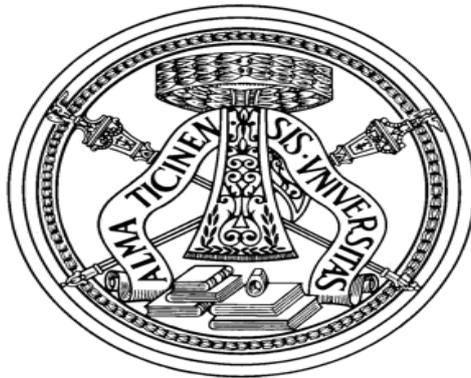


Università degli Studi di Pavia

Dottorato di Ricerca in Medicina Sperimentale



La resezione epatica laparoscopica versus la resezione epatica a cielo aperto nel trattamento degli stadi precoci del carcinoma epatocellulare, risultati perioperatori e oncologici a medio termine dopo propensity score matching

Tesi di Dottorato di: Dr. Islam Abumalouh

Matricola: 424211

Correlatore: Dr. Lorenzo Cobianchi

Anno Accademico 2015/2016

Indice

Epidemiologia	3
Fattori di rischio	4
Screening e sorveglianza	5
Diagnosi	7
Stadiazione	9
Trattamento	10
Razionale e scopo dello studio	12
Materiali e metodi	13
Risultati	16
Discussione	19
Conclusioni	22
Bibliografia	35

Il Carcinoma epatocellulare (HCC)

Epidemiologia

Il carcinoma epatocellulare (HCC) è il principale tumore maligno primitivo epatico e la quinta neoplasia a livello mondiale negli uomini e la settima neoplasia nelle donne [1]. Insorge su cirrosi epatica indipendentemente dalla eziologia in circa il 80-90% dei casi. L'epatocarcinoma è più frequente nel sesso maschile rispetto a quello femminile con un rapporto maschi: femmine di 2:1 e la sua incidenza è in aumento globalmente con oltre 500000 nuovi casi diagnosticati ogni anno[2]. L'incidenza aumenta globalmente con l'età con un picco intorno ai 70 anni, in Cina ed Africa il picco d'incidenza si raggiunge ad un'età minore in contrasto con il Giappone dove il picco d'incidenza si raggiunge ad un'età superiore ai 70 anni [3].

A livello mondiale la distribuzione della HCC varia secondo la posizione geografica, con presenza alta nelle aree con una endemia di infezione da HBV come nell'Africa subsahariana e il sud-est asiatico con incidenza superiore al 20/100000. La regione Mediterranea come per esempio l'Italia e la Spagna ha un'incidenza intermedia 10-20/100000, mentre il nord e il sud America hanno un'incidenza bassa < 5/100000, in questi paesi si ha una dominanza dell'infezione da HCV[4].

L'incidenza in Europa è di 7/100000 per gli uomini e di 2/100000 per le donne, ed è più alta al sud rispetto al nord per gli uomini mentre per le donne è più alta al nord rispetto all'est[5]

In Italia l'HCC ha una incidenza di 11/100000 abitanti, e rappresenta il 3% di tutti i nuovi casi di tumore. I casi attesi nel 2014 erano 12500 e la prevalenza era 21416 casi il che rappresenta l'1% di tutti i pazienti con tumore ed è più presente al sud, un dato che rispecchia il tasso di infezione da HCV, mentre al nord si stima che un terzo dei casi origina da una cirrosi alcolica[6].

Fattori di rischio

I fattori di rischio principali sono le infezioni virali dai virus HBV e HCV. L'infezione da HBV è la causa principale di HCC in Asia e Africa ed è la causa di oltre il 50% dei casi di HCC a livello mondiale, mentre l'infezione da HCV lo è in Europa, Nord America e Giappone, l'infezione da HCV è stata la causa del HCC nel 44-66% dei casi in Italia e nel 80% dei casi in Giappone[7].

L'esposizione all'aflatossina è un fattore di rischio, l'aflatossina è un cancerogeno prodotto dall'*Aspergillus flavus* e dall'*Aspergillus parasiticus* che infettano il grano e il mais specialmente se immagazzinati in condizioni di alta umidità, un studio cinese ha mostrato un rischio aumentato di 60 volte di sviluppare l'HCC nei pazienti con infezione cronica da HBV esposti all'aflatossina[8].

Altro fattore di rischio è la cirrosi alcolica, dove il rischio di sviluppare la cirrosi epatica è triplicato nei forti bevitori rispetto ai normali consumatori[9].

La sindrome metabolica e la steatosi epatica non alcolica è la causa principale di cirrosi epatica negli Stati Uniti ma non esiste una forte evidenza dell'associazione con l'HCC, e il rischio di sviluppare HCC è limitato ai pazienti con cirrosi che hanno comunque un rischio minore rispetto alle altre forme di cirrosi[10].

Altri fattori di rischio sono le malattie metaboliche ereditarie quali: l'emocromatosi, la porfiria cutanea tarda, la deficienza dell'1 alfa tripsina, il morbo di Wilson, la cirrosi biliare primitiva e gli epatiti autoimmuni[11,12].

Screening e sorveglianza

Lo scopo dello screening è l'identificazione del tumore in un individuo asintomatico esposto ai fattori di rischio in un stadio precoce per favorire un trattamento efficace e prognosi migliore.

L'HCC riconosce nella cirrosi epatica e le epatopatie croniche i maggiori fattori di rischio, e i recenti miglioramenti delle tecniche diagnostiche e delle terapia per la cirrosi epatica e le sue complicanze legate soprattutto all'ipertensione portale hanno contribuito a fare diventare l'HCC la prima causa di morte nei pazienti con cirrosi epatica compensata.

Il dosaggio dell'alfa fetoproteina e l'ecografia epatica sono i test di screening maggiormente impiegati per l'identificazione dell'HCC, e la combinazione di entrambi i test aumenta la sensibilità, un studio cinese ha mostrato una riduzione della mortalità del 37% nei pazienti sottoposti a screening con dosaggio dell'alfa fetoproteina e l'ecografia epatica ogni 6 mesi rispetto ai pazienti non sottoposti a screening [13].

Le maggior parte delle linee guida raccomandano una sorveglianza semestrale dei pazienti con cirrosi epatica compensata con almeno una ecografia epatica. L'alfa fetoproteina considerata un indicatore di rischio per lo sviluppo dell'HCC ha una sensibilità bassa nei tumori di piccole dimensioni e questo peggiora il bilancio rischio/beneficio nel suo impiego come test da screening rispetto all'ecografia epatica.

L'European Association for the Study of the Liver (EASL) raccomanda la sorveglianza in queste categorie di pazienti:

Pazienti cirrotici con conservata funzione epatica Child Pugh A e B

Pazienti cirrotici Child Pugh C in attesa di un trapianto epatico

Pazienti non cirrotici portatori di HBV con epatite attiva e storia familiare di HCC

Pazienti non cirrotici con infezione cronica da HCV e fibrosi epatica avanzata F3 [14].

L'American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) raccomanda lo screening ecografico ogni sei mesi per i pazienti ad alto rischio includendo i pazienti portatori di HBV senza cirrosi epatica[15].

L'European Association for the Study of the Liver (EASL) e L'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM) raccomandano la sorveglianza ecografica semestrale nei pazienti a rischio da effettuare da operatori esperti.

Un intervallo minore di 3-4 mesi trova un impiego soltanto in due casi:

La presenza allo screening di un nodulo < 1m

Follow up dopo resezione epatica o terapie locoregionali

Diagnosi:

L'HCC è asintomatico nella stragrande maggioranza dei casi, sintomi aspecifici associati possono essere: anoressia, calo ponderale, fastidio o dolore addominale in ipocondrio destro e ittero. Segni obiettivi possono includere l'epatomegalia o l'ascite, raramente si assiste a sindrome paraneoplastica con ipercolesterolemia, eritrocitosi, ipercalcemia e ipoglicemia[16].

Nella maggioranza di casi la diagnosi viene fatta in corso di sorveglianza in un paziente epatopatico con fattori di rischi per l'insorgenza di HCC, infatti la presenza di una lesione epatica focale in un paziente con epatopatia cronica o con cirrosi epatica è suggestiva per HCC, e la diagnosi viene confermata attraverso le tecniche di imaging o mediante un accertamento bioptico.

