

**FUNDAÇÃO ANTONIO PRUDENTE
A.C.CAMARGO CANCER CENTER**

JONATHA CARLOS FRAZÃO DA SILVA

**AVALIAÇÃO DE FATORES DE RISCO PREDITIVOS DE MORBIDADE E
MORTALIDADE EM HEPATECTOMIAS MAIORES: ANÁLISE
INSTITUCIONAL EM UM CANCER CENTER**

**Dissertação apresentada à Fundação Antônio Prudente
para obtenção do título de Mestre em Ciências
Área de concentração: Oncologia**

Orientador: Dr. Felipe José Fernández Coimbra

São Paulo

2025

FICHA CATALOGRÁFICA

da Silva, Jonatha Carlos Frazão.

Avaliação de fatores de risco preditivos de morbidade e mortalidade em hepatectomias maiores: análise institucional em um cancer center. / Jonatha Carlos Frazão da Silva. São Paulo, 2025.

61f.

Dissertação de Mestrado - Fundação Antônio Prudente. Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração: Oncologia.

Orientador: Felipe José Fernández Coimbra.

1. Hepatectomias, 2. Morbimortalidade, 3. Neoplasias hepáticas

CDU 616

*Todos os direitos reservados à FAP. A violação dos direitos autorais constitui crime, previsto no art. 184 do Código Penal, sem prejuízo de indenizações cabíveis, nos termos da Lei nº 9.610/08.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Jonatha Carlos Frazão da Silva

Avaliação de fatores de risco preditivos de morbidade e mortalidade em hepatectomias maiores: análise institucional em um cancer center

Aprovado em: 17/04/2025

Banca Examinadora

Orientador: Dr. Felipe José Fernández Coimbra

Instituição: Fundação Antônio Prudente

Membro da banca: Dr. Wilson Luiz da Costa Junior

Instituição: Fundação Antonio Prudente

Membro da banca: Dr. Franz Appodaca

Instituição: Universidade Federal do Estado de São Paulo

Membro da banca: Dr Charles Zurstrassen

Instituição: Fundação Antonio Prudente

Agradeço imensamente a todos os pacientes que foram incluídos neste estudo. Dedico este trabalho a vocês, com a esperança de que ele possa trazer benefícios significativos para a comunidade oncológica.

AGRADECIMENTOS

À pós-graduação da Fundação Antônio Prudente, que entre muitos desafios em que esbarrei nesta jornada, me orientou de forma assertiva em cada etapa e deu-me tempo suficiente para finalizar este trabalho.

Ao meu orientador, Dr. Felipe José Fernández Coimbra, por ter acreditado em mim para fazer este trabalho, e por todas as orientações que deram mais sentido na construção deste projeto.

À banca de qualificação, por todas as sugestões e correções que deixaram o trabalho com maior e melhor riqueza de detalhes.

À Thais Safranov Giuliangelis, por toda ajuda com a estatística e por toda ajuda e suporte extra quando eu precisei.

À Enfermeira de Pesquisa Narimã Marques, por todo o suporte e ajuda com a parte ética deste trabalho e por toda a ajuda que me deu durante essa trajetória.

À equipe de Cirurgia Abdominal do A.C.Camargo Cancer Center, que me ensinou a ser o profissional que sou hoje.

E por último, mas não menos importante, à minha família, pela paciência, apoio e carinho que me deram durante todos esses anos.

Amo vocês!

RESUMO

da Silva JCF. **Avaliação de fatores de risco preditivos de morbidade e mortalidade em hepatectomias maiores: análise institucional em um cancer center.** [Dissertação] São Paulo; Fundação Antônio Prudente; 2025.

INTRODUÇÃO: As hepatectomias maiores são cirurgias que envolvem a ressecção anatômica de três ou mais segmentos. Com a evolução das técnicas cirúrgicas, anestésicas e do preparo pré-operatório, tais procedimentos são cada vez mais realizados em todo o mundo. Muitos fatores pré-operatórios e intra-operatórios podem influenciar no desfecho de cada cirurgia, como a albumina sérica pré-operatória, a presença de hipertensão portal, quimioterapia prévia, transfusões durante o ato cirúrgico, tipo de ressecção realizado, ressecção de outros órgãos associados e a ressecção concomitante de via biliar. Os dados na literatura mundial ainda são escassos e restritos aos Estados Unidos, Europa e Ásia, tornando fundamental a análise de outros centros, com volume significativo, para entender quais são os fatores que influenciam em um adequado desfecho pós-operatório na nossa população.

OBJETIVO: Documentar e analisar os dados relacionados à mortalidade e à morbidade pós-operatória em indivíduos submetidos a hepatectomias maiores no A.C.Camargo Cancer Center no período de 2001 a 2021. **MATERIAIS E MÉTODOS:** Foram avaliados os dados de morbidade e mortalidade de todos os indivíduos submetidos à ressecção anatômica de três ou mais segmentos hepáticos, utilizando os escores de morbimortalidade Clavien-Dindo, escores de insuficiência hepática, como pico de Bilirrubina no pós-operatório > 7 mg/dl e Critério 50/50. Utilizamos a classificação de Brisbane para definição de nomenclatura cirúrgica. Foram avaliados, ainda, dados referentes à administração de hemocomponentes, realização de quimioterapia neoadjuvante, bem como o tipo de quimioterapia ofertada, valores hematimétricos, tipo de ressecção cirúrgica, segmentos ressecados, patologia de base, comorbidades associadas, ressecção de via biliar e vascular associada e outros eventuais fatores, a fim de identificar fatores causais que possam influenciar no desfecho encontrado.

