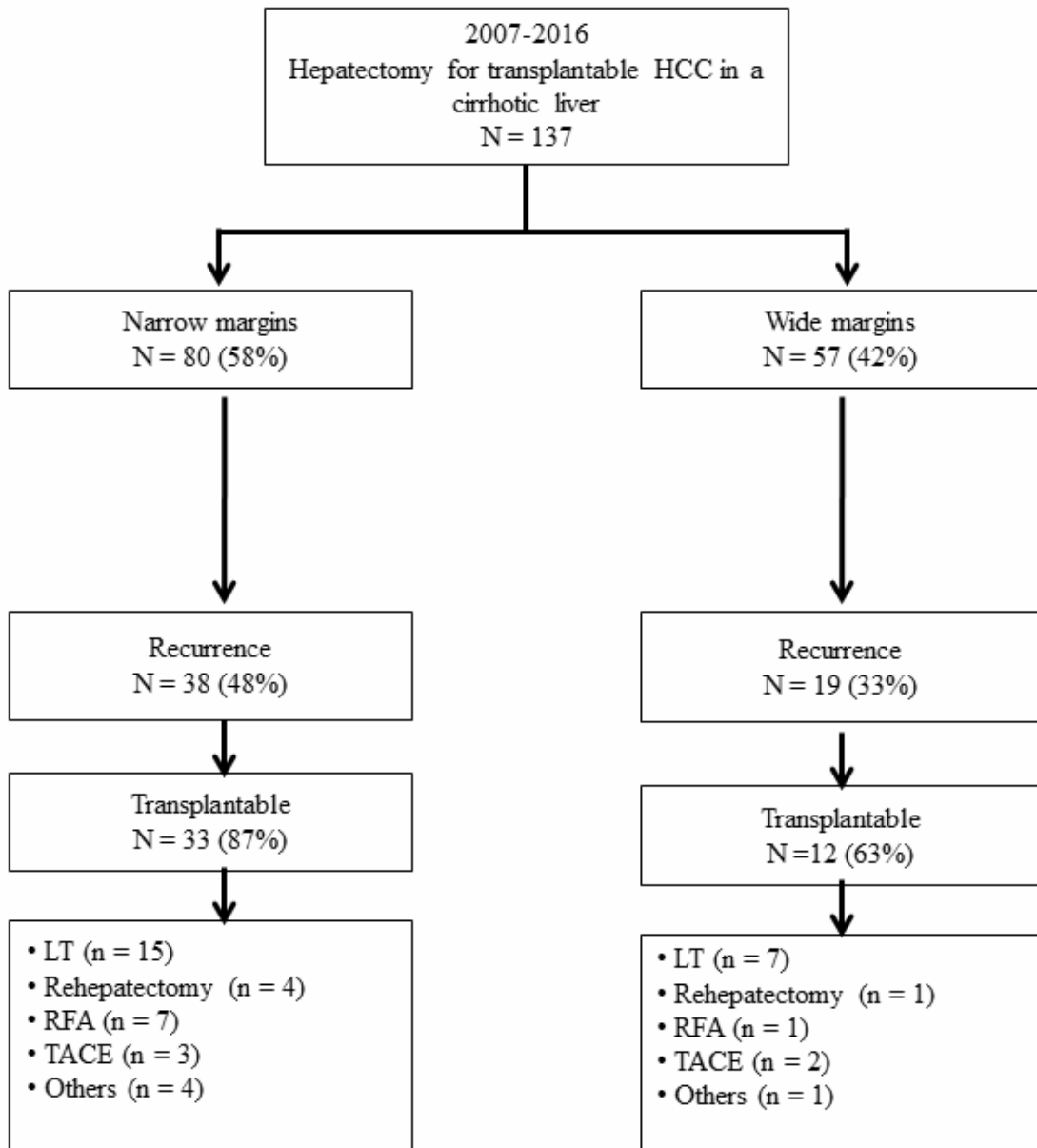
Supplementary Table 3. Uni- and multivariable analysis of predictors of non-transplantability of recurrence among all the 137 cirrhotic patients with transplantable HCC

	Univariate Analysis	Multivariate Analysis		
	<i>P (OR; 95%CI)</i>	OR	95% CI	<i>p</i>
Male sex	0.65 (1.4; 0.3-7.0)			
Age > 60 years at resection	0.75 (1.2; 0.4-4.0)			
MELD score ≥ 11	0.60 (1.8; 0.2-16.4)			
AFP > 400 ng/mL	0.06 (4.8; 0.8-28.0)	2.8	0.4-18.2	0.29
Virus	0.66 (1.1; 0.3-3.8)			
Alcohol	0.58 (1.5; 0.4-5.9)			
Nonalcoholic steatohepatitis	0.76 (0.7; 0.1-6.0)			
Portal vein embolization	0.28 (0.4; 0.1-7.2)			
Minimally invasive approach	0.37 (0.6; 0.2-1.9)			
Major resection	0.24 (0.3; 0.1-6.0)			
Anatomical resection	0.75 (1.2; 0.4-4.0)			
Multiple hepatectomy	0.60 (1.4; 0.1-28.7)			
Diameter > 30 mm	0.09 (3.0; 0.8-10.9)	2.5	0.6-10.0	0.19
Multiple tumor	0.40 (0.6; 0.1-11.7)			
R1 resection	0.76 (0.7; 0.1-6.0)			
Resection margin, narrow vs. wide	0.22 (0.5; 0.1-1.6)			
Microvascular invasion	0.20 (2.2; 0.6-7.3)			
Satellite nodules	0.0001 (8.6; 2.4-30.7)	7.1	1.9-26.3	0.003
Poor differentiation	0.48 (0.5; 0.1-3.9)			
Footnotes: MELD, Model for End Stage Liver Disease; AFP, alpha-fetoprotein; OR, odd ratio; CI, confidence interval.				

Supplementary figure 1. Relationship between surgical margins and: A, microvascular invasion; B satellite nodules. Relationship between tumor size and: C, microvascular invasion; D, satellite nodules.



Supplementary figure 2: Outcomes after liver resection for initially transplantable hepatocellular carcinoma in the cirrhotic liver.



Discussió

Discussió

El tractament de l'HCC representa un important repte terapèutic ja que, a diferència de la resta de tumors on principalment la localització i l'extensió dels mateixos marquen el tractament a seguir, l'HCC es presenta habitualment sobre un fetge cirròtic. Aquest fet condiciona que s'hagi de considerar acuradament quin grau de malaltia hepàtica l'acompanya per valorar no només el millor tractament oncològic, sinó el tractament que aportarà conjuntament al pacient una màxima supervivència amb una millor qualitat de vida.

La hipertensió portal ha estat descrita com el principal factor predictor de descompensació hepàtica postoperatòria, una de les complicacions més temudes d'aquesta cirurgia. Per aquest motiu, la hipertensió portal històricament s'ha considerat una contraindicació formal per a la resecció hepàtica de l'HCC (154). En els últims anys, diversos estudis han obert la porta a expandir la indicació quirúrgica en aquest grup de pacients (155–159), i l'última actualització de les guies de l'EASL (2018) (2), i del BCLC (2022) (55), ofereixen l'hepatectomia laparoscòpica com a tractament per pacients seleccionats amb hipertensió portal.

Els nostres estudis, article 1 i article 2, mostren que la resecció hepàtica de l'HCC és possible amb resultats acceptables en els pacients amb CSPH, diagnosticada mitjançant la mesura del HVPG, tan pel que fa a morbiditat postoperatòria com en relació a supervivència als 5 anys. A més a més s'evidencia que, si bé els pacients amb CSPH intervinguts per laparoscòpia presenten un augment significatiu de sagnat intraoperatori, de temps quirúrgic, de complicacions postoperatòries i d'estada hospitalària respecte als pacients sense CSPH, l'abordatge laparoscòpic és l'únic factor predictiu d'aconseguir uns TO (*“textbook outcomes”*).

La població estudiada i els procediments realitzats coincideixen amb els estudis rellevants publicats anteriorment sobre cirurgia en pacients amb HCC (160–163). També els valors de l'HVPG son similars als que s'han publicat anteriorment (115,160–162,164). Les sèries presentades en aquest treball inclouen, naturalment, pacients seleccionats i aptes per la cirurgia. La meitat dels pacients amb CSPH estan classificats com a ASA II

(*American Society of Anesthesiologists* grau II) i presenten una correcta funció hepàtica, essent Child A gairebé la totalitat dels pacients amb un MELD <9 en la majoria dels casos. A més a més, els HCCs son solitaris en més del 80% dels casos, menors de 3 cm i acompanyats de valors d'AFP dins dels límits de la normalitat. Tot i això, els procediments duts a terme inclouen tots els nivells de dificultat, essent de complexitat elevada fins a una quarta part, s'han realitzat reseccions anatòmiques en més del 50% dels casos i, fins i tot, s'ha requerit d'una embolització portal per aconseguir un correcte romanent hepàtic en fins a 6 casos.

Les guies de l'EASL descriuen, com a resultats esperats en el postoperatori en centres experimentats en cirurgia hepàtica, una mortalitat i una morbiditat greu menor del 3% i el 30%, respectivament (2). En els dos primers articles presentats en aquesta tesi, la taxa de mortalitat és del 6% i el 0% i de morbiditat greu del 27% i el 7%, respectivament. Tenint en compte que els pacients amb CSPH no son pacients "ideals", son molt destacables els bons resultats obtinguts en la sèrie de pacients intervinguts per laparoscòpia. S'ha de considerar que l'objectiu de les guies clíniques és la identificació dels candidats ideals per cada tractament per aconseguir els millors resultats postoperatoris i de supervivència (165). Per aquest motiu, considerem indicat comparar els resultats obtinguts amb els de pacients amb similars característiques (163). Bruix i col., l'any 1996, van ser els primers a descriure la relació de la CSPH i la descompensació hepàtica postoperatòria a l'estudiar 29 pacients a qui s'havia realitzat un estudi hemodinàmic hepàtic i intervingut quirúrgicament d'un HCC. Basant-se amb els resultats obtinguts, es va establir el límit de HVPG <10 mmHg per a intervenir amb seguretat als pacients amb CSPH. Els pacients amb un HVPG \geq 10 mmHg van presentar un 73% de descompensació hepàtica en el postoperatori (166). Els anys 2012 i 2015 Boleslawski i col., i Cucchetti i col., van presentar uns resultats amb elevada morbiditat postoperatòria greu en pacients amb CPSH del 33% i 50%, respectivament (160,161). A la sèrie de pacients de Boleslawski i col., un 40% dels pacients van ser intervinguts per laparoscòpia, mentre que a la de Cucchetti i col., no n'hi ha cap. Això podria explicar perquè els resultats de l'article 2, amb 34% de laparoscòpia, son similars als de Boleslawski i col., i millors que els de Cucchetti i col.