La HCC ha una vascolarizzazione diversa dal resto del parenchima epatico con prevalenza della componente arteriosa rispetto alla componente portale prevalente nel parenchima circostante e questo viene sfruttato nella tomografia computerizzata TC dove l'HCC ha un comportamento specifico nelle diverse fasi contrastografiche con iperintensità in fase arteriosa per la ricca vascolarizzazione arteriosa della neoplasia seguita da ipointensità in fase venosa tardiva o wash-out, questo pattern specifico in un nodulo > 1cm in un fegato cirrotico consente con un grande confidenza di fare la diagnosi di HCC.

La risonanza magnetica RM utilizzando dei mezzi di contrasto epatospecifici consente di diagnosticare le lesioni di HCC, questi mezzi di contrasto non vengono captati dalla neoplasia ma dalle cellule sane e questo definisce il nodulo neoplastica come un area ipointensa rispetto al parenchima circostante[17].

Per il riscontro di una lesione epatica focale o un incremento dell'alfa fetoproteina le linee guida raccomandano la sorveglianza ogni tre mesi per i noduli < 1 cm con una TC o RM, per le lesioni > 1cm l'utilizzo della TC o la RM ; in presenza di 2 pattern contrastografici (iperintensità in fase arteriosa, ipointensità in fase tardiva) viene posta la diagnosi, nel caso della presenza di un solo

pattern contrastografico si deve ricorrere all'altra tecnica (TC o RM), la presenza di due pattern contrastografici consente di porre la diagnosi di HCC, in presenza di un solo pattern si deve ricorrere alla biopsia epatica[18].

Stadiazione

L'HCC insorge in più del 80% dei casi su un fegato cirrotico[19], con vari gradi di insufficienza epatica, pertanto, la prognosi dei pazienti affetti da HCC dipende dall'estensione della malattia neoplastica e dalla funzionalità epatica residua.

Sistemi di stadiazione che prendono in considerazione solo l'estensione della neoplasia TNM o solo la funzionalità epatica Child Pugh generalmente non sono sufficientemente accurati nel dare indicazioni sulla la prognosi dei pazienti con HCC[20].

Sono stati proposti vari sistemi di stadiazione dell'HCC, ma il più utilizzato correntemente è il Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) che incorpora informazioni riguardanti la funzionalità epatica, l'estensione della malattia e il performance status del paziente. Inoltre il BCLC offre delle indicazioni terapeutiche dei vari stadi della malattia in funzione della prognosi[21].

Il BCLC classifica i pazienti in 5 gruppi sulla base del performance status del paziente, della funzionalità epatica calcolata con il Child Pugh e la caratteristiche della neoplasia:

Very early stage (0): epatocarcinoma singolo con diametro inferiore ai 2 cm, funzionalità epatica conservata Child Pugh A e performance status 0

Early stage (A): epatocarcinoma singolo o 3 lesioni con ciascuno avente un diametro minore di 3 cm, funzionalità epatica conservata Child Pugh A-B e performance status 0

Intermediate stage (B): epatocarcinoma multinodulare, più di 3 lesioni, di diametro superiore a 3 cm, senza invasione vascolare o localizzazioni extraepatiche, funzionalità epatica conservata Child Pugh A-B e performance status 0

Advanced stage (C): epatocarcinoma con invasione vascolare o localizzazioni extraepatiche, funzionalità epatica conservata Child Pugh A-B, performance status 1-2

Terminal stage (D): epatocarcinoma con funzionalità epatica compromessa Child Pugh C e performance status 3-4 [15].

Trattamento

La complessità clinica dell'HCC è spiegata dalla presenza di due malattie concomitanti nello stesso paziente; la malattia neoplastica e la cirrosi epatica, e questo ha sempre condizionato il trattamento dei pazienti. Con vari scenari di presentazione in funzione della distensione della malattia neoplastica, la funzionalità epatica residua, l'eziologia della cirrosi e l'ampia varietà delle scelte terapeutiche che vengono attuate da vari specialisti, il paziente con HCC deve essere valutato in ambito multidisciplinare che comprende le varie figure coinvolte nel trattamento. Un team multidisciplinare deve comprendere un chirurgo epatico, un epatologo, un radiologo, un radiologo interventista, un anatomopatologo e un oncologo medico[22].

Il trattamento delle stadi precoci dell'HCC secondo la BCLC prevede l'ablazione, la resezione epatica e il trapianto di fegato. Il trapianto di fegato rappresenta una cura sia per l'HCC che per epatopatia sottostante e tutti i pazienti devono prima essere valutati per l'eleggibilità al trapianto, infatti il trapianto di fegato ha una sopravvivenza del 70-80% a 5 anni nei pazienti rientrano nei criteri di Milano (nodulo singolo < 5 cm o 3 noduli con diametro < 3 cm), ma per l'indisponibilità d'organi il trapianto viene riservato a pazienti con HCC non resecabili[23].

L'ablazione termica o l'alcolizzazione percutanea è indicata per neoplasie < 2 cm con localizzazione centrale, lontane dai grossi vasi e dei dotti biliari principali, con controindicazione per le localizzazioni superficiali per il rischio di disseminazione neoplastica nella cavità addominale, un studio ha mostrato un studio ha mostrato l'efficacia dell'ablazione percutanea con radiofrequenza nei tumori centrali < 2 cm con una necrosi completa raggiunta nel 98% dei casi[24], un altro studio ha comparato retrospettivamente la resezione epatica versus l'ablazione percutanea per i tumori singoli < 2 cm con un vantaggio delle tecniche percutanea rispetto alla chirurgia in termini di sopravvivenza libera da malattia e sopravvivenza globale [25].

La resezione epatica per HCC è potenzialmente un trattamento curativo nei tumori solitari senza invasione macrovascolare, e l'epatectomia parziale in pazienti con funzionalità epatica conservata è un intervento sicuro con bassi tassi di morbilità e mortalità, tuttavia, la resezione epatica è gravata da un alto tasso di recidiva per causa della malattia epatica e la cirrosi sottostante[26].

Le terapie trans arteriose come la chemioembolizzazione trans arteriosa (TACE) trovano indicazione nei tumori multifocali non suscettibili ad altri trattamenti curativi, in pazienti con funzionalità epatica conservata, questi trattamenti sfruttano la particolarità dell'HCC che ha una vascolarizzazione arteriosa provocando embolizzazioni e successivo danno ischemico a carico delle cellule tumorali, vari studi randomizzati e meta analisi hanno confermato il vantaggio dell'embolizzazione transarteriosa in termini di sopravvivenza rispetto alle terapie di supporto[27,28,29,30].

Il trattamento della malattia avanzata caratterizzata da trombosi portale e disseminazione extraepatica in pazienti con funzionalità epatica ancora conservata prevede la somministrazione di sorafenib, inibitore multichinasico orale di VEGFR e PDGFR e di Raf, due studi randomizzati hanno mostrato un vantaggio significativo del sorafenib in confronto del placebo con un aumento della sopravvivenza globale e il tempo della progressione di malattia[31,32].

La terapia di supporto è indicata nello stadio terminale di malattia, in quanto la presenza di cirrosi scompensata e la compromissione clinica rendono impossibile l'applicazione di qualsiasi trattamento locale o sistemico[15].

Razionale e scopo dello studio

Il carcinoma epatocellulare (HCC) è il principale tumore maligno primitivo epatico e la quinta neoplasia a livello mondiale. La causa principale è l'epatopatia cronica virale da HCV e HBV, e trova nel Barcelona Clinic Liver Cancer staging system (BCLC) il suo principale metodo di stadiazione. L'ablazione, la resezione epatica e il trapianto del fegato sono i trattamenti degli stadi iniziali BCLC 0/A (stadio 0 = < 2cm, BCLC stadio A= singolo o 3 < 3cm), ma a causa dell'indisponibilità degli organi la resezione epatica rimane il principale trattamento chirurgico e viene eseguita laparoscopicamente o a cielo aperto.