RESULTADOS: Foram avaliados, em caráter retrospectivo, 1022 prontuários de pacientes submetidos a hepatectomias no A.C.Camargo Cancer Center. Após considerarmos o fator de inclusão de hepatectomias maiores, obtivemos o número de 440 pacientes. Durante o seguimento oncológico, a mediana em meses foi de 41 meses. A influência dos fatores no desfecho mortalidade e morbidade foram estudados a partir do cruzamento com escore de

Clavien-Dindo. A transfusão sanguínea apresentou influência estatística na piora da morbidade tanto na análise univariada quanto na multivariada, apresentando, também, significância estatística para desenvolvimento de insuficiência hepática. Já para mortalidade, encontramos que as hepatectomias associadas a ressecções de outros órgãos apresentaram influência nas análises uni e mutivariadas. **CONCLUSÃO:** Foram documentados os dados de morbidade e mortalidade da casuística estudada. A transfusão sanguínea teve influência no aumento da morbidade pós-operatória assim como no desenvolvimento de insuficiência hepática, no contexto das hepatectomias maiores. Ressecções ampliadas a outros órgãos foram relacionadas à maior mortalidade.

Palavras-chaves: Hepatectomias. Morbimortalidade. Neoplasia hepática.

ABSTRACT

da Silva JCF. **Assessment of predictive risk factors for morbidity and mortality in major hepatectomies: institutional analysis in a cancer center.** [Dissertação] São Paulo; Fundação Antônio Prudente; 2025.

INTRODUCTION: Major hepatectomies are surgeries that involve the anatomical resection of three or more segments. With the evolution of surgical techniques, anesthesia, and preoperative preparation, such procedures are increasingly performed worldwide. Many preoperative and intraoperative factors can influence the outcome of each surgery, such as preoperative serum albumin, presence of portal hypertension, previous chemotherapy, transfusions during surgery, type of resection performed, resection of other associated organs, and concomitant resection of the bile duct. Data in the world literature are still scarce and restricted to the United States, Europe, and Asia, making it essential to analyze other centers with significant volume to understand which factors influence an adequate postoperative outcome in our population. **OBJECTIVE:** To document and analyze data related to postoperative mortality and morbidity in individuals undergoing major hepatectomies at the A.C.Camargo Cancer Center from 2001 to 2021. **MATERIALS AND METHODS:** Morbidity and mortality data will be evaluated for all individuals who underwent anatomical resection of three or more liver segments, using the Clavien-Dindo morbidity and mortality scores, liver failure scores such as peak postoperative bilirubin > 7 mg/dl and 50/50 Criteria. We used the Brisbane classification to define surgical nomenclature. Data related to the administration of blood components, performance of neoadjuvant chemotherapy, as well as the type of chemotherapy offered, hematimetric values, type of surgical resection, resected segments, underlying pathology, associated comorbidities, associated resection of the biliary and vascular ducts and other possible factors were also evaluated in order to identify causal factors that may influence the outcome found. **RESULTS:** A total of 1,022 medical records of patients who underwent hepatectomies at the A.C.Camargo Cancer Center were retrospectively evaluated. After considering the inclusion factor of major hepatectomies, we obtained a total of 440 patients. During oncological follow-up, the median in months was 41 months. The influence of the factors on the outcome of mortality and morbidity were studied by crossing with the Clavien-Dindo score. Blood transfusion showed a statistical influence on the worsening of morbidity in both

univariate and multivariate analysis, also showing statistical significance for the development of liver failure. As for mortality, we found that hepatectomies associated with resections of other organs showed an influence in the univariate and multivariate analyses.

CONCLUSION: Morbidity and mortality data from the studied series were documented. Blood transfusion influenced the increase in postoperative morbidity as well as the development of liver failure in the context of major hepatectomy. Resections extended to other organs were related to higher mortality.

Keywords: Hepatectomies. Morbidity and mortality. Liver neoplasia.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Lobectomia direita.....	20
Figura 2	Lobectomia esquerda.....	20
Figura 3	Trissectorectomia Direita.....	21
Figura 4	Trissectorectomia esquerda.....	21
Figura 5	Hepatectomia Central.....	21

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Perfil epidemiológico	24
Tabela 2	Dados Pré-Operatórios	25
Tabela 3	Dados Cirúrgicos	26
Tabela 4	Complicações Cirúrgicas	28
Tabela 5	Complicações Clínicas e dados pós-operatórios	29
Tabela 6	Anatomopatológico.....	30
Tabela 7	Análise da correlação entre a classificação de complicações de Clavien-Dindo e as variáveis do estudo	31
Tabela 8	Análise de Mortalidade em 90 dias <i>versus</i> variáveis do estudo	32
Tabela 9	Análise univariada e multivariada de Insuficiência Hepática <i>versus</i> variáveis do estudo	33

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ASA	<i>American Society of Anesthesiologists</i>
BCLC	Classificação de Barcelona
CA 19-9	Antígeno Carboidrato
CAE	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
CCR	Câncer colorretal;
CEA	Antígeno Carcinoembrionário
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
FO	Ferida operatória
HCC	Carcinoma Hepatocelular;
HNF	Hiperplasia Nodular Focal
IC	Intervalo de confiança
IIQ	Intervalo Interquartil
IMC	Índice de Massa Corporal
INR	<i>International Normalized Ratio</i>
IRA	Insuficiência renal aguda
MELD	<i>Model for End-Stage Liver Disease</i>
N	Número de participantes
OR	<i>Odds Ratio</i>
PO	Pós-operatório
QT	Quimioterapia
R0	Margem negativa
R1	Margem positiva microscópica;
R2	Margem positiva macroscópica.
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
TNE	Tumores neuroendócrinos;
TPPA	Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada
TVP	Trombose venosa profunda
UTI	Unidade de Terapia Intensiva