El TO és una mesura composta d'indicadors d'un procés clínic i s'assoleix quan s'aconsegueixen tots els resultats desitjables dels indicadors de salut que el componen (167), és a dir, comprenen resultats individuals rellevants relacionats amb l'acte quirúrgic i proporcionen un resum complet de la qualitat de l'atenció hospitalària, fet que permet fer una valoració integral del procés (168). S'ha proposat el TO com el sistema de mesura que s'alinea més amb les expectatives d'una experiència hospitalària òptima i és per aquest motiu que es considera el TO com el més coherent amb una perspectiva centrada en el pacient (169,170). En el nostre cas, el TO s'ha definit en funció del que hem considerat un postoperatori sense incidències i amb bons resultats oncològics, és a dir, no requerir de transfusió en el postoperatori, no presentar una complicació greu ni morir en els 90 dies successius a la cirurgia, no presentar una hospitalització perllongada, no presentar uns marges de resecció positius i no requerir d'un reingrés hospitalari.

És destacable que, en candidats no ideals per una cirurgia com són els pacients amb CSPH, s'aconsegueixi un TO en el 34% dels casos. Altres grups han publicat TO en pacients amb HCC d'entre el 48% al 74% (169,171,172), ara bé, aquests millors resultats es poden explicar per una menor taxa de cirrosi i de pacients amb CSPH. Naturalment, els pacients a qui es realitzen reseccions menors i de baixa dificultat són els que presenten un major percentatge de TO, si bé fins i tot en casos d'alta dificultat tècnica i en hepatectomies majors s'aconsegueixen un 10 % i 7% de TO, respectivament. D'altra banda, el principal factor limitant a l'hora d'aconseguir un TO és un ingrés hospitalari perllongat, causa més habitual en la literatura en relació a intervencions quirúrgiques complexes (168,169,173,174), i fet esperable si ho correlacionem amb la taxa de complicacions postoperatòries esmentada anteriorment. Convé ressaltar que en aquesta sèrie, el 63% dels pacients intervinguts per laparoscòpia van presentar un TO en comparació amb el 19% dels pacients intervinguts per via laparotòmica i que la laparoscòpia va ser l'únic factor predictiu de presentar un TO.

Amb la introducció de la laparoscòpia en la cirurgia hepàtica s'han obert noves possibilitats terapèutiques produint-se una revolució en aquest camp. Tot i que no hi ha estudis aleatoritzats que comparin la cirurgia de l'HCC per via laparotòmica i la de per via laparoscòpica, els resultats de que disposem actualment suggereixen que

l'abordatge laparoscòpic és factible i segur (108,109,175). En el cas de l'HCC, la cirurgia laparoscòpica aconsegueix els mateixos resultats oncològics que la cirurgia per via laparotòmica, amb un menor sagnat intraoperatori i descompensació hepàtica postoperatòria (155). A més a més, és més respectuosa amb la paret abdominal i facilita l'accés a tots els segments hepàtics amb una compressió i mobilització hepàtica menor, preservant així la circulació colateral venosa i limfàtica (176). Les guies de Southampton reconeixen l'avantatge a l'hora de realitzar l'hepatectomia per via laparoscòpica en pacients amb un HCC en el fetge no cirròtic i en el fetge cirròtic sense hipertensió portal, però recomanen precaució en cas de que el pacient presenti CSPH, ja que constaten que hi ha pocs estudis al respecte (106). A l'article 2 mostrem que el sagnat i la taxa general de complicacions es troben dramàticament augmentades en el grup de pacients amb CSPH, subratllant així l'elevat risc perioperatori en aquest grup de pacients. No obstant això, el percentatge de complicacions greus s'ha mantingut baix tot i l'elevada taxa de morbiditat global. A més a més, no es van detectar diferències estadísticament significatives respecte la morbiditat postoperatòria greu entre els pacients amb i sense CSPH. Molina i col., l'any 2018, presenten la primera sèrie completament laparoscòpica que inclou 50 pacients amb i sense CSPH (15 i 30 pacients, respectivament), en la que s'observa un 7% de complicacions greus en el grup de CSPH sense cap cas de mortalitat (162), resultats completament superposables als obtinguts a l'article 1, 7% morbiditat greu i cap cas de mortalitat. Ambdós estudis permeten extrapolar que les avantatges de la laparoscòpia també s'apliquen en el context de la CSPH i poden permetre ampliar les indicacions de l'hepatectomia en pacients ben seleccionats.

S'ha relacionat la descompensació hepàtica postoperatòria amb un augment de mortalitat, si bé els estudis s'han realitzat en sèries de pacients operats per via laparotòmica (83,166), o majoritàriament laparotòmica (160,161). Aquests resultats concorden amb els exposats en aquest treball, és a dir, en l'article 1, en el que la cirurgia laparotòmica és majoritària (66%), la mortalitat a 90 dies va ser del 6%; en aquest cas, tots els pacients van presentar una insuficiència hepàtica postoperatòria prèviament. En canvi, en l'article 2, en la sèrie laparoscòpica, un 8% dels pacients va presentar una descompensació hepàtica en el postoperatori però, com ja hem comentat anteriorment,

la mortalitat va ser nul·la. Segurament això és degut a que només un pacient va presentar una insuficiència hepàtica postoperatòria greu.

Pel que fa a la descompensació hepàtica persistent en els pacients amb CSPH, 10% dels pacients de l'article 1 i 3% dels pacients de l'article 2 en va presentar. S'ha de destacar que en un dels casos de l'article 2, es va convertir a cirurgia laparotòmica per sagnat intraoperatori. Si tenim en compte que la descompensació hepàtica persistent ha sigut el principal motiu per contraindicar la cirurgia en pacients amb hipertensió portal, podem veure una important disminució en la seva incidència des que Bruix i col., l'any 1996, van establir la relació entre aquesta i la CSPH en la que el 38% dels pacients intervinguts en van presentar (166). Aquesta disminució és atribuïble a una millor selecció dels pacients i al perfeccionament de la tècnica quirúrgica gràcies als coneixements acumulats en els 25 anys que separen els estudis.

En els estudis sobre supervivència posthepatectomia en pacients amb un HVPG ≥ 10 mmHg, aquesta és d'entre el 72-87% als 3 anys (160–162), i d'entre el 25% i el 50% als 5 anys en funció del valor de la bilirubina en el moment de la intervenció (164), valors similars als obtinguts a l'article 2, amb una supervivència del 73% i 55% als 3 i 5 anys, respectivament. Aquests resultats també són concordants amb els publicats per Roayaie i col., que en un anàlisi sobre 8.650 pacients, compara la supervivència en funció del tractament per l'HCC entre pacients "ideals" per la resecció hepàtica i "no ideals", és a dir, amb hipertensió portal diagnosticada per signes indirectes, lesions multinodulars o grau Child B/C (177). En aquest estudi, pels pacients "ideals" el tractament que ofereix millors resultats de supervivència és la cirurgia, supervivència a 3 i 5 anys del 74% i 65%, respectivament; en canvi, per pacients "no ideals", l'ablació i el trasplantament serien una millor opció terapèutica. Quan els pacients "no ideals" són tractats amb cirurgia, s'aconsegueix una supervivència a 3 i 5 anys del 47% i 35%, respectivament. S'ha de tenir en compte que el grup de pacients "no ideals" agrupa una casuística variada i que en el subgrup de pacients operats amb hipertensió portal i que presenten una bona funció hepàtica, contràriament al publicat prèviament al metaanàlisi realitzat per Berzigotti i cols. (115), no hi ha diferència de supervivència respecte a la dels pacients "ideals".

Tot i que la mesura del HVPG és el mètode estàndard pel diagnòstic de la CSPH, en la majoria d'estudis realitzats en pacients amb hipertensió portal, s'utilitzen com a mètode

diagnòstic de la mateixa els signes indirectes, com son la presència de varices esofàgiques a l'endoscòpia o plaquetopènia i esplenomegàlia (154). S'ha descrit que més del 50% dels pacients amb CSHP i una funció hepàtica compensada no presenten ni varices ni plaquetopènia (178), i que als signes indirectes d'hipertensió portal els falta sensibilitat i especificitat comparat amb la mesura del HVPG pel diagnòstic de CSPH (76,178–180). A l'article 2, entre els pacients amb CSPH només el 58% presentaven signes indirectes d'hipertensió portal, en canvi, fins a un 23% dels pacients sense CSPH si que en presentaven. Aquest fet explicaria, en part, perquè Boleslawski i col., no identifiquen una relació entre la insuficiència hepàtica postoperatòria i els signes indirectes d'hipertensió portal (160), afegint dubtes a la utilització dels signes indirectes d'hipertensió portal per indicar o contraindicar una cirurgia.