La chirurgia epatica laparoscopica è ampiamente utilizzata nel trattamento dell'HCC nonostante l'assenza di studi prospettici randomizzati [33,34] e la maggioranza degli studi clinici sono retrospettivi o caso-controllo[,35,36,37,38,39,40,41], e pochi hanno utilizzato un Propensity Score Matching (PSM) per cercare di ridurre il bias di selezione dei pazienti. [42,43,44]

Lo scopo di questo studio è di confrontare i risultati perioperatori e a medio termine tra la resezione epatica laparoscopica e la resezione epatica a cielo aperto negli stadi iniziali dell'HCC (BCLC 0/A) utilizzando il Propensity Score Matching[45,46]

Materiali e Metodi

Disegno dello studio: valutazione retrospettiva di tutti i nuovi casi diagnosticati di HCC sottoposti a resezione epatica minore[47] in un stadio precoce (BCLC 0/A) nell'unità operativa di chirurgia generale e dei trapianti dell'ospedale Niguarda a Milano

I pazienti sono stati divisi in due gruppi: pazienti sottoposti a resezione epatica laparoscopica versus pazienti sottoposti a resezione epatica a cielo aperto

Endpoint primario: risultati perioperatori

Endpoint secondario: risultati oncologici, sopravvivenza libera da malattia e sopravvivenza globale

Consenso informato: Tutti i pazienti hanno dato un consenso informato al trattamento chirurgico e al trattamento dei dati sensibili secondo le normative vigenti

Popolazione: Pazienti con una prima diagnosi di HCC in un stadio precoce (BCLC 0/A) sottoposti a resezione epatica minore con tecnica laparoscopica o a cielo aperto dal 01/01/2010 al 31/12/2014

Criteri d'inclusione:

Età maggiore di 18 anni

Prima diagnosi di HCC

HCC in un stadio precoce (BCLC A: HCC singolo o 3 lesioni con diametro massimo inferiore a 3 cm)

HCC in un stadio molto precoce (BCLC 0: unica lesione < 2 cm di diametro) con localizzazione sub capsulare non trattabili con ablazione termica

Consenso informato all'intervento chirurgico e al trattamento dei dati sensibili

Valutazione preoperatoria:

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a valutazione clinica e anestesiológica, esami ematochimici e di funzionalità epatica, markers virali e tumorali, gruppo sanguigno, ecografia addominale, TC addominale trifasica, TC torace, la risonanza magnetica è stata utilizzata in casi con immagini dubbie.

Raccolta dati preoperatori:

Sono stati raccolti i seguenti dati: età, sesso, peso, altezza, BMI, pregressa chirurgia addominale, patologia epatica, sierologia virale, cirrosi, Child Pugh score, esami di funzionalità epatica, emoglobina, conta piastrinica, AFP, classe ASA

Raccolta dati perioperatori:

Tipo di resezione, uso della manovra di Pringle per il clampaggio dell'ilo epatico, conversione a cielo aperto, durata intervento, complicanze intraoperatorie, perdite ematiche, trasfusioni di emazie concentrate, trasfusioni di plasma fresco congelato, trasfusioni di concentrato piastrinico

Raccolta dati post operatori: complicanze, ascite, trasfusioni, mortalità a 90 giorni, degenza post operatoria, esame istologico, diametro lesione, numero lesioni, grado istologico, invasione vascolare, margini di resezione, distanza margine, stadio TNM, cirrosi, follow up, recidiva, morte

Tecnica chirurgica

Resezione epatica a cielo aperto:

Riassunto: paziente in posizione supina in antitrendeleburg, incisione a j o laparotomia mediana xifo ombelicale, esplorazione della cavità addominale per la ricerca di lesioni secondarie, identificazione della lesione epatica, ecografia epatica intraoperatoria per identificare la lesione e i suoi rapporti con i vasi, ricerca di altre localizzazioni intraepatiche, confermata l'indicazione chirurgica si procede alla resezione epatica con o senza clampaggio, emostasi, drenaggio.

Resezione epatica laparoscopica:

Riassunto: paziente in posizione supina a gambe aperte in antitrendeleburg, creazione del pneumoperitoneo con tecnica aperta, inserimento dei trocar, esplorazione della cavità addominale

per la ricerca di lesioni secondarie, identificazione della lesione epatica, ecografia epatica intraoperatoria, resezione epatica, estrazione con Endobag, emostasi, drenaggio.

Le complicanze postoperatorie sono state classificate secondo la classificazione di Clavien Dindo [48]

Follow up:

Tutti i pazienti sono stati controllati inizialmente a distanza di un mese dall'intervento chirurgico e poi ogni tre mesi per i primi due anni e successivamente ogni sei mesi con esami ematochimici e di funzionalità epatica, dosaggio dell' α -FP, ecografia addominale, e TC toracoaddominale o RM.

La sopravvivenza libera da malattia e la sopravvivenza globale sono stati calcolati dalla data dell'intervento chirurgico fino alla recidiva di malattia o la morte.

Analisi statistica:

Il Propensity Score Matching è stato fatto usando tutti i potenziali covariabili che potevano influenzare la scelta dei pazienti e il tipo di trattamento, sono stati inclusi i dati riguardanti: età, sesso, BMI, Child Pugh score, virologia, esami ematochimici preoperatori, AST, ALT, bilirubina totale, albumina, INR, conta piastrinica, classe ASA e stadio BCLC.

I variabili qualitativi sono stati presentati come numeri e percentuali mentre i variabili quantitativi sono espressi come mediana e range interquartile. È stato utilizzato il test Chi-quadrato o il test di Fisher per l'analisi dei variabili quantitative discrete, e il test U di Mann Whitney per le variabili quantitative continue. La sopravvivenza è stata calcolata secondo il metodo Kaplan - Meier e il test log rank, con intervallo di confidenza al 95%, la significatività statistica è stata definita con $p < 0,05$. Per la raccolta dei dati è stato utilizzato Excel Microsoft, e tutti i test statistici sono stati eseguiti con IBM-SPSS 22.

Risultati:

Risultati prima del Propensity Score Matching:

Dal 01 Gennaio 2010 al 31 Dicembre 2014 nell'unità operativa di Chirurgia Generale e dei Trapianti dell'ospedale Niguarda di Milan 580 pazienti sono stati sottoposti a resezione epatica e 405 pazienti sono stati sottoposti a trapianto del fegato. 200 pazienti sono stati resecati per HCC, e tra di loro 102 (51%) sono stati sottoposti a resezione epatica per HCC in un stadio precoce o molto precoce, 71 pazienti sono stati sottoposti a resezione epatica a cielo aperto e 31 pazienti a resezione epatica laparoscopica.

Risultati prima del Propensity Score Matching:

Tabella 1 riassume i dati preoperatori

Tabella 2 riassume i dati dell'intervento chirurgico

Tabella 3 riassume i dati postoperatori

Tabella 4 riassume i dati dell'esame istologico

Risultati perioperatori:

I pazienti sottoposti a resezione epatica laparoscopica hanno avuto minor numero di pregressi interventi addominali ma senza nessun significatività statistica (25,8 % vs 38,6% p: 0,214)

La manovra di Pringle è stata impiegata in un numero maggiore di casi nel gruppo di resezione epatica a cielo aperto (20 vs 2, p=0,017)

Nessuna differenza statisticamente significativa è stata osservata in termini di complicanze intraoperatorie.

La conversione a cielo aperto per difficoltà tecnica e emorragia è stata necessaria in due casi (6,5%)

La resezione epatica laparoscopica è stata caratterizzata da minor durata dell'intervento chirurgico (175 vs 180 min) senza significatività statistica p = 0,813

La resezione epatica laparoscopica è stata significativamente caratterizzata da minor perdite ematiche (200 vs 400 ml) p = 0 ,009

Nessun differenza statisticamente significativa in termini di trasfusione di GRC (6 vs 8 p= 0.301)

Le complicanze di classe III e IV della classificazione di Clavien Dindo erano maggiori nel gruppo della resezione epatica a cielo aperto ma senza significatività statistica (0 vs 9, p=0.598)

La resezione epatica laparoscopica è stata caratterizzata da minor tempo di degenza postoperatoria (7 vs 8 giorni p= 0,001)

Risultati oncologici:

La mediana del follow up è stata di 30 mesi (IQ 20.75, 48.25)

La sopravvivenza libera da malattia del gruppo di resezione epatica laparoscopica è stata:

86,4% a 1 anno, 50,9%, a 3 anni e 43,6% a 5 anni versus

La sopravvivenza libera da malattia del gruppo di resezione epatica a cielo aperto è stata:

82,7% a 1 anno, 49,4% a 3 anni e 39,5% a 5 anni p= 0,750 Figura 1

Sopravvivenza globale:

La sopravvivenza globale del gruppo di resezione epatica laparoscopica è stata:

96,2% a 1 anno, 75,4% a 3 anni e 75,4% a 5 anni

La sopravvivenza globale del gruppo di resezione epatica a cielo aperto è stata:

92,6% a 1 anno, 75,6% a 3 anni e 68,7% a 5 anni. p=0,856 Figura 2

Risultati dopo il Propensity Score Matching: sono stati selezionati 28 pazienti per gruppo

Tabella 5 riassume i dati preoperatori

Tabella 6 riassume i dati dell'intervento chirurgico

Tabella 7 riassume i dati postoperatori

Tabella 8 riassume i dati dell'esame istologico

Risultati perioperatori:

Nessuna differenza statisticamente significativa è stata osservata in termini di complicanze intraoperatorie o nell'uso della manovra di Pringle tra i due gruppi

La resezione epatica a cielo aperto è stata caratterizzata da minor durata dell'intervento chirurgico (165 vs 182.5 min) senza significatività statistica $p = 0,254$

La resezione epatica laparoscopica è stata significativamente caratterizzata da minor perdite ematiche (200 vs 300 ml) $p= 0,03$

È stata necessaria una conversione a cielo aperto per difficoltà tecnica e emorragia

Le complicanze post operatorie sono state simili nei due gruppi

Nessun differenza statisticamente significativa in termini di trasfusione di GRC $p=0,705$

Le complicanze di classe III e IV della classificazione di Clavien Dindo erano maggiori nel gruppo della resezione epatica a cielo aperto ma senza significatività statistica

La resezione epatica laparoscopica è stata caratterizzata da minor tempo di degenza postoperatoria 6 (5.7,75) vs 7(6.25, 9.75) giorni, e questo dato è risultato statisticamente significativo $p=0.014$

La positività del margine di resezione era 3 vs 5 senza significatività statistica $p= 0.705$ ma la resezione epatica a cielo aperto è stata caratterizzata da un ampio margine di resezione 7(3.5, 14) vs 3(1, 6) mm $p=0,038$

Nessuna mortalità a 90 è stata osservata in entrambi i gruppi

Risultati oncologici:

La mediana del follow up è stata 27.5 mesi IQ (17,45)

La sopravvivenza libera da malattia del gruppo di resezione epatica laparoscopica è stata:

85.1% a 1 anno, 61.3%, a 3 anni e 52.6% a 5 anni.

La sopravvivenza libera da malattia del gruppo di resezione epatica a cielo aperto è stata:

77.7% a 1 anno, 43.7% a 3 anni e 32.7% a 5 anni. $p=0,284$ Figura 3

Sopravvivenza globale:

La sopravvivenza globale del gruppo di resezione epatica laparoscopica è stata:

95.8% a 1 anno, 79.1% a 3 anni e 79.1% a 5 anni

La sopravvivenza globale del gruppo di resezione epatica a cielo aperto è stata:

96.3% a 1 anno, 80.6% a 3 anni e 80.6% a 5 anni. $p= 0,887$ Figura 4

Discussione:

Questo studio ha dimostrato il vantaggio della resezione epatica laparoscopica per gli stadi precoci dell'HCC sulla chirurgia a cielo aperto in termini di minori perdite ematiche e degenza ospedaliera, con risultati oncologici comparabili a medio termine.

La resezione epatica laparoscopica è diventata popolare e diffusa negli ultimi anni per il trattamento dell'HCC [33,49,50], e questo nonostante l'assenza di studi prospettici randomizzati[33,34,51].

Recentemente vari studi hanno mostrato risultati oncologici comparabili tra la chirurgia laparoscopica del fegato e la chirurgia a cielo aperto, con il vantaggio dell'approccio laparoscopico nell'immediato decorso postoperatorio caratterizzato da perdite ematiche minori e tempi inferiori di degenza ospedaliera[52].

Varie meta analisi hanno confermato la sicurezza e la fattibilità della resezione epatica laparoscopica[53,54,55,56,57], confermando i vantaggi e i risultati oncologici, e in una recente consensus conference in Giappone del 2014, gli esperti chirurghi epatobiliari hanno raccomandato l'approccio laparoscopico nel trattamento delle lesioni piccole e periferiche[58].

Questi studi hanno il limite del bias di selezione dei pazienti e recentemente l'utilizzo della Propensity Score Matching si è diffuso per ridurre il bias di selezione[42,43,44], un recente studio coreano ha mostrato i vantaggi della chirurgia laparoscopica del fegato per il trattamento dell'HCC anche nelle resezioni epatiche maggiori[43].

Nostro studio si focalizza specificamente sugli stadi iniziali per definire il ruolo della laparoscopia nell'algoritmo terapeutico, la limitazione agli stadi iniziali nuovamente diagnosticati elimina fattori confondenti quali il ruolo dei trattamenti precedenti e l'effetto dell'expertise chirurgico in laparoscopia avanzata necessario per le resezioni maggiori e complessi.

L'infezione dal virus C è stata la causa principale dell'epatopatia cronica come è noto nel mondo occidentale, e la maggior parte dei pazienti era in cirrosi compensata.

Nella maggioranza dei casi è stata effettuata una singola resezione epatica, e il tipo di resezione più eseguita era la subsegmentectomia, abbiamo effettuato nove resezioni segmentarie anatomiche e solamente due lobectomie sinistre.

Lo studio ha mostrato che la resezione epatica a cielo aperto per HCC è associata con minori tempi operatori e ampi margini di resezione, questo riflette la maggior esperienza chirurgica nelle resezioni a cielo aperto e l'iniziale adozione della tecnica chirurgia laparoscopica per le resezioni epatiche nella nostra unità operativa, e il minor margine di resezione è stato condizionato dalla necessità di un risparmio parenchimale obbligatorio nel paziente cirrotico, ma nessun differenza statisticamente significativa è stata osservata tra le due tecniche per i tempi operatori e la distanza dei margini di resezione.

La resezione epatica laparoscopica è stata caratterizzata da minori perdite ematiche, ma nessuna differenza statisticamente significativa è stata osservata nelle trasfusioni di globuli rossi concentrati, abbiamo avuto pochi casi di conversione a cielo aperto per difficoltà tecniche nel controllo emostatico della trancia di resezione, questo basso tasso di conversione potrebbe essere attribuito alla selezione dei pazienti per il fatto che la tecnica laparoscopica è stata preferita nei casi semplici. Il decorso postoperatorio è stato simile nei due gruppi riguardo le complicanze tipo I e II della classificazione di Clavien Dindo, ma solo nel gruppo della resezione a cielo aperto sono stati osservati complicanze del tipo III e IV.

Nessuna mortalità a 90 giorni è stata osservata nei due gruppi bilanciati.

La resezione epatica laparoscopica è stata caratterizzata da un tempo di degenza ospedaliera minore che è risultato statisticamente significativo e questo è in linea con la stragrande maggioranza degli studi recenti principalmente per il ridotto trauma chirurgico della parete addominale che è molto significativo nella chirurgia epatica a cielo aperto.

I risultati oncologici a medio termine sono stati comparabili tra i due gruppi, la recidiva di malattia è stata maggiormente osservata nel gruppo di resezione a cielo aperto ma senza significatività

statistica, e la sopravvivenza globale è stata quasi identica in entrambi i gruppi e questo dato è stato confermato da vari studi clinici a lungo termine [49,59,60].

Siamo ben consci dei limiti del nostro studio: il disegno retrospettivo, il bias di selezione dei pazienti, il numero piccolo dei pazienti, e l'esperienza monocentrica. Limiti che abbiamo cercato di ridurre utilizzando il propensity score matching, ma il bias di selezione non potrà essere eliminato del tutto.

Conclusioni:

La resezione epatica laparoscopica per gli stadi iniziali dell'HCC (BCLC 0/A) è sicura e fattibile, con un vantaggio importante nell'immediato decorso postoperatorio in termini di minori perdite ematiche e degenza ospedaliera, e con risultati oncologici comparabili a medio termine in tassi di recidiva e sopravvivenza, quindi dovrebbe considerata come un trattamento di prima linea negli stadi precoci dell'HCC (BCLC 0/A).