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
2	JUSTIFICATIVA.....	16
3	OBJETIVO	17
3.1	Objetivo Primário.....	17
3.2	Objetivos Secundários.....	17
4	MATERIAIS E MÉTODO.....	18
4.1	Tipo de Estudo	18
4.2	Critérios de Inclusão	18
4.3	Critérios de Exclusão	18
4.4	Variáveis do estudo	18
4.5	Análise Estatística	19
4.6	Definições Anatômicas, Nomenclaturas e Critérios de Morbidade.....	20
5	RESULTADOS.....	23
6	DISCUSSÃO.....	34
7	CONCLUSÃO	42
8	REFERÊNCIAS	43
ANEXOS		
Anexo A: Parecer de aprovação do CEP.....		50
Anexo B: Publicação no <i>Journal of Surgical Oncology</i>		56

1 INTRODUÇÃO

Ainda que fundamental para o tratamento adequado, alguns procedimentos cirúrgicos podem vir acompanhados de elevado risco para o paciente, tais como as hepatectomias maiores, que correspondem à ressecção de três ou mais segmentos hepáticos¹. A adequada compreensão anatômica hepática é a base fundamental para uma adequada performance cirúrgica com a segurança necessária, e trabalhos históricos² promoveram o adequado entendimento dos segmentos, setores e lobos hepáticos que construíram a base para um entendimento cada vez mais apurado sobre o tema.

A insuficiência hepática gira em torno de 8-12% na literatura, e fatores causais amplamente associados ao desenvolvimento da insuficiência hepática são extensão da ressecção hepática e doença hepática pré-existente³. Numa análise de Hong Kong, a morbidade geral foi de 55.5%, e o clampeamento do pedículo portal, ou manobra de *Pringle*, foi associado à maior influência de morbidade $p < 0.023$, assim como transfusão sanguínea $p < 0.001$ ³. Em uma outra análise francesa com 522 pacientes, 21.6% dos pacientes foram enquadrados em algum critério de morbidade, e os fatores independentes foram hepatectomias maiores e transfusão sanguínea. Já os fatores associados à maior morbidade foram idade, doença multifocal, linfonodo comprometido e margem R0 (margem negativa)⁴. Diversos trabalhos apontam o volume do remanescente hepático como um dos principais preditores independentes de prognóstico na cirurgia hepática, outros consideram a análise do remanescente inconsistente e imprecisa³. Dentre as causas de mortalidade pós-hepatectomias, uma das mais importantes é a insuficiência hepática. Existem várias definições de falência hepática pós-operatória, e todas elas envolvem disfunção da capacidade de depuração, síntese e excreção hepática. Avaliando a aplicabilidade dos critérios de falência hepática pós-operatória em nossa análise retrospectiva, poderemos definir se há algum dos critérios que tenha definido, de maneira mais precisa, o risco de desfecho desfavorável em pacientes que obtiveram índice para atingir os respectivos critérios de falência hepática⁵

Pessoas submetidas a hepatectomias maiores, como já demonstrado pela literatura, estão sob maior risco de morbidade e mortalidade pós-operatória, se comparados a pessoas submetidas a hepatectomias menores⁶. Torna-se fundamental, portanto, avaliar dados que possam agregar ou reduzir riscos a tais pacientes, a fim de permitir o melhor preparo pré-operatório, de forma personalizada, cada perfil de pessoa e patologia, além de entender quais

medidas que apresentam melhor eficácia terapêutica. Ainda que o alvo de estudos se estenda ao redor do mundo, o tema ainda traz dados escassos e quase que exclusivamente restritos à Ásia, Europa e aos Estados Unidos⁷.

Com o alto volume de hepatectomias realizadas pelo grupo de cirurgia abdominal do A.C.Camargo Cancer Center, há a possibilidade de produzirmos dados referentes a um centro da América do Sul, evidenciando o perfil de sua população, além de identificar quais fatores e de que forma alteram o desfecho de um procedimento cirúrgico complexo, mas amplamente realizado. Utilizamos a classificação de Brisbane⁸ para definição anatômica de ressecção hepática e, motivados pelos dados da literatura que evidenciam a ressecção de três ou mais segmentos como fator prognóstico independente, buscamos encontrar variáveis que agregam risco ao desfecho clínico em termos de morbidade e mortalidade⁹.

A identificação e o entendimento de quais fatores que levam a um risco elevado dentre os pacientes que necessitam de uma hepatectomia maior devem ser aprofundados. A associação à ressecção de outro órgão adjacente acometido, o fator exercido pela embolização venosa prévia em pacientes com fígado remanescente e futuro inadequado¹⁰, além do impacto da quimioterapia pré-operatória em pessoas submetidas a hepatectomias maiores são temas de análise em estudos ao redor do mundo, mas que, ainda, geram muito mais perguntas do que respostas.

Do ponto de vista técnico, um dos fatores relevantes evidenciados em estudos clínicos é a ressecção de via biliar associada a hepatectomias maiores. A literatura evidencia maiores índices de falência hepática pós-hepatectomia, bem como menor taxa de regeneração hepática¹¹. Tal fator poderá ser adequadamente analisado com número de casos significativos em nossa população de estudo. Como já avaliado em estudo prévio deste departamento, foi demonstrada uma piora na morbidade em pacientes submetidos a hepatectomias associadas à ressecção vascular e à ressecção de via biliar¹². Espera-se, com esta análise, poder aprofundar essa influência no contexto de hepatectomias maiores. Evidências, na literatura, correlacionam aumento de morbidade em relação a tais fatores¹³.