Com ja hem mostrat anteriorment, el tractament quirúrgic dels HCCs en pacients amb CSPH no està exempt de riscos i, tot i que un pacient pot no ser el candidat "ideal" per la cirurgia, obrir-li la porta a aquesta pot comportar resultats raonables a curt i llarg termini. Així doncs, volem destacar que amb els nostres criteris de selecció realitzant hepatectomies a pacients amb CSPH, hem aconseguit augmentar un 21% les reseccions quirúrgiques per l'HCC en les nostres sèries, resultats similars als obtinguts per Cucchetti i col. (161). Això ha permès oferir la resecció hepàtica a pacients que tot i no ser "ideals" per una cirurgia, aquesta pugui ser l'opció que els hi ofereixi una millor possibilitat de supervivència d'entre totes les estratègies disponibles (177).

Indubtablement, en pacients amb un HCC amb hipertensió portal, el millor tractament és el trasplantament hepàtic. Ara bé, els pacients amb hipertensió portal no només han de fer front a la manca d'empelts i els estrictes criteris d'inclusió, sinó que pel fet de tenir hipertensió portal, factor de risc pel desenvolupament d'un HCC i de la recidiva del mateix després de la seva resecció (181), tenen un risc més elevat que la resta de pacients de sortir de la llista d'espera per progressió tumoral, fet que s'ha de tenir en consideració quan es gestiona el tractament d'aquests pacients (182). És interessant comentar que el 56% dels pacients presentats a l'article 1 eren candidats a un trasplantament segons els criteris de selecció vigents.

L'estratègia del trasplantament hepàtic de salvament ha estat dissenyada pel tractament de pacients amb un HCC inicialment resecables i trasplantables. Aquesta

estratègia consisteix en la resecció inicial de l'HCC amb un objectiu curatiu, seguida d'un trasplantament hepàtic en cas de presentar posteriorment una recidiva (183). L'objectiu és evitar un trasplantament d'entrada, alleujant així la pressió sobre la manca d'empelts hepàtics i disminuir la taxa d'abandonament de la llista d'espera. La resecció, altrament, permet valorar els principals factors predictors de recidiva de l'HCC i de supervivència després d'un trasplantament hepàtic com són el grau de diferenciació tumoral, la presència de nòduls satèl·lits i de la invasió microvascular (184).

La recidiva de l'HCC després d'una resecció hepàtica és freqüent, al voltant del 75% dels pacients presenten una recidiva als 5 anys essent aquesta majoritàriament localitzada en el romanent hepàtic. Sorprenentment, algunes sèries afirmen que la taxa de recidiva és similar tan si s'han aconseguit marges quirúrgics amplis com propers (185), i les guies no donen resposta sobre quin és el marge lliure de tumor objectiu. El sentit comú ens suggereix que uns marges amplis són desitjables per evitar una recidiva en el marge de resecció però, donat que la majoria de les recidives estan relacionades amb metàstasis intrahepàtiques o amb una recidiva multicèntrica, se n'ha discutit l'efectivitat ja que aquestes no es poden evitar amb uns bons marges quirúrgics (185).

L'article 3, estudia l'efecte de l'afectació o no dels marges quirúrgics en la resecció hepàtica sobre els resultats oncològics en pacients amb un HCC trasplantable. Mostrem que la recidiva de l'HCC és més freqüent en cas de tenir uns marges quirúrgics propers, comportant una supervivència lliure de malaltia menor. En canvi, contràriament a l'esperat, la trasplantabilitat de la recidiva i la supervivència a llarg termini en funció de la intenció de tractament, és comparable entre els pacients amb marges quirúrgics amplis i propers. A més a més, cal destacar que l'únic predictor independent de la no trasplantabilitat de la recidiva tumoral ha estat la presència de nòduls satèl·lits en les peces quirúrgiques ressecades.

Pot ser complicat comparar els resultats obtinguts amb els d'altres estudis ja que hi ha una gran heterogeneïtat pel que fa a les poblacions estudiades en relació al número de lesions, a si es tracta de marges vasculars o parenquimatosos i també sobre la definició del que és un marge ampli/proper. En aquest estudi s'ha definit l'amplitud dels marges, marge proper < 10 mm vs. marge ampli \geq 10 mm, seguint l'exemple d'altres sèries publicades (185–188), si bé és cert que l'amplitud del marge quirúrgic es troba a debat

i altres grups consideren més adequat un marge ≥ 20 mm per intentar englobar a la peça quirúrgica les possibles micrometàstasis (189). En tot cas, els resultats obtinguts son comparables amb els d'altres estudis publicats respecte a la taxa de marges quirúrgics propers (185–187), als resultats a curt termini (186,187), i a la taxa de recidiva de l'HCC (185,188). Contràriament al publicat per Poon i cols. (185), en aquest estudi els pacients amb un marge quirúrgic proper presenten una major taxa de recurrència. Aquests resultats coincideixen amb els de l'únic estudi aleatoritzat realitzat sobre aquest tema en el que Shi i col., van estratificar 169 pacients per a la realització d'una cirurgia amb marges amplis o propers i on, a més, van identificar que totes les recidives sobre els marges quirúrgics havien aparegut sobre els pacients amb marges quirúrgics propers (189). Degut que les indicacions per al trasplantament hepàtic son radicalment diferents pel pacient cirròtic i el no cirròtic, es va realitzar el mateix anàlisi en aquest subgrup de pacients sense detectar-se diferències respecte a la població general.

La majoria dels estudis realitzats respecte a la importància dels marges quirúrgics en la cirurgia de l'HCC es focalitzen en la recidiva de la malaltia, donada la rellevància que té per la seva relació directa amb la supervivència a llarg termini. En el nostre cas, en canvi, hem optat per estudiar la supervivència global des del punt de vista de la intenció de tractament, ja que considerem que és la qüestió de màxim interès des del punt de vista del pacient. Tot i que es va detectar un risc de recidiva augmentat en els pacients amb marges quirúrgics propers, els nostres resultats mostren que la supervivència global per intenció de tractament no és diferent en funció dels marges obtinguts amb la cirurgia. Afortunadament, hi ha diverses opcions terapèutiques per fer front a la recidiva de l'HCC i tots els centres que van participar en aquest estudi hi tenien accés. S'ha de subratllar que el 63% dels pacients van rebre un tractament potencialment curatiu, incloses un 23% d'ablacions en recidives no resecables quirúrgicament. Shi i col., en el seu estudi aleatoritzat, descriuen una menor supervivència en els pacients amb marges propers (189), en aquest cas, només el 23% dels pacients van rebre un tractament sobre la recidiva. L'agressivitat en el tractament de la recidiva en la nostra sèrie de pacients pot explicar perquè, tot i veure's augmentada la recidiva en els pacients amb marges propers, finalment no s'observen diferències pel que fa a la supervivències entre els dos grups de pacients.

Que en tinguem constància, l'article 3 és el primer estudi que té com a objectiu estudiar l'impacte de l'amplitud del marge quirúrgic en la trasplantabilitat en cas de recidiva de la malaltia. La trasplantabilitat de la recidiva es troba per sota del 50% en la majoria de les sèries publicades sobre trasplantament de salvament (190,191); en la nostra sèrie, el 79% dels pacients amb recidiva eren potencialment trasplantables. Curiosament, els pacients amb marge quirúrgic proper recidivats eren més trasplantables que els de marge quirúrgic ampli (85% vs 67%). Una possible explicació seria que s'hagués realitzat un seguiment més estret en aquesta sèrie de pacients i especialment en el grup de marges propers, detectant-se així més ràpidament la recidiva. El tractament que ofereix millors resultats en cas de recidiva hepàtica de l'HCC és el trasplantament hepàtic tot i que existeixen altres opcions terapèutiques. De fet, en aquesta sèrie només al 36% dels pacients se'ls hi va acabar realitzant aquest tractament. Aquest fet no és d'estranyar donades les diverses possibilitats terapèutiques disponibles que Tabrizian i col., van resumir en un algoritme de tractament en funció del tipus de recidiva i de pacient, incorporant totes les tècniques terapèutiques, curatives o no, i aconseguint una supervivència mediana de 21 mesos al seguir-lo (151).

S'han descrit diversos factors associats a la no trasplantabilitat de la recidiva després d'una resecció hepàtica que comprenen la invasió microvascular, els nòduls satèl·lits, una mida tumoral superior als 30 mm i els tumors pobrament diferenciats (122). En aquesta sèrie, l'únic predictor independent de la no trasplantabilitat de la recidiva va ser la presència de nòduls satèl·lits. Una possible explicació en aquesta divergència de resultats és la baixa càrrega tumoral dels pacients analitzats en aquest estudi. És interessant destacar que no s'ha trobat relació entre els marges quirúrgics propers i la no trasplantabilitat de la recurrència.

Es coneix que els nòduls satèl·lits es troben habitualment localitzats en el centímetre de parènquima adjacent al tumor principal (192), per tant, seria d'esperar trobar un major nombre de nòduls satèl·lits i d'invasió microvascular en les peces quirúrgiques amb uns marges més amplis i que aquests estiguessin infraestimats en els pacients amb marges quirúrgics propers. En el nostre estudi, no hem trobat cap relació entre els marges quirúrgics i els nòduls satèl·lits ni la invasió microvascular; novament, pensem que això és degut a la baixa càrrega tumoral dels pacients analitzats en aquest estudi. En aquells

pacients similars als presentats aquí, en que el risc de que la recidiva no sigui trasplantable, és a dir, amb els factors de risc prèviament esmentats, s'ha de valorar fer un canvi d'estratègia i plantejar un trasplantament d'entrada, sense donar temps de que aparegui la recidiva (122).

Quan es planifica una resecció hepàtica l'objectiu és aconseguir una cirurgia curativa obtenint uns marges quirúrgics suficients i evitar la insuficiència hepàtica postoperatòria. En els pacients amb poca reserva funcional hepàtica, la preservació del parènquima hepàtic és prioritària sobre uns marges quirúrgics amplis. Per aquest motiu, no és estrany a la pràctica clínica prendre la decisió d'obtenir uns marges quirúrgics propers en cas de que l'HCC es trobi proper o en contacte amb estructures vasculars com els pedicles hepàtics o les venes suprahepàtiques principals (193,194). Degut a que els resultats oncològics son similars en els dos grups, reseccions amb marges propers per necessitat, conegudes també com a reseccions R1 vasculars, poden ser acceptables en pacients inicialment trasplantables. Ara bé, que la trasplantabilitat sigui similar en els dos grups no significa ni que no s'hagi de treballar amb l'objectiu d'aconseguir uns marges quirúrgics amplis ni que tots els pacients amb marges quirúrgics propers s'hagin de posar en llista d'espera per un trasplantament, sense que s'hagi evidenciat una recidiva.