Tabella 1: dati clinici preoperatori (tutti i pazienti prima del PSM)

Variables	VDL 31	Open 71	p-value
Age	68 (62,74)	66 (61,75)	0.512
Sex			0.297
• F	11 (35.5%)	18 (25.4%)	
• M	20 (64.5%)	53 (74.6%)	
Previous Abdominal Surgery	8 (25.8%)	27 (38.6%)	0.214
BMI	25.9 (22.1,28.1)	25.4 (22.7,28.6)	0,955
Virology			0.354
• HCV	22	39	
• HBV	3	13	
• HCV/HBV	1	3	
• Negative	5	16	
Child-Pugh			0.163
• A	28	69	
• B	3	2	
AST	44 (31,87)	39 (26, 61.3)	0.251
ALT	49.5 (33.5, 100,5)	40 (23,80,5)	0.152
Bilirubin	0.81 (0.51, 1.24)	0.73 (0.57,0.98)	0.7
Albumin	4.2 (3.9, 4.5)	4.1 (3.85,4.23)	0.491
INR	1.12 (1.05,1.2)	1.11(1.04,1.16)	0.513
Total Protein	7.35 (6.68, 7.73)	7.1(6.6, 7.4)	0.27
Platelets	140000(103500,195500)	138500(108250,200250)	0.681
Hb	14 (12.9, 15)	13.8(13, 15)	0.991
AFP	4.55 (2.08, 55.25)	6.5 (3.75-50)	0.399
Creatinin	0.81 (0.68, 0.93)	0.87 (0.73, 0.97)	0.209

Tabella 2 dati dell'intervento chirurgico (tutti i pazienti prima del PSM)

Variables	VDL 31	Open 71	p-value
BCLC			
<ul style="list-style-type: none"> • BCLC 0 • BCLC A 	5 26	7 64	0.504
ASA Score			
<ul style="list-style-type: none"> • I • II • III 	3 22 6	7 54 10	0.621
Resection			
<ul style="list-style-type: none"> • Subsegmentectomy • Segmentectomy • Bisegmentectomy 	25 4 2	65 12 3	0.8
Pringle manouver			
<ul style="list-style-type: none"> • Yes • No 	2 29	20 51	0.017
Operative time	175 (130, 215)	180 (140 , 205)	0.813
Blood loss	200 (0 , 525)	400(200, 500)	0.009
Conversion	2		

Tabella 3 dati postoperatori (tutti i pazienti prima del PSM)

Variables	VDL 31	Open 71	p-value
Transfusion			
• Yes	9	8	0.041
• No	22	63	
RBC			
• Yes	6	8	0.349
• No	25	63	
FFP			
• Yes	5	3	0.103
• No	26	66	
PLT			
• Yes	3	3	0.371
• No	28	66	
Complications			
• Yes	14	37	0.476
• No	17	33	
Ascites	4	18	0.197
Clavien Dindo			
• 0	17	34	0.598
• I	3	7	
• II	11	19	
• IIIa	0	5	
• IIIb	0	2	
• IVa	0	1	
• IV b	0	1	
• V	0	2	
I-II	14	26	
III-IV	0	9	0.054
Hospital stay	7 (5, 9)	8 (7, 11)	0.001
Hospital mortality	0	2	1

Tabella 4 Esame istologico (tutti i pazienti prima del PSM)

Variables	VDL 31	Open 71	p-value
Size mm	30 (21, 37)	30 (23,40)	0.206
Number			
<ul style="list-style-type: none"> • 1 • 2 • 3 	28 2 1	65 5 1	0.828
Edmonson Grading			
<ul style="list-style-type: none"> • G1 • G2 • G3 	4 18 9	10 48 15	0.687
Microvascular invasion	4	17	0.289
Resection margin			
Negative Positive	26 5	63 8	0.528
Distance margin mm	3 (1-6)	4 (2.5, 8.5)	0.148
Oncological radicality			
<ul style="list-style-type: none"> • R0 • R1 	26 5	63 8	0.528
TNM stage			
<ul style="list-style-type: none"> • I • II 	25 6	49 22	0.226
Cirrhosis			
<ul style="list-style-type: none"> • Yes • No 	26 5	53 18	0.305

Tabella 5: dati clinici preoperatori (PSM)

Variables	VDL 28	Open 28	p-value
Age	68 (62, 74)	67 (62, 78)	0.743
Sex			
<ul style="list-style-type: none"> • F • M 	10 18	9 19	0.778
Previous Abdominal Surgery	8 (28.6%)	12 (42.9%)	0.265
BMI	26.2 (22.1, 28.4)	25 (22.7, 28.5)	0.892
Virology			
<ul style="list-style-type: none"> • HCV • HBV • HCV/HBV • Negative 	19 3 1 5	17 5 1 5	0.822
Child-Pugh			
<ul style="list-style-type: none"> • A • B 	26 2	27 1	1
AST	44 (31, 87)	41 (26, 61)	0.347
ALT	49.5 (33.5, 100.5)	40 (23, 76.8)	0.145
Bilirubin	0.78 (0.51, 1.25)	0.73 (0.61, 0.96)	0.961
Albumin	4.21 (3.88, 4.5)	4.12 (3.97, 4.35)	0.738
INR	1.12 (1.04, 1.2)	1.1 (1.03, 1.18)	0.566
Total Protein	7.35 (6.66, 7.73)	7.2 (6.8, 7.6)	0.755
Platelets	146000(108250,198250)	137500(103750,216500)	0.831
Hb	14 (12.9, 15)	13.6 (12.8, 15)	0.446
AFP	4.55 (2.08, 55.25)	7.8 (4.9, 60.8)	0.286
Creatinin	0.81 (0.68, 0.93)	0.88 (0.67, 1.02)	0.417

Tabella 6: Dati intervento chirurgico (PSM)

Variables	VDL 28	Open 28	p-value
BCLC			
<ul style="list-style-type: none"> • BCLC 0 • BCLC A 	4 24	4 24	1
ASA Score			
<ul style="list-style-type: none"> • I • II • III 	2 20 6	2 22 4	0.781
Resection			
<ul style="list-style-type: none"> • Subsegmentectomy • Segmentectomy • Bisegmentectomy 	22 4 2	23 5 0	0.344
Pringle maneuver	2 (7.1%)	7 (25%)	0.143
Operative time	182.5(146.25, 215)	165 (135, 198.8)	0.254
Blood loss	200 (0, 400)	300 (200, 500)	0.03
Conversion	1		

Tabella 7 Dati postoperatori (PSM)

Variables	VDL 28	Open 28	p-value
Transfusion	6 (21.4%)	3 (10.7%)	0.469
RBC	5 (17.9%)	3 (10.7%)	0.705
FFP	4 (14.3%)	1 (3.6%)	0.352
PLT	1 (3.6%)	1 (3.6%)	1
Complications			
<ul style="list-style-type: none"> • Yes • No 	11 17	13 15	0.589
Ascites	4 (14.3%)	9 (32.1%)	0.114
Clavien Dindo			
<ul style="list-style-type: none"> • 0 • I • II • IIIa • IIIb • IVa • IV b • V 	17 2 9 0 0 0 0 0	15 3 6 3 0 0 1 0	0.307
I-II	11	9	0.115
III-IV	0	4	
Hospital stay	6 (5, 7.75)	7 (6.25, 9.75)	0.014
Hospital mortality	0	0	

Tabella 8 Esame istologico (PSM)

Variables	VDL 28	Open 28	p-value
Size mm	30 (21, 37)	26 (20, 33)	
Number			
1	25	26	0.838
2	2	1	
3	1	1	
Edmonson Grading			
G1	3	2	0,537
G2	16	20	
G3	9	6	
Microvascular invasion	4	7	
Resection margin			
Negative	23	25	0.704
Positive	5	3	
Distance margin mm	3 (1, 6)	7 (3.5, 14)	0.038
Oncological radicality			
R0	23	25	0.704
R1	5	3	
TNM stage			
I	22	20	0.758
II	6	8	
Cirrhosis			
Yes	23	23	1
No	5	5	

Figura 1: Sopravvivenza libera da malattia (tutti i pazienti prima del PSM)