Diversos fatores clínicos foram sugeridos como preditores de desfecho. Na literatura, encontramos evidências de que albumina sérica pré-operatória poderia ser um fator preditor de infecção abdominal durante o pós-operatório de pacientes submetidos a hepatectomias maiores, bem como o tempo cirúrgico⁶.

O critério 50/50 avalia o risco de mortalidade a partir da dosagem dos níveis de bilirrubina e protrombina no terceiro e quinto dia de pós-operatório. No contexto de hepatectomia, esse critério já foi amplamente validado na literatura como ferramenta útil

na estimativa precoce de falência hepática e, por consequência, de mortalidade¹⁴. O critério 50/50 é positivo, se os níveis de bilirrubina atingirem > 50 microml/L e os de protrombina $< 50\%$ de atividade, no quinto dia de pós-operatório, em conjunto¹⁵.

Outro critério preditivo utilizado no contexto pós-operatório de hepatectomias é o pico de bilirrubina, já validado em diversos estudos, como na casuística britânica com mais de 956 hepatectomias consecutivas¹⁶. O critério é positivo, se os níveis de bilirrubina total forem iguais ou maiores que $120 \mu\text{mol/L}$ ou 7.0 mg/dl , no curso pós-operatório.

Alguns autores já buscaram correlacionar o desfecho clínico após hepatectomias maiores com condutas clínicas, como, por exemplo, transfusão sanguínea, ainda que com um número de casos reduzidos¹⁷, mostrando impacto negativo para pacientes que receberam transfusão de hemocomponentes. Com um número de pacientes significativamente maior, teremos a oportunidade de replicar essa avaliação na nossa população, a fim de melhorar os cuidados oferecidos.

Como forma de delinear a diferença de características populacionais, encontramos, na literatura, dados robustos que apontam para aumento de morbidade em pacientes com síndrome metabólica submetidos a hepatectomias maiores. Um estudo nos Estados Unidos evidenciou que, em pacientes com síndrome metabólica e fígado esteatótico, houve aumento de tromboembolismo, infecção e parada cardíaca, elevando os índices de morbidade e mortalidade, se comparados aos pacientes sem tais morbidades¹⁸. A população brasileira, no entanto, apresenta uma prevalência menor de síndrome metabólica e esteatose hepática associada em relação à população dos Estados Unidos, sendo interessante o estudo da correlação do impacto desse fator de risco na nossa população.

Importante fator, que não pode ser desconsiderado, diz respeito aos múltiplos tipos de neoplasias avaliados neste estudo. O objetivo desta análise é justamente avaliar os dados pós-operatórios de hepatectomias maiores nos diferentes cenários oncológicos, e não necessariamente desenvolver uma comparação entre os tipos histológicos. Sabemos da heterogeneidade de tumores que podem acometer o fígado e serem tratados com cirurgias, desde lesões benignas, como adenomas e hemangiomas, passando por tumores secundários oriundos do cólon e reto¹⁹, neuroendócrinos e sítios menos comumente tratados com hepatectomias, como metástases de neoplasias da mama²⁰, até por tumores primários, como hepatocarcinoma²¹ e colangiocarcinoma²², todos com desfechos distintos no que diz respeito à sobrevida, principalmente. Diante de tais fatos, o foco desta análise será na avaliação de morbidade pós-operatória e mortalidade pós-operatória, em 90 dias.

Com a crescente utilização de drogas-alvo e imunoterapia, no tratamento sistêmico

de patologias hepáticas primárias, como hepatocarcinoma e, secundárias, como metástase colorretal, torna-se relevante avaliar o tipo de impacto desse tratamento em pacientes submetidos a hepatectomias maiores. Algumas dessas terapias sistêmicas, como o Bevacizumab, são sabidamente deletérias em contexto pós-operatório, em pacientes com fatores de risco previamente definidos, caso não seja respeitado o intervalo ideal entre cirurgia e utilização do medicamento²³.

As técnicas de embolização pré-operatória levaram a uma redução da “*small for size syndrome*”, que consiste num fígado remanescente com massa reduzida, sendo incapaz de manter as funções hepáticas básicas, cursando com ascite severa, hipertensão portal, coagulopatia e colestase, acarretando um índice de mortalidade por sepse de 50%²⁴. Alguns estudos evoluíram no conceito da síndrome, apontando para importância da pressão do fluxo portal após ressecções maiores, como parte primordial da patologia, levando à lesão endotelial dos sinusoidais hepáticos e posterior hemorragia²⁵.

Diante do impacto significativo das hepatectomias maiores, em relação à morbidade e mortalidade pós-operatória, torna-se essencial aprofundar a análise de fatores prognósticos e estratégias que possam mitigar riscos e otimizar os desfechos clínicos. O alto volume de cirurgias realizadas pelo A.C. Camargo Cancer Center proporciona uma oportunidade única para gerar dados robustos sobre a realidade da América do Sul, contribuindo para o aprimoramento da literatura mundial sobre o tema. A correlação entre fatores técnicos, clínicos e perioperatórios permitirá não apenas uma melhor compreensão dos elementos que influenciam os resultados dessas cirurgias, mas também o desenvolvimento de abordagens terapêuticas mais seguras e personalizadas. O propósito final é oferecer um atendimento cirúrgico cada vez mais eficiente, baseado em evidências, garantindo melhores prognósticos para pacientes submetidos a hepatectomias maiores, no cenário oncológico.