Els estudis presentats en aquesta tesi doctoral tenen algunes limitacions. Per un costat, tots tres treballs son estudis retrospectius la qual cosa pot portar associada biaixos de selecció, si bé la informació s'ha obtingut d'una base de dades multicèntrica mantinguda prospectivament, limitant així la pèrdua d'informació.

L'article 1 estudia la major sèrie publicada fins ara de pacients cirròtics amb CSPH, diagnosticada per un HVPG < 10 mmHg, intervinguts quirúrgicament. Degut a que l'objectiu principal era valorar en aquest grup de pacients tan específic la possibilitat d'aconseguir TO en si mateix, no s'ha comparat la població estudiada amb un grup control de pacients sense CSPH. En aquest cas, el més adient per conèixer si la cirurgia en aquest grup de pacients aporta beneficis respecte a altres tractaments seria un disseny aleatoritzat de tractament quirúrgic vs. altres tècniques terapèutiques no quirúrgiques. Com és habitual en els estudis en cirurgia, és molt difícil arribar a plantejar

un assaig clínic pel nombre limitat de pacients i, sobretot, pels dilemes ètics que comporta.

A l'article 2, tot i ser la sèrie de pacients amb CSPH intervinguts laparoscòpicament més gran publicada, la mida de la mostra continua essent molt petita i això afecta al poder estadístic dels resultats presentats. En aquest cas, la possibilitat de biaix de selecció associat a una tècnica quirúrgica nova encara hi és més present, pel que pot ser difícil valorar si els bons resultats son per la pròpia laparoscòpia o per la nostra habilitat per seleccionar pacients favorables per aquest tipus de cirurgia. S'ha de reconèixer també que es tracta de pacients seleccionats amb poca càrrega tumoral, amb nòduls petits i únics, i que la taxa d'hepatectomies majors és limitada, la qual cosa pot dificultar la generalització dels resultats obtinguts en altres poblacions de pacients mes complexes.

Per la baixa incidència d'insuficiència hepàtica postoperatòria que s'ha detectat en aquestes dos sèries de pacients, no ha sigut possible realitzar un anàlisi multivariant per identificar els factors predictors d'aquesta complicació tan temuda. La freqüència d'aquesta complicació ha estat baixa si ho comparem amb altres sèries de pacients; aquest fet l'expliquem pels criteris de selecció estrictes que s'han utilitzat a tots els centres a l'hora de plantejar la cirurgia en pacients amb CSPH. Hauria estat interessant analitzar si es detectaven diferències de resultats entre els centres o en els diferents períodes de temps en que s'han realitzat aquests procediments quirúrgics. Altra vegada, el nombre escàs de pacients candidats per aquesta cirurgia ens ha limitat poder fer aquests subtipus d'anàlisis.

En el cas de l'article 3, com hem comentat anteriorment, tot i que es tracta d'un estudi multicèntric, es pot donar el cas de que als pacients amb marges quirúrgics propers se'ls hi hagi realitzat un seguiment més estret per a la detecció de recurrències. Aquest fet explicaria l'alta taxa de trasplantabilitat en aquest grup de pacients i que no s'hagin observat diferències en els resultats. En relació al tipus de recidiva, a la literatura s'ha vist que aquesta es produeix en fins el 30% dels pacients intervinguts per un hepatocarcinoma i en més de 50% dels casos l'afectació hepàtica és múltiple (151). En canvi, en la nostra sèrie de pacients no hi ha cap cas de recidiva extrahepàtica i en el 65% dels casos aquesta recidiva consisteix en un únic tumor. Segurament aquesta baixa càrrega tumoral en la recidiva s'ha produït com a resultat del propi criteri de selecció

dels pacients, ja que només es van incloure pacients inicialment trasplantables i resecables.

Conclusions

Conclusions

1. L'hepatocarcinoma en el pacient cirròtic amb hipertensió portal clínicament significativa, és a dir, amb un gradient de pressió venosa hepàtica ≥ 10 mmHg, pot ser resecat quirúrgicament amb taxes acceptables de morbiditat, mortalitat i descompensació hepàtica postoperatòria, assolint fins i tot resultats de llibre de text. Aquests resultats es poden aconseguir en pacients seleccionats amb una funció hepàtica preservada, bon estat general i un romanent hepàtic suficient.
2. És possible aconseguir uns resultats de llibre de text en la cirurgia de l'hepatocarcinoma en el pacient cirròtic amb hipertensió portal clínicament significativa. L'únic factor que es correlaciona amb uns resultats de llibre de text és l'abordatge laparoscòpic de la cirurgia.
3. L'abordatge laparoscòpic és factible en pacients seleccionats amb hepatocarcinoma i hipertensió portal clínicament significativa, tot i que a expenses d'un augment significatiu de les complicacions postoperatòries i d'una estada hospitalària més llarga comparativament amb els pacients sense hipertensió portal.
4. Els marges propers després d'una hepatectomia pel tractament d'un hepatocarcinoma es troben associats amb una major taxa de recidiva tumoral i una menor supervivència lliure de malaltia en els pacients amb hepatocarcinomes inicialment trasplantables. Tot i això, la trasplantabilitat de la recidiva i la supervivència global per intenció de tractament no es veu afectada.

Bibliografia

Bibliografia

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424.
2. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2018;69(1):182-236.
3. Vogel A, Meyer T, Sapisochin G, Salem R, Saborowski A. Hepatocellular carcinoma. *Lancet.* 2022;400(10360):1345-1362.
4. Fitzmaurice C, Akinyemiju T, Abera S, Ahmed M, Alam N, Alemayohu MA, et al. The burden of primary liver cancer and underlying etiologies from 1990 to 2015 at the global, regional, and national level results from the global burden of disease study 2015. *JAMA Oncol.* 2017;3(12):1683-1691.
5. Bertuccio P, Turati F, Carioli G, Rodriguez T, La Vecchia C, Malvezzi M, et al. Global trends and predictions in hepatocellular carcinoma mortality. *J Hepatol.* 2017;67(2):302-309.
6. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-249.
7. Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, Sirlin CB, Abecassis MM, Roberts LR, et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2018;67(1):358-380.
8. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet.* 2018;391(10127):1301-1314.
9. Fujiwara N, Friedman SL, Goossens N, Hoshida Y. Risk factors and prevention of hepatocellular carcinoma in the era of precision medicine. *J Hepatol.* 2018;68(3):526-549.

10. Nderitu P, Bosco C, Garmo H, Holmberg L, Malmström H, Hammar N, et al. The association between individual metabolic syndrome components, primary liver cancer and cirrhosis: A study in the Swedish AMORIS cohort. *Int J Cancer*. 2017;141(6):1148-1160.
11. Marchesini G, Day CP, Dufour JF, Canbay A, Nobili V, Ratziu V, et al. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Obes Facts*. 2016;9(2):65-90.
12. Fujiwara, Naoto; Friedman, Scott L; Goossens, Nicolas; Hoshida Y. Risk factors and prevention of hepatocellular carcinoma in the era of precision medicine. *J Hepatology*. 2018;68(3):526-549.
13. Degasperi E, Colombo M. Distinctive features of hepatocellular carcinoma in non-alcoholic fatty liver disease. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016;1(2):156-164.
14. Argyrou C, Moris D, Vernadakis S. Hepatocellular carcinoma development in non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. Is it going to be the «plague» of the 21st century? A literature review focusing on pathogenesis, prevention and treatment. *J BUON*. 2017;22(1):6-20.
15. La Vecchia C, Bosebuitti C, Bertuccio P, Castro C, Pelucchi C, Negri E. Trends in alcohol consumption in Europe and their impact on major alcohol-related cancers. *Eur J Cancer Prev*. 2014;23(4):319-322.
16. Ganne-Carrié N, Nahon P. Hepatocellular carcinoma in the setting of alcohol-related liver disease. *J Hepatol*. 2019;70(2):284-293.
17. Turati F, Galeone C, Rota M, Pelucchi C, Negri E, Bagnardi V, et al. Alcohol and liver cancer: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Ann Oncol*. 2014;25(8):1526-1535.
18. Trichopoulos D, Bamia C, Lagiou P, Fedirko V, Trepo E, Jenab M, et al. Hepatocellular carcinoma risk factors and disease burden in a european cohort: A nested case-control study. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(22):1686-1695.

19. Ioannou GN, Bryson CL, Weiss NS, Miller R, Scott JD, Boyko EJ. The prevalence of cirrhosis and hepatocellular carcinoma in patients with human immunodeficiency virus infection. *Hepatology*. 2013;57(1):249-257.
20. Stoot JHMB, Coelen RJS, De Jong MC, Dejong CHC. Malignant transformation of hepatocellular adenomas into hepatocellular carcinomas: a systematic review including more than 1600 adenoma cases. *HPB*. 2010;12(8):509-522.
21. Kennedy OJ, Roderick P, Buchanan R, Fallowfield JA, Hayes PC, Parkes J. Coffee, including caffeinated and decaffeinated coffee, and the risk of hepatocellular carcinoma: A systematic review and dose-response meta-Analysis. *BMJ Open*. 2017;7(5):e013739.
22. Chang MH, You SL, Chen CJ, Liu CJ, Lai MW, Wu TC, et al. Long-term Effects of Hepatitis B Immunization of Infants in Preventing Liver Cancer. *Gastroenterology*. 2016;151(3):472-480.
23. Li, Wen-Qing; Park, Yikyung; McGlynn, Katherine A; Hollenbeck, Albert R; Taylor, Philip R; Goldstein, Alisa M; Freedman ND. Index-based dietary patterns and risk of incident hepatocellular carcinoma and mortality from chronic liver disease in a prospective study. *Hepatology*. 2014;60(2):588-597.
24. Loomba R, Lim JK, Patton H, El-Serag HB. AGA Clinical Practice Update on Screening and Surveillance for Hepatocellular Carcinoma in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Expert Review. *Gastroenterology*. 2020 May 1;158(6):1822-1830.
25. Pawlotsky JM, Negro F, Aghemo A, Berenguer M, Dalgard O, Dusheiko G, et al. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol*. 2018;69(2):461-511.
26. Lampertico P, Agarwal K, Berg T, Buti M, Janssen HLA, Papatheodoridis G, et al. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2017;67(2):370-398.
27. Baumert TF, Jühling F, Ono A, Hoshida Y. Hepatitis C-related hepatocellular carcinoma in the era of new generation antivirals. *BMC Med*. 2017;15(1):1-10.