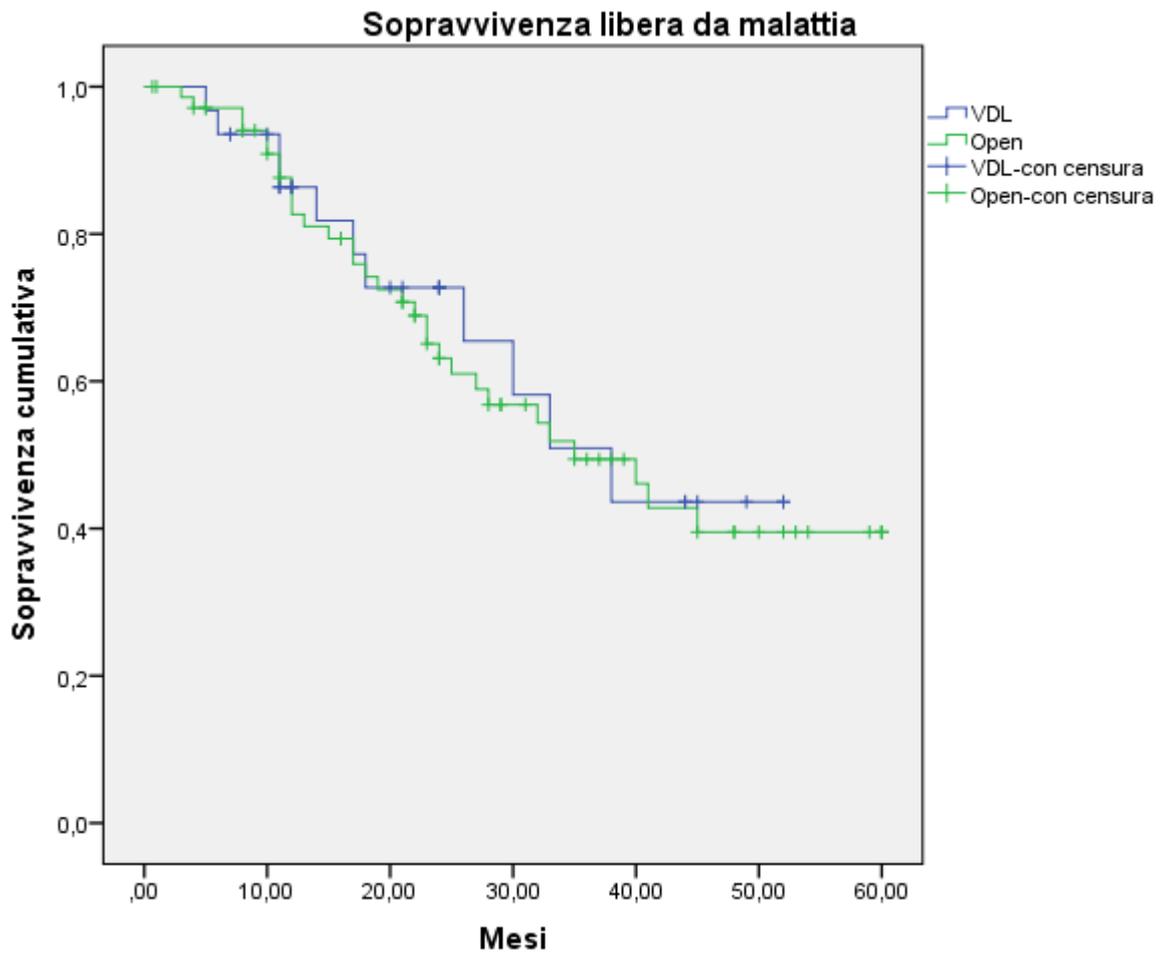


Figura 2: Sopravvivenza globale (tutti i pazienti prima del PSM)

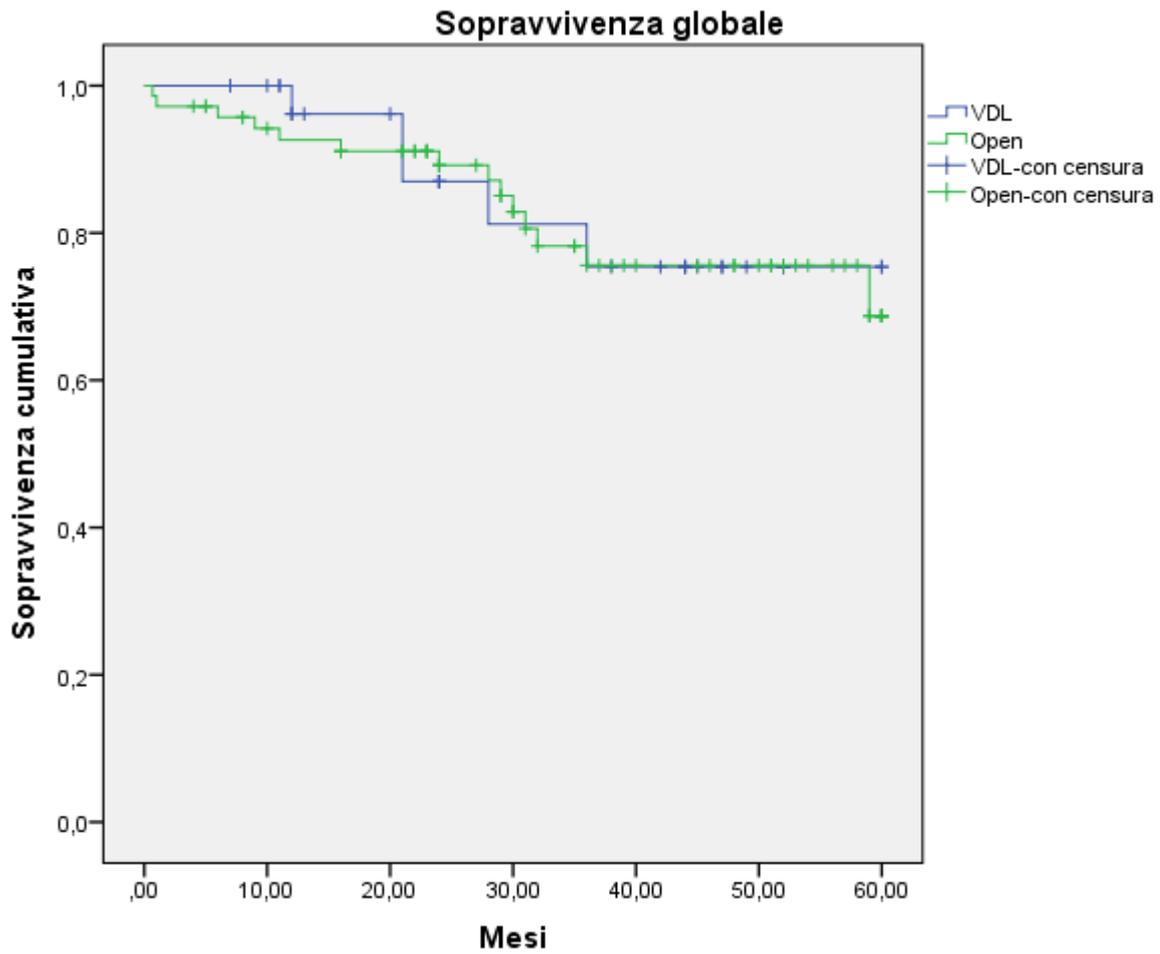


Figura 3: Sopravvivenza libera da malattia (dopo PSM)