2 JUSTIFICATIVA

Apesar de existirem dados a respeito de fatores de risco para o desfecho clínico em termos de morbidade e mortalidade em pessoas submetidas a hepatectomias maiores, em nível mundial, ainda assim tais dados são escassos e, em sua maioria, dizem respeito à população dos Estados Unidos ou oriental, sobretudo japonesa¹⁸. Quando restringimos essa análise à América do Sul, podemos perceber que tais dados são quase inexistentes, podendo identificar diferenças esperadas na análise da população brasileira com relação a questões socio-econômicas, comorbidades como por exemplo esteatose hepática menor em relação a população dos Estados Unidos e esteatose hepática.

Diante disso, torna-se fundamental avaliar o perfil dos pacientes submetidos a esse tipo de procedimento em uma instituição com expertise e volume cirúrgico significativo, garantindo uma produção científica com impacto relevante. A literatura já demonstrou que modelos de avaliação específicos, desenvolvidos em instituições de alto volume, apresentam maior precisão na predição de risco para hepatectomias maiores, superando as ferramentas genéricas aplicadas universalmente²⁶. Esse conhecimento reforça a necessidade de analisar os dados da nossa população em um centro de referência, permitindo não apenas a melhoria contínua do cuidado cirúrgico, mas também a contribuição para o avanço global da ciência, na área da oncologia hepática.

3 OBJETIVO

3.1 Objetivo Primário

Documentar e analisar os dados de mortalidade e morbidade pós-operatória em pacientes submetidos a hepatectomias maiores, em um centro de referência brasileiro, correlacionando-os com possíveis fatores causais dos desfechos observados.

3.2 Objetivos Secundários

Avaliar dados demográficos e perfil epidemiológico de pacientes submetidos a hepatectomias maiores (realizadas entre 2001 e 2021). Analisar dados de pacientes com desenvolvimento de insuficiência hepática, no contexto pós-operatório de hepatectomias maiores, e variáveis que afetaram os possíveis desfechos

4 MATERIAIS E MÉTODO

4.1 Tipo de Estudo

Estudo de coorte retrospectivo, de pacientes tratados pelo Departamento de Cirurgia Abdominal do A.C.Camargo Cancer Center, entre o período de 2001 e 2021, submetidos a hepatectomias maiores. Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do A.C.Camargo Cancer Center, com o número CAE 57039122.5.0000.5432. (Anexo A).

4.2 Critérios de Inclusão

Pessoas submetidas a hepatectomias maiores, anatômicas, entre os períodos de janeiro de 2001 a dezembro de 2021, pela equipe do Núcleo de Cirurgia abdominal do A.C.Camargo Cancer Center.

4.3 Critérios de Exclusão

- Ausência de dados;
- Pessoas submetidas à cirurgia de 3 ou mais segmentos que não seja de ressecções anatômicas do mesmo.

4.4 Variáveis do estudo

- Histórico Pessoal: Idade, Sexo, Índice de Massa Corporal (IMC), Comorbidades (Charlson);
- Exames Laboratoriais: Bilirrubina (dosagem pré-operatória, pós-operatório (PO) 1, PO 3 e PO 5, Dosagem do maior índice no PO), Albumina, Creatinina, Sódio, Potássio, *International Normalized Ratio*-INR, Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada-TTPA, Antígeno Carcinoembrionário-CEA, Antígeno Carboidrato-CA 19-9, Hemoglobina, Leucograma, Plaquetas, primeira dosagem de lactato ao término da cirurgia e dosagem de lactato do primeiro dia de pós-operatório;
- Condição clínica: *American Society of Anesthesiologists*-ASA, Cirrose, Quimioterapia prévia, Embolização prévia, *Model for End-Stage Liver Disease*-MELD;
- Para pessoas com hepatocarcinoma: Alfafetoproteína, *Child Pugh*, Presença de hipertensão portal, Classificação de Barcelona-BCLC;

- Exames de imagem/estadiamento: Número de nódulos, Lesão bilateral/unilateral, Lesão extra-hepática;
- Tipo Histológico: Colangiocarcinoma, Hepatocarcinoma, Metástase colorretal, Adenoma, Hiperplasia Nodular Focal (HNF), Metástase tumor neuroendócrino;
- Para pessoas com metástase colorretal: Quimioterapia pré-operatória, Número de ciclos, Esquema de quimioterapia: FOLFIRI, FOLFOX, Imunoterapia: Cetuximab, Panitumumab, Bevacizumab, Presença de esteatohepatite, Presença de obstrução sinusoidal;
- Cirurgia: Ressecção vascular associada, Ressecção de via biliar extra-hepática, Ressecção de outros órgãos associados, Linfadenectomia, Tempo cirúrgico, Tempo anestésico, Administração de hemocomponentes no intraoperatório, Número de segmentos ressecados, Tipo de hepatectomia, *Pringle*, Transfusão sanguínea, Terapia ablativa associada e número de ablações (Radiofrequência x microondas), Exclusão total hepática, Drogas vasoativas durante intraoperatório;
- Aspectos pós-operatórios: Tempo de Unidade de Terapia Intensiva-UTI, Fístula, Dreno, Clavien-Dindo;
- Seguimento: Data da última avaliação, *Status* atual.