28. Reig M, Mariño Z, Perelló C, Iñarrairaegui M, Ribeiro A, Lens S, et al. Unexpected high rate of early tumor recurrence in patients with HCV-related HCC undergoing interferon-free therapy. *J Hepatol.* 2016;65(4):719-726.
29. Sapena V, Enea M, Torres F, Celsa C, Rios J, Rizzo GEM, et al. Hepatocellular carcinoma recurrence after direct-acting antiviral therapy: An individual patient data meta-analysis. *Gut.* 2022;71(3):593-604.
30. Simon TG, Duberg AS, Aleman S, Chung RT, Chan AT, Ludvigsson JF. Association of Aspirin with Hepatocellular Carcinoma and Liver-Related Mortality. *N Engl J Med.* 2020;382(11):1018-1028.
31. Farazi PA, DePinho RA. Hepatocellular carcinoma pathogenesis: From genes to environment. *Nat Rev Cancer.* 2006;6(9):674-687.
32. Kojiro M, Wanless IR, Alves V, Badve S, Balabaud C, Bedosa P, et al. Pathologic diagnosis of early hepatocellular carcinoma: A report of the International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia. *Hepatology.* 2009;49(2):658-664.
33. Park YN, Kim YN, Yang KM, Park C. Increased expression of vascular endothelial growth factor and angiogenesis in the early stage of multistep hepatocarcinogenesis. *Arch Pathol Lab Med.* 2000;124(7):1061-1065.
34. Nakamura K, Zen Y, Sato Y, Kozaka K, Matsui O, Harada K, et al. Vascular endothelial growth factor, its receptor Flk-1, and hypoxia inducible factor-1 α are involved in malignant transformation in dysplastic nodules of the liver. *Hum Pathol.* 2007;38(10):1532-1546.
35. Kutami R, Nakashima Y, Shiota K, Kojiro M. Pathomorphologic study on the mechanism of fatty change in small hepatocellular carcinoma of humans. *J Hepatology.* 2000;33(2):282-289.
36. Zhang J, Krinsky G. Iron-containing nodules of cirrhosis. *NMR Biomed.* 2004;17(7):459-464.

37. Ayuso C, Rimola J, Vilana R, Burrel M, Darnell A, García-Criado Á, et al. Diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma (HCC): current guidelines. *Eur J Radiol.* 2018;101:72-81.
38. Ahn JC, Lee Y te, Agopian VG, Zhu Y, You S, Tseng HR, et al. Hepatocellular carcinoma surveillance: current practice and future directions. *Hepatoma Res.* 2022;8:8-10.
39. Vogel A, Cervantes A, Chau I, Daniele B, Llovet J, Meyer T, et al. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology.* 2018;29:iv238-255.
40. Claudon M, Dietrich CF, Choi BI, Cosgrove DO, Kudo M, Nolsøe CP, et al. Guidelines and Good Clinical Practice Recommendations for Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS) in the Liver - Update 2012. A WFUMB-EFSUMB Initiative in Cooperation with Representatives of AFSUMB, AIUM, ASUM, FLAUS and ICUS. *Ultrasound Med Biol.* 2013;39(2):187-210.
41. Ahmed Mohammed HF, Roberts LR. Should AFP (or Any Biomarkers) Be Used for HCC Surveillance? *Curr Hepatol Rep.* 2017;16(2):137-45.
42. Singal AG, Pillai A, Tiro J. Early Detection, Curative Treatment, and Survival Rates for Hepatocellular Carcinoma Surveillance in Patients with Cirrhosis: A Meta-analysis. *PLoS Med.* 2014;11(4):e1001624.
43. Trevisani F, Santi V, Gramenzi A, Anna M, Nolfo D, Poggio P del, et al. Surveillance for Early Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma : Is It Effective in Intermediate / Advanced Cirrhosis ? *Am J Gastroenterol.* 2007;(4):2448-2457.
44. Masuzaki R, Tateishi R, Yoshida H, Goto E, Sato T, Ohki T, et al. Prospective risk assessment for hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis C by transient elastography. *Hepatology.* 2009;49(6):1954-1961.
45. Jung KS, Kim SU, Ahn SH, Park YN, Kim DY, Park JY, et al. Risk assessment of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma development using liver stiffness measurement (FibroScan). *Hepatology.* 2011;53(3):885-894.

46. Kolly P, Dufour JF. Surveillance for Hepatocellular Carcinoma in Patients with NASH. *Diagnostics*. 2016;6(2):22-26.
47. Forner A, Vilana R, Ayuso C, Bianchi L, Solé M, Ayuso JR, et al. Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: Prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2008;47(1):97-104.
48. Terzi E, Iavarone M, Pompili M, Veronese L, Cabibbo G, Fraquelli M, et al. Contrast enhanced ultrasound identifies hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a large multicenter retrospective study. *J Hepatol*. 2018;68(3):485-492.
49. Chernyak V, Fowler KJ, Kamaya A, Kielar AZ, Elsayes KM, Bashir MR, et al. Liver Imaging Reporting and Data System (LI-RADS) Version 2018: Imaging of Hepatocellular Carcinoma in At-Risk Patients. *Radiology*. 2018;289(3):816-830.
50. Furlan A. New progress toward validation of LI-RADS version 2018. *Radiology*. 2019;291(1):81-82.
51. Childs A, Zakeri N, Ma YT, O'Rourke J, Ross P, Hashem E, et al. Biopsy for advanced hepatocellular carcinoma: results of a multicentre UK audit. *Br J Cancer*. 2021;125(10):1350-1355.
52. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, Paradis V, Rugge M, Schirmacher P, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology*. 2020;76(2):182-188.
53. Tremosini S, Forner A, Boix L, Vilana R, Bianchi L, Reig M, et al. Prospective validation of an immunohistochemical panel (glypican 3, heat shock protein 70 and glutamine synthetase) in liver biopsies for diagnosis of very early hepatocellular carcinoma. *Gut*. 2012;61(10):1481-1487.
54. Brierley J, Gospodarowicz M, Wittekind C, editors. *TNM classification of malignant tumours*. 8th ed. Oxford, UK; Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Inc.; 2017.
55. Reig M, Forner A, Rimola J, Ferrer-Fàbrega J, Burrel M, Garcia-Criado Á, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J Hepatol*. 2022;76(3):681-693.

56. Yau T, Tang VYF, Yao TJ, Fan ST, Lo CM, Poon RTP. Development of Hong Kong liver cancer staging system with treatment stratification for patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2014;146(7):1691-1700.
57. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver Transplantation for the Treatment of Small Hepatocellular Carcinomas in Patients with Cirrhosis. *N Engl J Med*. 1996;334(11):693-700.
58. Bosch J. Portal Hypertension and Cirrhosis: From Evolving Concepts to Better Therapies. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2020;15(S1):S8-12.
59. Bosch J, Groszmann RJ, Shah VH. Evolution in the understanding of the pathophysiological basis of portal hypertension: How changes in paradigm are leading to successful new treatments. *J Hepatol*. 2015;62(S1):S121-130.
60. Groszmann RJ, Bosch J, Grace ND, Conn HO, Garcia-Tsao G, Navasa M, et al. Hemodynamic events in a prospective randomized trial of propranolol versus placebo in the prevention of a first variceal hemorrhage. *Gastroenterology*. 1990;99(5):1401-1407.
61. Reuben A, Groszmann RJ. Portal Hypertension. En: *Portal Hypertension Pathobiology, Evaluation, and Treatment*. 2005. p. 3-11.
62. Groszmann R, Kotelanski B, Cohn JN, Khatri IM. Quantitation of portasystemic shunting from the splenic and mesenteric beds in alcoholic liver disease. *Am J Med*. 1972;53(6):715-722.
63. Bhathal PS, Grossman HJ. Reduction of the increased portal vascular resistance of the isolated perfused cirrhotic rat liver by vasodilators. *J Hepatol*. 1985;1(4):325-337.
64. Puche JE, Saiman Y, Friedman SL. Hepatic stellate cells and liver fibrosis. *Compr Physiol*. 2013;3(4):1473-1492.
65. Martell M, Coll M, Ezkurdia N, Raurell I, Genescà J. Physiopathology of splanchnic vasodilation in portal hypertension. *World J Hepatol*. 2010;2(6):208-220.