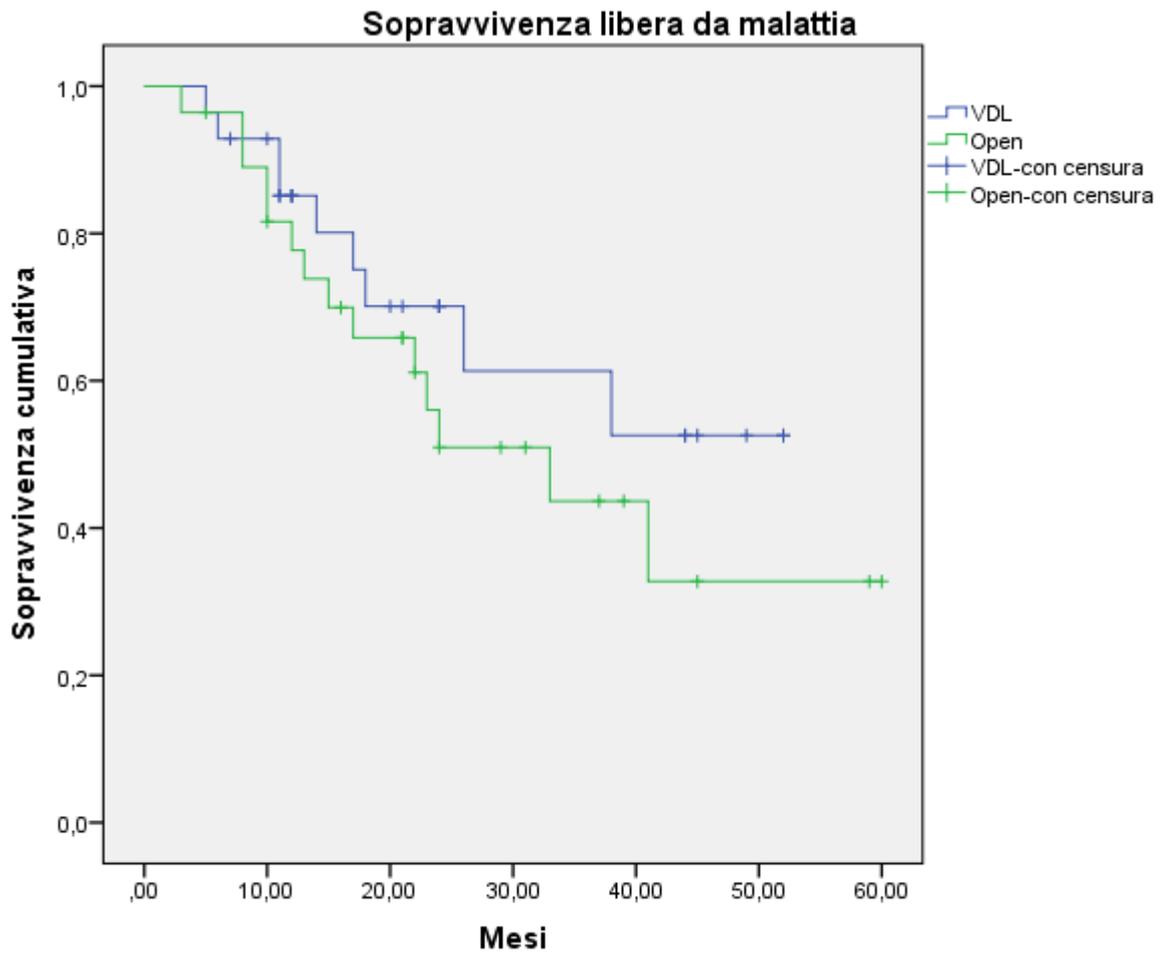
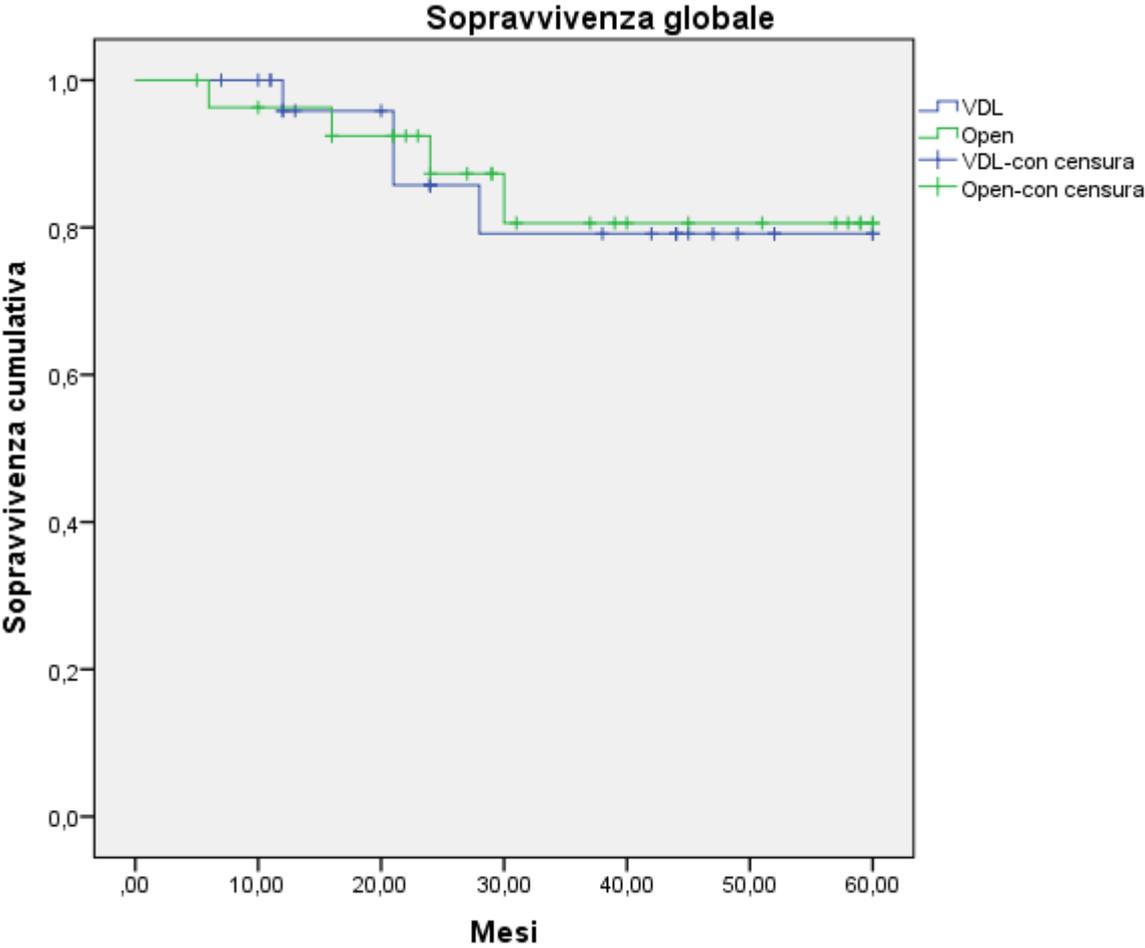


Figura 4: Sopravvivenza globale (dopo PSM)



Bibliografia

1. Parkin, D.M., Bray, F., Ferlay, J., and Pisani, P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* 2005; 55: 74108
2. McGlynn KA, London WT. The Global Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma, Present and Future. *Clinics in liver disease.* 2011;15(2):223-x.
3. El-Serag, H.B. and Mason, A.C. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *N Engl J Med.* 1999; 340: 7457506.
4. Bosetti, C., Boffetta, P., Lucchini, F., Negri, E., and La Vecchia, C. Trends in mortality from hepatocellular carcinoma in Europe, 1980-2004. *Hepatology.* 2008; 48: 137145
5. Ferlay J, Shin H, Bray F, D F, C M, Parkin DM. GLOBOCAN. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet] 2008 <http://globocan.iarc.fr>.
6. AIRTUM – Associazione Italiana Registro Tumori 2015.
7. Mittal S, El-Serag HB. Epidemiology of HCC: Consider the Population. *Journal of clinical gastroenterology.* 2013;47(0):S2-S6.
8. Qian GS, Ross RK, Yu MC, et al. A follow-up study of urinary markers of aflatoxin exposure and liver cancer risk in Shanghai, People's Republic of China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1994;3:3-10.
9. Ikeda K, Saitoh S, Suzuki Y, et al. Disease progression and hepatocellular carcinogenesis in patients with chronic viral hepatitis: a prospective observation of 2215 patients. *J Hepatol.* 1998;28:930-938.
10. Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology.* 2005;129:113-121.

11. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004;127:S35-50.
12. Blonski W, Kotlyar DS, Forde KA. Non-viral causes of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2010;16:3603-3615.
13. Zhang B-H, Yang B-H, Tang Z-Y. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004;130:417-422.
14. EASL–EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma European Association for the Study of the Liver, et al. *J Hepatol.* 2012 Apr;56(4):908-43.
15. Bruix, J. and Sherman, M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology.* 2011; 53: 10201022
16. El-Serag HB, Marrero JA, Rudolph L, Reddy KR. Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2008;134:1752-1763.
17. Miller G, Schwartz LH, D'Angelica M. The use of imaging in the diagnosis and staging of hepatobiliary malignancies. *Surg Oncol Clin N Am* 2007;16:343-368.
18. Forner A, Vilana R, Ayuso C, et al. Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: Prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2008;47:97-9104.
19. El-Serag, H.B. Hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2011; 365: 11181127
20. D'Amico, G., Garcia-Tsao, G., and Pagliaro, L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol.* 2006; 44: 217231
21. Llovet, J.M., Br, C., and Bruix, J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis.* 1999; 19: 329338
22. Barone C, Koeberle D, Metselaar H, et al: Multidisciplinary approach for HCC patients: hepatology for the oncologists. *Ann Onc* 24(S2):ii15-ii23, 2013
23. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al: Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 334:693-9, 1996

24. Livraghi T, Meloni F, Di Stasi M, 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;47:82-89.
25. Peng ZW, Lin XJ, Zhang YJ, et al. Radiofrequency ablation versus hepatic resection for the treatment of hepatocellular carcinomas 2 cm or smaller: a retrospective comparative study. *Radiology* 2012;262:1022-1033.
26. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005;42:1208-1236.
27. Llovet JM, Real MI, Montana X, et al: Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 359:1734-9, 2002
28. Lo CM, Ngan H, Tso WK, et al: Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 35:1164-71, 2002
29. Cammà C, Schepis F, Orlando A, et al. Transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular Carcinoma: meta-analysis of randomized controlled trials. *Radiology* 224:47-54, 2002
30. Llovet JM, Bruix J: Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology* 37:429-42, 2003
31. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al: Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 359:378-90, 2008
32. Cheng AL, Kang YK, Chen Z, et al: Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 10:25-34, 2009
33. Cherqui D. Laparoscopic liver resection: A new paradigm in the management of hepatocellular carcinoma? *J Hepatol.* 2015 Sep;63(3):540-2.