4.5 Análise Estatística

Os dados obtidos foram armazenados em um banco de dados, a que somente os pesquisadores têm acesso, no programa RedCap, e as análises estatísticas foram realizadas através do programa SPSS versão 20.0. Na análise descritiva, as variáveis foram apresentadas por meio de frequências absoluta e relativa (variáveis qualitativas) ou por meio das principais medidas de tendência central e dispersão (variáveis quantitativas), como média (e desvio padrão), ou mediana (e intervalo interquartil). Para estudo das variáveis qualitativas, utilizamos tabelas 2x2, com avaliações das comparações, sendo realizadas através do teste de qui-quadrado de Pearson ou teste exato de Fisher, quando indicado. O nível de significância adotado foi de 5%. Para análise multivariada, foi realizada regressão logística binária, sendo incluídas no modelo de regressão múltipla; como variáveis preditoras, aquelas com p significativo, na análise univariada. Foi calculado o *odds ratio* (OR) de todas as variáveis com seus respectivos intervalos de confiança (IC) de 95%.

Os pesquisadores se comprometeram a preservar a privacidade dos participantes da pesquisa cujos dados foram coletados. As informações coletadas foram utilizadas única e exclusivamente para esta pesquisa, sendo divulgadas de forma anônima, sem iniciais ou

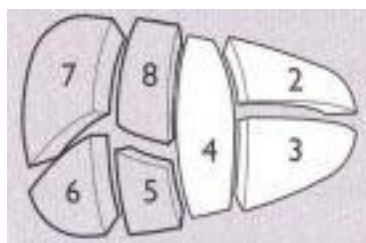
quaisquer outras informações que possam identificar o participante da pesquisa.

4.6 Definições Anatômicas, Nomenclaturas e Critérios de Morbidade

A literatura é heterogênea em considerar hepatectomias maiores, como ressecção de 3 ou mais segmentos¹⁻²⁷, ou 4 ou mais segmentos²⁸. Em geral, todas as referências consideram que tais ressecções devem ser realizadas de maneira anatômica. Em nossa análise, consideramos, como critério de inclusão, todos os pacientes submetidos a ressecções anatômicas de 3 ou mais segmentos. Casos que foram submetidos a enucleações apenas, ou a modalidades combinadas com ablações por radiofrequência, mas não tiveram, ao menos, 3 segmentos ressecados de maneira anatômica, não foram incluídos por não respeitarem os critérios definidos.

Para adequada definição técnica de cada uma das cirurgias realizadas, utilizamos a classificação de Brisbane 2000²⁹, que padronizou, em todo o mundo, as descrições de hepatectomias, sendo as de principal interesse para essa avaliação, por envolverem a ressecção de 3 ou mais segmentos:

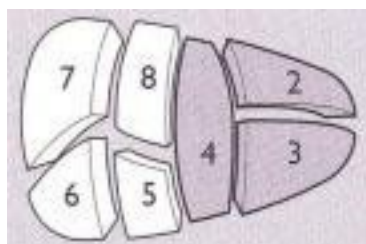
- Lobectomia direita: Ressecção dos segmentos V, VI, VII e VII +/- I (Figura 1).



Fonte: Strasberg⁸.

Figura 1 - Lobectomia direita

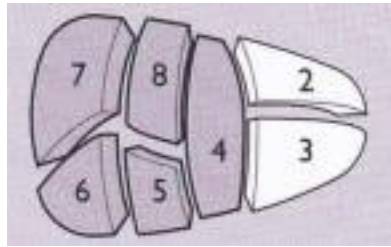
- Lobectomia esquerda: Ressecção dos segmentos II, III, IV +/- I (Figura 2)



Fonte: Strasberg⁸.

Figura 2 - Lobectomia esquerda.

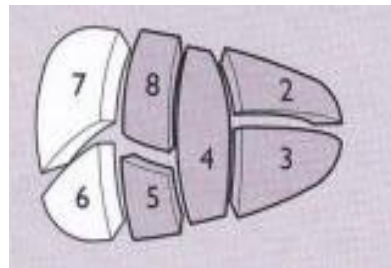
- Trissectorectomia Direita: Ressecção dos segmentos IV, V, VI, VII, VIII +/-I (Figura 3)



Fonte: Strasberg ⁸.

Figura 3 - Trissectorectomia Direita.

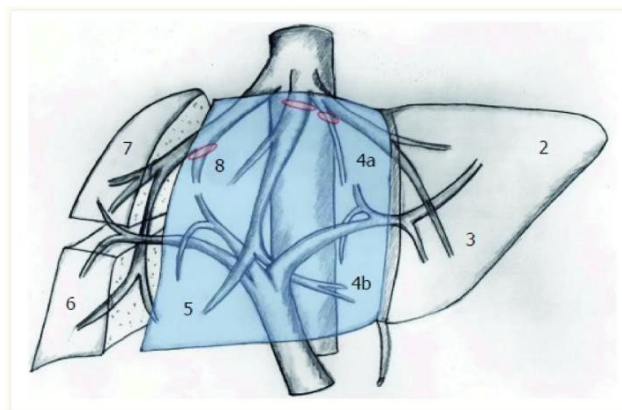
- Trissectorectomia Esquerda: Ressecção dos segmentos II, III, IV, V, VIII +/-I (Figura 4)



Fonte: Strasberg ⁸.

Figura 4 - Trissectorectomia Esquerda.

Para descrição da hepatectomia central, muitos são os trabalhos que buscam uniformizar tal classificação. A mais aceita atualmente e mais encontrada é esta, que envolve a ressecção do segmento IV, V e VIII (Figura 5), e utilizada nesta revisão sistemática³⁰.



Fonte: Lee ³⁰.

Figura 5 - Hepatectomia Central.

Para avaliação de insuficiência hepática, serão utilizados os seguintes métodos:

- 5 Critério 50/50, que avalia o valor da bilirrubina e tempo de protrombina no quinto dia de pós-operatório;
- 6 Pico de Bilirrubina $> 7\text{mg/dl}$ ¹⁶.