66. Gracia-Sancho J, Laleman W. Mechanisms of portal hypertension: Bench to bedside. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2016;8(6):160-166.
67. Iwakiri Y, Trebicka J. Portal hypertension in cirrhosis: Pathophysiological mechanisms and therapy. *JHEP Reports*. 2021;3(4):100316.
68. Bosch J, Abraldes JG, Berzigotti A, García-Pagan JC. The clinical use of HVPG measurements in chronic liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2009;6(10):573-582.
69. Bochnakova T. Hepatic Venous Pressure Gradient. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2021;17(3):144-148.
70. de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C, Abraldes JG, et al. Baveno VII – Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol*. 2022;76(4):959-974.
71. Baffy G, Bosch J. Overlooked subclinical portal hypertension in non-cirrhotic NAFLD: Is it real and how to measure it? *J Hepatol*. 2022;76(2):458-463.
72. Ferrusquía-Acosta J, Bassegoda O, Turco L, Reverter E, Pellone M, Bianchini M, et al. Agreement between wedged hepatic venous pressure and portal pressure in non-alcoholic steatohepatitis-related cirrhosis. *J Hepatol*. 2021;74(4):811-818.
73. Suk KT. Staging of liver fibrosis or cirrhosis: The role of hepatic venous pressure gradient measurement. *World J Hepatol*. 2015;7(3):607-615.
74. Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, Bosch J. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology*. 2017;65(1):310-335.
75. Qi X, Berzigotti A, Cardenas A, Sarin SK. Emerging non-invasive approaches for diagnosis and monitoring of portal hypertension. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;3(10):708-719.

76. Berzigotti A, Seijo S, Arena U, Abraldes JG, Vizzutti F, García-Pagán JC, et al. Elastography, spleen size, and platelet count identify portal hypertension in patients with compensated cirrhosis. *Gastroenterology*. 2013;144(1):102-111.
77. Peng W, Zhang XY, Li C, Wen TF, Yan LN, Yang JY, et al. Spleen stiffness and volume help to predict posthepatectomy liver failure in patients with hepatocellular carcinoma. *Medicine (US)*. 2019;98(18):e15458.
78. Peng W, Li JW, Zhang XY, Li C, Wen TF, Yan LN, et al. A novel model for predicting posthepatectomy liver failure in patients with hepatocellular carcinoma. Yeh CC, editor. *PLoS One*. 2019;14(7):e0219219.
79. Marasco G, Colecchia A, Colli A, Ravaioli F, Casazza G, Bacchi Reggiani ML, et al. Role of liver and spleen stiffness in predicting the recurrence of hepatocellular carcinoma after resection. *J Hepatol*. 2019;70(3):440-448.
80. Allaire M, Goumard C, Lim C, le Cleach A, Wagner M, Scatton O. New frontiers in liver resection for hepatocellular carcinoma. *JHEP Reports*. 2020;2(4):100134.
81. Allaire M, Gilgenkrantz H. The impact of steatosis on liver regeneration. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2018;41(1):20180050.
82. Cauchy F, Zalinski S, Dokmak S, Fuks D, Farges O, Castera L, et al. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma associated with the metabolic syndrome. *Br J Surg*. 2013;100(1):113-121.
83. Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: Resection versus transplantation. *Hepatology*. 1999;30(6):1434-1440.
84. Omata M, Cheng AL, Kokudo N, Kudo M, Lee JM, Jia J, et al. Asia–Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: a 2017 update. *Hepatol Int*. 2017;11(4):317-370.
85. Staurenghi G, Bottoni F, Giani A. Clinical Applications of Diagnostic Indocyanine Green Angiography. En: *Retina Fifth Edition*. Elsevier Inc.; 2012. p. 51-81.

86. Imamura H, Sano K, Sugawara Y, Kokudo N, Makuuchi M. Assessment of hepatic reserve for indication of hepatic resection: Decision tree incorporating indocyanine green test. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2005;12(1):16-22.
87. Huang Z, Huang J, Zhou T, Cao H, Tan B. Prognostic value of liver stiffness measurement for the liver-related surgical outcomes of patients under hepatic resection: A meta-analysis. *PLoS One.* 2018;13(1):e0190512.
88. Peng Y, Wei Q, He Y, Xie Q, Liang Y, Zhang L, et al. ALBI versus child-pugh in predicting outcome of patients with HCC: A systematic review. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020;14(5):383-400.
89. Pang Q, Zhou S, Liu S, Liu H, Lu Z. Prognostic role of preoperative albumin-bilirubin score in posthepatectomy liver failure and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Updates Surg.* 2022;74(3):821-831.
90. Colecchia A, Schiumerini R, Cucchetti A, Cescon M, Taddia M, Marasco G, et al. Prognostic factors for hepatocellular carcinoma recurrence. *World J Gastroenterol.* 2014;20(20):5935-5950.
91. Tanaka S, Mogushi K, Yasen M, Noguchi N, Kudo A, Kurokawa T, et al. Surgical Contribution to Recurrence-Free Survival in Patients with Macrovascular-Invasion-Negative Hepatocellular Carcinoma. *J Am Coll Surg.* 2009;208(3):368-374.
92. Shindoh J, Makuuchi M, Matsuyama Y, Mise Y, Arita J, Sakamoto Y, et al. Complete removal of the tumor-bearing portal territory decreases local tumor recurrence and improves disease-specific survival of patients with hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2016;64(3):594-600.
93. Eguchi S, Kanematsu T, Arai S, Okazaki M, Okita K, Omata M, et al. Comparison of the outcomes between an anatomical subsegmentectomy and a non-anatomical minor hepatectomy for single hepatocellular carcinomas based on a Japanese nationwide survey. *Surgery.* 2008;143(4):469-475.
94. Yamazaki O, Matsuyama M, Horii K, Kanazawa A, Shimizu S, Uenishi T, et al. Comparison of the outcomes between anatomical resection and limited resection

- for single hepatocellular carcinomas no larger than 5 cm in diameter: A single-center study. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2010;17(3):349-358.
95. Inoue Y, Arita J, Sakamoto T, Ono Y, Takahashi M, Takahashi Y, et al. Anatomical liver resections guided by 3-dimensional parenchymal staining using fusion indocyanine green fluorescence imaging. *Ann Surg.* 2015;262(1):105-111.
 96. Kobayashi Y, Kawaguchi Y, Kobayashi K, Mori K, Arita J, Sakamoto Y, et al. Portal vein territory identification using indocyanine green fluorescence imaging: Technical details and short-term outcomes. *J Surg Oncol.* 2017;116(7):921-931.
 97. Abdalla EK, Hicks ME, Vauthey JN. Portal vein embolization: Rationale, technique and future prospects. *Br J Surg.* 2001;88(2):165-175.
 98. Azoulay D, Castaing D, Krissat J, Smail A, Marin Hargreaves G, Lemoine A, et al. Percutaneous portal vein embolization increases the feasibility and safety of major liver resection for hepatocellular carcinoma in injured liver. *Ann Surg.* 2000;232(5):665-672.
 99. Tustumi F, Ernani L, Coelho FF, Bernardo WM, Junior SS, Kruger JAP, et al. Preoperative strategies to improve resectability for hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *HPB.* 2018;20(12):1109-1118.
 100. Guiu B, Quenet F, Escal L, Bibeau F, Piron L, Rouanet P, et al. Extended liver venous deprivation before major hepatectomy induces marked and very rapid increase in future liver remnant function. *Eur Radiol.* 2017;27(8):3343-3352.
 101. Schnitzbauer AA, Lang SA, Goessmann H, Nadalin S, Baumgart J, Farkas SA, et al. Right portal vein ligation combined with in situ splitting induces rapid left lateral liver lobe hypertrophy enabling 2-staged extended right hepatic resection in small-for-size settings. *Ann Surg.* 2012;255(3):405-414.
 102. Salem R, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, Riaz A, Ryu RK, Ibrahim S, et al. Radioembolization for Hepatocellular Carcinoma Using Yttrium-90 Microspheres: A Comprehensive Report of Long-term Outcomes. *Gastroenterology.* 2010;138(1):52-64.

103. Vouche M, Degrez T, Bouazza F, Delatte P, Galdon MG, Hendlisz A, et al. Sequential tumor-directed and lobar radioembolization before major hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol.* 2017;9(36):1372-1377.
104. Hayashi S, Baba Y, Ueno K, Nakajo M, Kubo F, Ueno S, et al. Acceleration of primary liver tumor growth rate in embolized hepatic lobe after portal vein embolization. *Acta radiol.* 2007;48(7):721-727.
105. Nagino M, Nimura Y, Kamiya J, Kanai M, Hayakawa N, Yamamoto H. Immediate increase in arterial blood flow in embolized hepatic segments after portal vein embolization: CT demonstration. *Am J Roentgenol.* 1998;171(4):1037-1039.
106. Hilal MA, Aldrighetti L, Dagher I, Edwin B, Troisi RI, Alikhanov R, et al. The Southampton Consensus Guidelines for Laparoscopic Liver Surgery: From Indication to Implementation. *Ann Surg.* 2018;268(1):11-18.
107. Cheung TT, Han HS, She WH, Chen KH, Chow PKH, Yoong BK, et al. The Asia Pacific Consensus Statement on Laparoscopic Liver Resection for Hepatocellular Carcinoma: A Report from the 7th Asia-Pacific Primary Liver Cancer Expert Meeting Held in Hong Kong. *Liver Cancer.* 2018;7(1):28-39.
108. Kabir T, Tan ZZ, Syn NL, Wu E, Lin JD, Zhao JJ, et al. Laparoscopic versus open resection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: Meta-Analysis. *Br J Surg.* 2022;109(1):21-29.
109. Xiangfei M, Yinzhe X, Yingwei P, Shichun L, Weidong D. Open versus laparoscopic hepatic resection for hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc.* 2019;33(8):2396-2418.
110. Wang ZY, Chen QL, Sun LL, He SP, Luo XF, Huang LS, et al. Laparoscopic versus open major liver resection for hepatocellular carcinoma: Systematic review and meta-analysis of comparative cohort studies. *BMC Cancer.* 2019;19(1):1047.
111. Ciria R, Gomez-Luque I, Ocaña S, Cipriani F, Halls M, Briceño J, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis Comparing the Short- and Long-Term Outcomes for Laparoscopic and Open Liver Resections for Hepatocellular Carcinoma: Updated