34. Cauchy F, Soubrane O, Belghiti J: Liver resection for HCC: Patient's selection and controversial scenarios. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2014 Oct;28(5):881-96.
35. Tranchart, H., Di Giuro, G., Lainas, P., Roudie, J., Agostini, H., Franco, D., & Dagher, I. (2010). Laparoscopic resection for hepatocellular carcinoma: a matched-pair comparative study. *Surgical Endoscopy*, 24(5), 1170–1176.
36. Truant, S., Bouras, A. F., Hebbar, M., Boleslawski, E., Fromont, G., Dharancy, S., ... Pruvot, F. R. (2011). Laparoscopic resection vs. open liver resection for peripheral hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: A case-matched study. *Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques*, 25(11), 3668–3677.
37. Aldrighetti L, Guzzetti E, Pulitano C, Cipriani F, Catena M, Paganelli M, et al. Case-matched analysis of totally laparoscopic versus open liver resection for HCC: short and middle term results. *J Surg Oncol* 2010;102:82–86.
38. Sasaki, A., Nitta, H., Otsuka, K., Takahara, T., Nishizuka, S., & Wakabayashi, G. (2009). Ten-year experience of totally laparoscopic liver resection in a single institution. *British Journal of Surgery*, 96(3), 274–279.
39. Sarpel, U., Hefti, M. M., Wisnievsky, J. P., Roayaie, S., Schwartz, M. E., & Labow, D. M. (2009). Outcome for patients treated with laparoscopic versus open resection of hepatocellular carcinoma: case-matched analysis. *Annals of Surgical Oncology*, 16(6), 1572–1577.
40. Memeo R, de'Angelis N, Compagnon P, Salloum C, Cherqui D, Laurent A, Azoulay D: Laparoscopic vs. open liver resection for hepatocellular carcinoma of cirrhotic liver: a case-control study *World J Surg*. 2014 Nov;38(11):2919-26.
41. Lee KF, Chong CN, Wong J, Cheung YS, Wong J, Lai P: Long-term results of laparoscopic hepatectomy versus open hepatectomy for hepatocellular carcinoma: a case-matched analysis. *World J Surg*. 2011 Oct;35(10):2268-74.

42. Kim H, Suh KS, Lee KW, Yi NJ, Hong G, Suh SW, Yoo T, Park MS, Choi Y, Lee HW. Long-term outcome of laparoscopic versus open liver resection for hepatocellular carcinoma: a case-controlled study with propensity score matching. *Surg Endosc.* 2014 Mar;28(3):950-60.
43. 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 Sep;63(3):643-50
44. Sposito C, Battiston C, Facciorusso A, Mazzola M, Muscarà C, Scotti M, Romito R, Mariani L, Mazzaferro V: Propensity score analysis of outcomes following laparoscopic or open liver resection for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg.* 2016 Jun;103(7):871-80
45. D'Agostino RB Jr: Propensity score methods for bias reduction in the comparison of a treatment to a non-randomized control group. *Stat Med.* 1998 Oct 15;17(19):2265-81.
46. Adamina M, Guller U, Weber WP, Oertli D: Propensity scores and the surgeon. *Br J Surg.* 2006 Apr;93(4):389-94. Review.
47. Terminology Committee of the international Hepato-Pancreato-Biliary Association. The IHPBA Brisbane 2000 terminology of liver anatomy and resections. *HPB Surg* 2000;2:333–339.
48. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004;240:205–213.
49. Cheung, T. T., Poon, R. T.-P., Yuen, W. K., Chok, K. S. H., Jenkins, C. R., Chan, S. C., ... Lo, C. M. (2013). Long-Term Survival Analysis of Pure Laparoscopic Versus Open Hepatectomy for Hepatocellular Carcinoma in Patients With Cirrhosis: A Single-Center Experience. *Annals of Surgery*, 262(1), 20–21

50. Bryant R, Laurent A, Tayar C, Cherqui D: Laparoscopic liver resection-understanding its role in current practice: the Henri Mondor Hospital experience. *Ann Surg.* 2009 Jul;250(1):103-11.
51. Soubrane O, Goumard C, Laurent A, Tranchart H, Truant S, Gayet B, Salloum C, Luc G, Dokmak S, Piardi T, Cherqui D, Dagher I, Boleslawski E, Vibert E, Sa Cunha A, Belghiti J, Pessaux P, Boelle PY, Scatton O: *HPB (Oxford)*. 2014 Apr;16(4):357-65.
52. Lee JJ, Conneely JB, Smoot RL, Gallinger S, Greig PD, Moulton CA, Wei A, McGilvray I, Cleary SP: Laparoscopic versus open liver resection for hepatocellular carcinoma at a North-American Centre: a 2-to-1 matched pair analysis. *HPB (Oxford)*. 2015 Apr;17(4):304-10.
53. Zhou YM, Shao WY, Zhao YF, Xu DH, Li B: Meta-analysis of laparoscopic versus open resection for hepatocellular carcinoma. *Dig Dis Sci.* 2011 Jul;56(7):1937-43.
54. Li N, Wu YR, Wu B, Lu MQ: Surgical and oncologic outcomes following laparoscopic versus open liver resection for hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *Hepatol Res.* 2012 Jan;42(1):51-9.
55. Yin Z, Fan X, Ye H, Yin D, Wang J: Short- and long-term outcomes after laparoscopic and open hepatectomy for hepatocellular carcinoma: a global systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol.* 2013 Apr;20(4):1203-15.
56. Parks KR, Kuo YH, Davis JM, O' Brien B, Hagopian EJ: Laparoscopic versus open liver resection: a meta-analysis of long-term outcome. *HPB (Oxford)*. 2014 Feb;16(2):109-18.
57. Twaij A, Pucher PH, Sodergren MH, Gall T, Darzi A, Jiao LR: Laparoscopic vs open approach to resection of hepatocellular carcinoma in patients with known cirrhosis: systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2014 Jul 7;20(25):8274-81.
58. Wakabayashi G, Cherqui D, Geller DA, Buell JF, Kaneko H, Han HS, Asbun H, O'Rourke N, Tanabe M, Koffron AJ, Tsung A, Soubrane O, Machado MA, Gayet B, Troisi RI, Pessaux P, Van Dam RM, Scatton O, Abu Hilal M, Belli G, Kwon CH, Edwin B, Choi GH,

Aldrighetti LA, Cai X, Cleary S, Chen KH, Schön MR, Sugioka A, Tang CN, Herman P, Pekolj J, Chen XP, Dagher I, Jarnagin W, Yamamoto M, Strong R, Jagannath P, Lo CM, Clavien PA, Kokudo N, Barkun J, Strasberg SM: Recommendations for laparoscopic liver resection: a report from the second international consensus conference held in Morioka. *Ann Surg.* 2015 Apr;261(4):619-29.

59. Shehta A, Han HS, Yoon YS, Cho JY, Choi Y: Laparoscopic liver resection for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: 10-year single-center experience. *Surg Endosc.* 2016 Feb;30(2):638-48.

60. Belli, G., Fantini, C., Belli, A., & Limongelli, P. (2011). Laparoscopic liver resection for hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Long-term outcomes. *Digestive Surgery*, 28(2), 134–140.