Para avaliação de morbimortalidade, utilizaremos os seguintes critérios:

- 7 Mortalidade Pós-Operatória, definida como mortalidade, em até 90 dias das cirurgias.
- 8 O escore de Clavien-Dindo também será utilizado para avaliação de morbimortalidade. Quando pensamos no ponto central deste trabalho, avaliamos a morbimortalidade desses 440 pacientes, estratificando a classificação de complicações cirúrgicas Clavien-Dindo em ≤ 2 e ≥ 3 e comparamos com nossas variáveis. Todas as variáveis selecionadas que se apresentaram como um fator de risco para complicação foram descritas nesta análise.

5 RESULTADOS

Há um artigo publicado no *Journal of Surgical Oncology*, dentro da área pesquisada no mestrado, intitulado: "*Influence of biliary and vascular resection types on morbidity in hepatectomies with vascular involvement*", identificação JSO27718 (Anexo B).

No período analisado, foram observados 1022 pacientes submetidos a hepatectomias. Após selecionarmos o critério de inclusão com as hepatectomias maiores, finalizamos com 440 pacientes. O sexo dos pacientes operados foi bem equiparado com 53.6% de homens e 46.4% de mulheres, sendo que a mediana de idade foi de 58 anos. Quanto ao ano de cirurgia, tivemos cirurgia em todos os anos selecionados até agora (2001 a 2021), sendo que, no ano de 2011, tivemos o maior número de hepatectomias maiores (47) com 10.4%. A mediana do IMC foi de 26kg/m² (Tabela 1).

A comorbidade mais prevalente foi tabagismo (19.6%), seguido de diabetes (15.3%) e esteatose (12.8%), evidenciando fatores causais já conhecidos na literatura como neoplasias hepáticas primárias e secundárias.

Tabela 1 - Perfil Epidemiológico.

Variáveis	N	%
Sexo (N: 440)		
Masculino	236	53,6
Feminino	204	46,4
Idade mediana (IIQ) (N: 440)	58 anos (20-86)	
Comorbidades*		
Etilismo	37	8,4
Tabagismo	86	19,6
Hepatite B	3	0,7
Hepatite C	3	0,7
Diabetes	67	15,3
Hipertensão Portal	2	0,5
Esteatose	56	12,8
Ano da Cirurgia (N: 440)		
2000 a 2010	123	28,0
2011 a 2021	317	72,0
IMC mediana (IIQ) (N: 436)	26 (15,9-42,4)	

Legenda: IIQ – intervalo interquartil, IMC - Índice de Massa Corporal

Obs: Nem todos os itens têm os dados do nosso banco total de 440 pacientes, devido a perdas de prontuários e trocas de sistema da instituição.

Obs*: Comorbidades, há a porcentagem apenas dos casos positivos para cada tipo, podendo o mesmo paciente ter apresentado mais de uma comorbidade.

Fonte: Autoria própria.

Quanto ao tratamento pré cirúrgico, podemos observar que 29.6% dos pacientes fizeram quimioterapia neoadjuvante, e 61.5% fizeram uso de anticorpo monoclonal. A embolização portal foi necessária em 15.8% dos casos. Tivemos uma proporção mais significativa de pacientes com múltiplas lesões (70.3%), independentemente do tipo histológico, se comparados com os pacientes que tiveram lesão única (29.7%). Avaliando apenas o diâmetro do maior nódulo, avaliado por paciente, houve uma prevalência de casos com lesões < 5cm (63.9%) em relação a pacientes com lesão > 5 cm (36.1%) (Tabela 2).

Pacientes que receberam algum tipo de quimioterapia (QT) neoadjuvante correspondem a 29.6% dos casos, ou, em número absoluto, 130 pacientes, variando entre diferentes protocolos de terapia sistêmica, de acordo com a patologia em tratamento - (Tabela 2).

Tabela 2 - Dados Pré-Operatórios.

Variáveis	N	%
Distribuição de nódulos por imagem (N: 434)		
Unilateral	229	52,8
Bilateral	205	47,2
Número de nódulos na imagem (N: 431)		
Único	128	29,7
Múltiplos	303	70,3
Número de nódulos mediano (IIQ) (N: 431)		3 (1-12)
Diâmetro dos nódulos (N: 399)		
<5 cm	255	63,9
>5 cm	144	36,1
Diâmetro dos nódulos medianos (IIQ) (N: 440)		4 cm (7-30)
Embolização Portal pré-operatória (N: 348)		
Sim	55	15,8
Não	293	84,2
QT neoadjuvante (N: 439)		
Sim	130	29,6
Não	309	70,4

Legenda: IIQ – intervalo interquartil; QT - quimioterapia.

Obs: Nem todos os itens têm os dados do nosso banco total de 440 pacientes, devido a perdas de prontuários e trocas de sistema da instituição.

Fonte: Autoria própria.

Nesses 21 anos de coleta, tivemos a maioria das cirurgias realizadas pela técnica aberta (94.8%). As complicações cirúrgicas ocorreram em 142 (32.3%) casos. Apenas uma pequena percentagem dos pacientes foi submetida à ressecção vascular associada (2.0%), para pacientes submetidos a hepatectomias maiores associadas a ressecções de via biliar, também, encontramos uma percentagem ligeiramente maior (3.9%) (Tabela 3).

A maior parte dos pacientes recebeu posicionamento de dreno sentinela no intraoperatório (87.0%). A ressecção ampliada a outros órgãos foi realizada em 22 pacientes (5.0%). Com relação à ablação associada à ressecção, como técnica para atingir o tratamento de todas as lesões, a radiofrequência foi realizada em 44 pacientes (10.0%) e alcoolização, em 16 pacientes (3.6%) (Tabela 3).