- Results from the European Guidelines Meeting on Laparoscopic Liver Surgery, Southampton, UK, 2017. *Ann Surg Oncol*. 2019;26(1):252-263.
112. Levi Sandri GB, Lai Q, Ravaioli M, di Sandro S, Balzano E, Pagano D, et al. The Role of Salvage Transplantation in Patients Initially Treated With Open Versus Minimally Invasive Liver Surgery: An Intention-to-Treat Analysis. *Liver Transplant*. 2020;26(7):878-887.
 113. Magistri P, Tarantino G, Assirati G, Olivieri T, Catellani B, Guerrini GP, et al. Robotic liver resection for hepatocellular carcinoma: A systematic review. *Int J Med Robot Comput Assist Surg*. 2019;15(4):155-162.
 114. Lim C, Goumard C, Salloum C, Tudisco A, Napoli N, Boggi U, et al. Outcomes after 3D laparoscopic and robotic liver resection for hepatocellular carcinoma: a multicenter comparative study. *Surg Endosc*. 2021;35(7):3258-3266.
 115. Berzigotti A, Reig M, Abraldes JG, Bosch J, Bruix J. Portal hypertension and the outcome of surgery for hepatocellular carcinoma in compensated cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2015;61(2):526-536.
 116. Citterio D, Facciorusso A, Sposito C, Rota R, Bhoori S, Mazzaferro V. Hierarchic interaction of factors associated with liver decompensation after resection for hepatocellular carcinoma. *JAMA Surg*. 2016;151(9):846-853.
 117. Yamada S, Shimada M, Morine Y, Imura S, Ikemoto T, Arakawa Y, et al. Significance of Frailty in Prognosis After Hepatectomy for Elderly Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2021;28(1):439-446.
 118. Xing H, Liang L, Wang H, Zhou YH, Pei YL, Li C, et al. Multicenter analysis of long-term oncologic outcomes of hepatectomy for elderly patients with hepatocellular carcinoma. *HPB*. 2020;22(9):1314-1323.
 119. Knavel EM, Brace CL. Tumor ablation: Common modalities and general practices. *Tech Vasc Interv Radiol*. 2013;16(4):192-200.

120. Poulou LS, Botsa E, Thanou I, Ziakas PD, Thanos L. Percutaneous microwave ablation vs radiofrequency ablation in the treatment of hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol.* 2015;7(8):1054-1063.
121. Izzo F, Granata V, Grassi R, Fusco R, Palaia R, Delrio P, et al. Radiofrequency Ablation and Microwave Ablation in Liver Tumors: An Update. *Oncologist.* 2019;24(10):e990-1005.
122. 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):132-140.
123. Cucchetti A, Piscaglia F, Cescon M, Ercolani G, Pinna AD. Systematic review of surgical resection vs radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2013;19(26):4106-4118.
124. Pompili M, Saviano A, de Matthaeis N, Cucchetti A, Ardito F, Federico B, et al. Long-term effectiveness of resection and radiofrequency ablation for single hepatocellular carcinoma ≤ 3 cm. Results of a multicenter Italian survey. *J Hepatol.* 2013;59(1):89-97.
125. Wang Y, Luo Q, Li Y, Deng S, Wei S, Li X. Radiofrequency Ablation versus Hepatic Resection for Small Hepatocellular Carcinomas: A Meta-Analysis of Randomized and Nonrandomized Controlled Trials. *PLoS One.* 2014;9(1):e84484.
126. Chen MS, Li JQ, Zheng Y, Guo RP, Liang HH, Zhang YQ, et al. A Prospective Randomized Trial Comparing Percutaneous Local Ablative Therapy and Partial Hepatectomy for Small Hepatocellular Carcinoma. *Ann Surg.* 2006;243(3):321-328.
127. Cucchetti A, Piscaglia F, Cescon M, Colecchia A, Ercolani G, Bolondi L, et al. Cost-effectiveness of hepatic resection versus percutaneous radiofrequency ablation for early hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2013;59(2):300-307.
128. Huang G, Chen X, Lau WY, Shen F, Wang RY, Yuan SX, et al. Quality of life after surgical resection compared with radiofrequency ablation for small hepatocellular carcinomas. *Br J Surg.* 2014;101(8):1006-1015.

129. Huang J, Yan L, Cheng Z, Wu H, Du L, Wang J, et al. A randomized trial comparing radiofrequency ablation and surgical resection for HCC conforming to the Milan criteria. *Ann Surg.* 2010;252(6):903-912.
130. Lee HW, Lee JM, Yoon JH, Kim YJ, Park JW, Park SJ, et al. A prospective randomized study comparing radiofrequency ablation and hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Treat Res.* 2018;94(2):74-82.
131. Zhou Z, Lei J, Li B, Yan L, Wang W, Wei Y, et al. Liver resection and radiofrequency ablation of very early hepatocellular carcinoma cases (single nodule <2 cm): A single-center study. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2014;26(3):339-344.
132. Livraghi T, Meloni F, di Stasi M, Rolle E, Solbiati L, Tinelli C, et al. Sustained complete response and complications rates after radiofrequency ablation of very early hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Is resection still the treatment of choice? *Hepatology.* 2008;47(1):82-89.
133. Cho YK, Kim JK, Kim WT, Chung JW. Hepatic resection versus radiofrequency ablation for very early stage hepatocellular carcinoma: A markov model analysis. *Hepatology.* 2010;51(4):1284-1290.
134. Ogiso S, Seo S, Eso Y, Yoh T, Kawai T, Okumura S, et al. Laparoscopic liver resection versus percutaneous radiofrequency ablation for small hepatocellular carcinoma. *HPB.* 2021;23(4):533-537.
135. Song KD, Lim HK, Rhim H, Lee MW, Kang TW, Paik YH, et al. Hepatic resection vs percutaneous radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma abutting right diaphragm. *World J Gastrointest Oncol.* 2019;11(3):227-237.
136. Lee S, Kang TW, Cha DI, Song KD, Lee MW, Rhim H, et al. Radiofrequency ablation vs. surgery for perivascular hepatocellular carcinoma: Propensity score analyses of long-term outcomes. *J Hepatol.* 2018;69(1):70-78.
137. Lee DH, Kim JW, Lee JM, Kim JM, Lee MW, Rhim H, et al. Laparoscopic Liver Resection versus Percutaneous Radiofrequency Ablation for Small Single Nodular Hepatocellular Carcinoma: Comparison of Treatment Outcomes. *Liver Cancer.* 2021;10(1):25-37.

138. Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, Bhoori S, Schiavo M, Mariani L, et al. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol.* 2009;10(1):35-43.
139. Duffy JP, Vardanian A, Benjamin E, Watson M, Farmer DG, Ghobrial RM, et al. Liver transplantation criteria for hepatocellular carcinoma should be expanded: A 22-year experience with 467 patients at UCLA. *Ann Surg.* 2007;246(3):502-509.
140. Herrero JI, Sangro B, Quiroga J, Pardo F, Herraiz M, Cienfuegos JA, et al. Influence of tumor characteristics on the outcome of liver transplantation among patients with liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Liver Transplantation.* 2001;7(7):631-636.
141. Roayaie S, Frischer JS, Emre SH, Fishbein TM, Sheiner PA, Sung M, et al. Long-term results with multimodal adjuvant therapy and liver transplantation for the treatment of hepatocellular carcinomas larger than 5 centimeters. *Ann Surg.* 2002;235(4):533-539.
142. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, Watson JJ, Bacchetti P, Venook A, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology.* 2001;33(6):1394-1403.
143. Llovet JM, Pavel M, Rimola J, Diaz MA, Colmenero J, Saavedra-Perez D, et al. Pilot study of living donor liver transplantation for patients with hepatocellular carcinoma exceeding Milan Criteria (Barcelona Clinic Liver Cancer extended criteria). *Liver Transplant.* 2018;24(3):369-379.
144. Pavel MC, Fuster J. Expansion of the hepatocellular carcinoma Milan criteria in liver transplantation: Future directions. *World J Gastroenterol.* 2018;24:3626-3636.
145. Castells L, Charco R, Campos I, Colmenero J, Fondevila C, Pose E, et al. Organització Catalana de Trasplantaments. Criteris de selecció i prioritització de pacients adults en llista d'espera de trasplantament hepàtic 2021. Departament de Salut, Generalitat de Catalunya; Octubre 2021

146. Mehta N, Dodge JL, Roberts JP, Hirose R, Yao FY. Alpha-Fetoprotein Decrease from > 1,000 to < 500 ng/mL in Patients with Hepatocellular Carcinoma Leads to Improved Posttransplant Outcomes. *Hepatology*. 2019;69(3):1193-1205.
147. Costentin CE, Bababekov YJ, Zhu AX, Yeh H. Is It Time to Reconsider the Milan Criteria for Selecting Patients With Hepatocellular Carcinoma for Deceased-Donor Liver Transplantation? *Hepatology*. 2019;69(3):1324-1336.
148. Sala M, Fuster J, Llovet JM, Navasa M, Solé M, Varela M, et al. High pathological risk of recurrence after surgical resection for hepatocellular carcinoma: An indication for salvage liver transplantation. *Liver Transplant*. 2004;10(10):1294-1300.
149. Portolani N, Coniglio A, Ghidoni S, Giovanelli M, Benetti A, Tiberio GAM, et al. Early and late recurrence after liver resection for hepatocellular carcinoma: Prognostic and therapeutic implications. *Ann Surg*. 2006;243(2):229-235.
150. Cha C, Fong Y, Jarnagin WR, Blumgart LH, DeMatteo RP. Predictors and patterns of recurrence after resection of hepatocellular carcinoma. *J Am Coll Surg*. 2003;197(5):753-758.
151. Tabrizian P, Jibara G, Shrager B, Schwartz M, Roayaie S. Recurrence of Hepatocellular Cancer after Resection: Patterns, Treatments, and Prognosis. *Ann Surg*. 2015;261(5):947-955.
152. Tung-Ping Poon R, Fan ST, Wong J. Risk Factors, Prevention, and Management of Postoperative Recurrence After Resection of Hepatocellular Carcinoma Methods. *Ann Surg*. 2000;232(1):10-24.
153. Adachi E, Maeda T, Kajiyama K, Kinukawa N, Matsumata T, Sugimachi K, et al. Factors correlated with portal venous invasion by hepatocellular carcinoma: Univariate and multivariate analyses of 232 resected cases without preoperative treatments. *Cancer*. 1996;77(10):2022-2031.
154. Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of Hepatocellular Carcinoma: The BCLC Staging Classification. *Semin Liver Dis*. 1999;19(3):329-337.

155. Morise Z, Ciria R, Cherqui D, Chen KH, Belli G, Wakabayashi G. Can we expand the indications for laparoscopic liver resection? A systematic review and meta-analysis of laparoscopic liver resection for patients with hepatocellular carcinoma and chronic liver disease. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2015;22(5):342-352.
156. Ishizawa T, Hasegawa K, Aoki T, Takahashi M, Inoue Y, Sano K, et al. Neither Multiple Tumors Nor Portal Hypertension Are Surgical Contraindications for Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology.* 2008;134(7):1908-1916.
157. Choi SB, Kim HJ, Song TJ, Ahn HS, Choi SY. Influence of clinically significant portal hypertension on surgical outcomes and survival following hepatectomy for hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *J of Hepatobiliary-Pancreat Sci.* 2014;21:639-647.
158. Cucchetti A, Ercolani G, Vivarelli M, Cescon M, Ravaioli M, Ramacciato G, et al. Is portal hypertension a contraindication to hepatic resection? *Ann Surg.* 2009;250(6):922-928.
159. Molina V, Sampson-Dávila J, Ferrer J, Fondevila C, Díaz del Gobbo R, Calatayud D, et al. Benefits of laparoscopic liver resection in patients with hepatocellular carcinoma and portal hypertension: a case-matched study. *Surg Endosc.* 2018;32(5):2345-2354.
160. Boleslawski E, Petrovai G, Truant S, Dharancy S, Duhamel A, Salleron J, et al. Hepatic venous pressure gradient in the assessment of portal hypertension before liver resection in patients with cirrhosis. *Br J Surg.* 2012;99(6):855-63.
161. Cucchetti A, Cescon M, Golfieri R, Piscaglia F, Renzulli M, Neri F, et al. Hepatic venous pressure gradient in the preoperative assessment of patients with resectable hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2016;64(1):79-86.
162. Molina V, Sampson-Dávila J, Ferrer J, Fondevila C, Díaz del Gobbo R, Calatayud D, et al. Benefits of laparoscopic liver resection in patients with hepatocellular carcinoma and portal hypertension: a case-matched study. *Surg Endosc.* 2018;32(5):2345-2354.

163. Sposito C, Battiston C, Facciorusso A, Mazzola M, Muscarà C, Scotti M, et al. Propensity score analysis of outcomes following laparoscopic or open liver resection for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg*. 2016;103(7):871-880.
164. Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: Resection versus transplantation. *Hepatology*. 1999;30(6):1434-1440.
165. Azoulay D, Ramos E, Casellas-Robert M, Salloum C, Lladó L, Nadler R, et al. Liver resection for hepatocellular carcinoma in patients with clinically significant portal hypertension. *JHEP Reports*. 2021;3(1):100190.
166. Bruix J, Castells A, Bosch J, Feu F, Fuster J, Visa J, et al. Surgical Resection of Hepatocellular Carcinoma in Cirrhotic Patients: Prognostic Value of Preoperative Portal Pressure. *Gastroenterology*. 1996;111(4):1018-1022.
167. Kolfschoten NE, Kievit J, Gooiker GA, van Leersum NJ, Snijders HS, Eddes EH, et al. Focusing on desired outcomes of care after colon cancer resections; Hospital variations in «textbook outcome». *Eur J Surg Oncol*. 2013;39(2):156-163.
168. Tsilimigras DI, Mehta R, Merath K, Bagante F, Paredes AZ, Farooq A, et al. Hospital variation in Textbook Outcomes following curative-intent resection of hepatocellular carcinoma: an international multi-institutional analysis. *HPB*. 2020;22(9):1305-1313.
169. Merath K, Chen Q, Bagante F, Beal E, Akgul O, Dillhoff M, et al. Textbook outcomes among medicare patients undergoing hepatopancreatic surgery. *Ann Surg*. 2020;271(6):1116-1123.
170. Shwartz M, Restuccia JD, Rosen AK. Composite Measures of Health Care Provider Performance: A Description of Approaches. *Milbank Q*. 2015;93(4):788-825.
171. Xu FQ, Ye TW, Wang DD, Xie YM, Zhang KJ, Cheng J, et al. Association of preoperative albumin–bilirubin with surgical textbook outcomes following laparoscopic hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Front Oncol*. 2022;12:964614.

172. de Graaff MR, Elfrink AKE, Buis CI, Swijnenburg RJ, Erdmann JI, Kazemier G, et al. Defining Textbook Outcome in liver surgery and assessment of hospital variation: A nationwide population-based study. *Eur J Surg Oncol*. 2022;12:964614.
173. Merath K, Chen Q, Bagante F, Beal E, Akgul O, Dillhoff M, et al. Textbook outcomes among medicare patients undergoing hepatopancreatic surgery. *Ann Surg*. 2020;271(6):1116-1123.
174. de Graaff MR, Elfrink AKE, Buis CI, Swijnenburg RJ, Erdmann JI, Kazemier G, et al. Defining Textbook Outcome in liver surgery and assessment of hospital variation: A nationwide population-based study. *Eur J Surg Oncol*. 2022;12:694614.
175. Xiong JJ. Meta-analysis of laparoscopic vs open liver resection for hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2012;18(45):6657.
176. Morise Z, Sugioka A, Kawabe N, Umemoto S, Nagata H, Ohshima H, et al. Pure laparoscopic hepatectomy for hepatocellular carcinoma patients with severe liver cirrhosis. *Asian J Endosc Surg*. 2011;4(3):143-146.
177. Roayaie S, Jibara G, Tabrizian P, Park JW, Yang J, Yan L, et al. The role of hepatic resection in the treatment of hepatocellular cancer. *Hepatology*. 2015;62(2):440-451.
178. Berzigotti A, Gilabert R, Abraldes JG, Nicolau C, Bru C, Bosch J, et al. Noninvasive prediction of clinically significant portal hypertension and esophageal varices in patients with compensated liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(5):1159-1167.
179. Qamar AA, Grace ND, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Burroughs AK, et al. Platelet count is not a predictor of the presence or development of gastroesophageal varices in cirrhosis. *Hepatology*. 2008;47(1):153-159.
180. Llop E, Berzigotti A, Reig M, Erice E, Reverter E, Seijo S, et al. Assessment of portal hypertension by transient elastography in patients with compensated cirrhosis and potentially resectable liver tumors. *J Hepatol*. 2012;56(1):103-108.

181. Ripoll C, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Grace N, Burroughs A, et al. Hepatic venous pressure gradient predicts development of hepatocellular carcinoma independently of severity of cirrhosis. *J Hepatol.* 2009;50(5):923-928.
182. Faitot F, Allard MA, Pittau G, Ciaccio O, Adam R, Castaing D, et al. Impact of Clinically Evident Portal Hypertension on the Course of Hepatocellular Carcinoma in Patients Listed for Liver Transplantation. *Hepatology.* 2015;62(1):179-187.
183. Majno PE, Sarasin FP, Mentha G, Hadengue A. Primary liver resection and salvage transplantation or primary liver transplantation in patients with single, small hepatocellular carcinoma and preserved liver function: An outcome-oriented decision analysis. *Hepatology.* 2000;31(4):899-906.
184. 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):200-207.
185. Poon RTP, Fan ST, Ng IOL, Wong J. Significance of resection margin in hepatectomy for hepatocellular carcinoma: A critical reappraisal. *Ann Surg.* 2000;231(4):544-551.
186. Lee W, Han HS, Ahn S, Yoon YS, Cho JY, Choi Y. Correlation between resection margin and disease recurrence with a restricted cubic spline model in patients with resected hepatocellular carcinoma. *Dig Surg.* 2018;35(6):520-531.
187. Yang P, Si A, Yang J, Cheng Z, Wang K, Li J, et al. A wide-margin liver resection improves long-term outcomes for patients with HBV-related hepatocellular carcinoma with microvascular invasion. *Surgery (United States).* 2019;165(4):721-730.
188. Shimada K, Sakamoto Y, Esaki M, Kosuge T. Role of the width of the surgical margin in a hepatectomy for small hepatocellular carcinomas eligible for percutaneous local ablative therapy. *Am J Surg.* 2008;195(6):775-781.
189. 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. *Ann Surg.* 2007;245(1):36-43.

190. Cherqui D, Laurent A, Mocellin N, Tayar C, Luciani A, van Nhieu JT, et al. Liver resection for transplantable hepatocellular carcinoma: Long-term survival and role of secondary liver transplantation. *Ann Surg.* 2009;250(5):738-745.
191. Bhangui P, Allard MA, Vibert E, Cherqui D, Pelletier G, Cunha AS, et al. Salvage versus primary liver transplantation for early hepatocellular carcinoma: Do both strategies yield similar outcomes? *Ann Surg.* 2016;264(1):155-163.
192. Han J, Li ZL, Xing H, Wu H, Zhu P, Lau WY, et al. The impact of resection margin and microvascular invasion on long-term prognosis after curative resection of hepatocellular carcinoma: a multi-institutional study. *HPB.* 2019;21(8):962-971.
193. Lim C, Salloum C, Lahat E, Sotirov D, Eshkenazy R, Shwaartz C, et al. Impact of narrow margin and R1 resection for hepatocellular carcinoma on the salvage liver transplantation strategy. An intention-to-treat analysis. *HPB.* 2019;21(10):1295-1302.
194. Oguro S, Yoshimoto J, Imamura H, Ishizaki Y, Kawasaki S. Clinical significance of macroscopic no-margin hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *HPB.* 2018;20(9):872-880.