Hepatectomia em dois tempos foi realizada como tática para tratamento em 40 pacientes (9.1%). Lobectomia foi realizada em 222 pacientes, desses a maioria recebeu

lobectomia padrão, direita (59.5%) ou esquerda (30.5%), em relação às lobectomias estendidas. Trissectorectomia é uma cirurgia que envolve ao menos 6 segmentos, podendo ou não incluir também o segmento I. Essa modalidade cirúrgica foi realizada em 37 pacientes (8.4%), e neles a trissectorectomia direita foi a cirurgia mais prevalente (73.0%). Hepatectomia central foi realizada em 88 pacientes (20.0%) (Tabela 3).

Tabela 3 - Dados Cirúrgicos.

continua

Variáveis	N	%
ASA (N: 436)		
I	27	6,2
II	332	76,1
III	76	17,4
IV	1	0,2
Técnica Cirúrgica (N: 440)		
Aberta	417	94,8
Laparoscópica	23	5,2
Tempo Cirúrgico - mediana (IIQ) (N: 393)	360 min (120-1.140)	
Tempo Anestésico - mediana (IIQ) (N: 218)	477,5 min (180-1.200)	
Ressecção Vascular (N: 440)		
Sim	9	2,0
Não	431	98,0
Ressecção Via Biliar (N: 440)		
Sim	17	3,9
Não	423	96,1
Enucleação (N: 440)		
Sim	186	42,3
Não	254	57,7
Drenagem (N: 440)		
Sim	383	87,0
Não	57	13,0
Ressecção Ampliada (N: 440)		
Sim	22	5,0
Não	418	95,0
Ablação Associada à Hepatectomia (439)		
Não	379	86,4
Radiofrequência	44	10,0
Alcoolização	16	3,6
Hepatectomia em 2 tempos (N: 440)		
Sim	40	9,1
Não	400	90,9
Lobectomy (N: 440)		
Sim	227	51,6
Não	213	48,4

Tabela 3 - Dados Cirúrgicos.

		Continuação
Variáveis	N	%
Tipo de Lobectomia (N: 222)		
Direita	132	59,5
Direita Estendida	15	6,8
Esquerda	68	30,5
Esquerda Estendida	7	3,2
Trissectorectomia (N: 440)		
Sim	37	8,4
Não	403	91,6
Trissectorectomia – Qual (N: 37)		
Direita	27	73,0
Esquerda	10	27,0
Hepatectomia Central (N: 440)		
Sim	88	20,0
Não	352	80,0
Manobra de Pringle (N: 439)		
Sim	184	41,9
Não	255	58,1
Transfusão (N: 435)		
Sim	295	67,8
Não	140	32,2

Legenda: ASA – Classificação de risco cirúrgico da *American Society of Anesthesiologists*, IIQ – intervalo interquartil.

Obs.: Nem todos os itens têm os dados do nosso banco total de 440 pacientes, devido a perdas de prontuários e trocas de sistema da instituição.

Fonte: Autoria própria.

A maioria dos pacientes não experimentou qualquer tipo de complicação cirúrgica 297 (67.7%), e complicações cirúrgicas ocorreram em 142 (32.3%) casos, sendo a principal a coleção abdominal em 68 casos (15.5%), e o principal tratamento para essa complicação foi a punção percutânea (50.0%). Pela classificação de Clavien-Dindo, que estratifica níveis de comorbidades, a maior incidência foi II com 22.0% dos pacientes, seguido por I com 12.0%, mostrando que entre os pacientes que sofreram algum tipo de complicação, clínica ou cirúrgica, a maior parte esteve em níveis mais brandos, no que diz respeito ao impacto no desfecho pós- operatório (Tabela 4).

Tabela 4 - Complicações Cirúrgicas.

Variáveis	N	%
Complicações Cirúrgicas (N:439)		
Sim	142	32,3
Não	297	67,7
Complicações Cirúrgicas – Quais*		
Sangramento	14	3,2
Coleção Abdominal	68	15,5
Fístula Biliar	40	9,1
Trombose	5	1,1
Complicação Ferida Operatória	58	13,2
Tratamento Coleção Abdominal (N: 68)		
Acompanhamento	21	30,9
Punção Percutânea	34	50,0
Cirurgia	13	19,1
Reoperação (N: 260)		
Sim	15	5,8
Não	245	94,2

Obs: Nem todos os itens têm os dados do nosso banco total de 440 pacientes, devido a perdas de prontuários e trocas de sistema da instituição.

Obs*: Complicações Cirúrgicas – Quais- apresenta a porcentagem apenas dos casos positivos para cada tipo, podendo o mesmo paciente ter apresentado mais de uma complicação.

Fonte: Autoria própria.

Já as complicações clínicas ocorreram em 54.1%, com mediana de internação de 7 dias. A insuficiência hepática é uma das complicações mais temidas no contexto pós-operatório de hepatectomias maiores, por estar associada a um impacto significativo no desfecho pós-operatório e ocorreu em 8.9% dos casos. Já a recidiva ocorreu em 301 (68.7%) pacientes (Tabela 5).

Tabela 5 - Complicações Clínicas e dados pós-operatórios.

Variáveis	N	%
Complicações Clínicas (N: 440)		
Sim	202	54,1
Não	238	45,9
Complicações Clínicas – Quais*		
Encefalopatia	37	8,4
Insuficiência Hepática	39	8,9
Pico de Bilirrubina – mediana (IIQ)	1,28 mg/dL (0,27-36,3)	
Tempo de Internação – mediana (IIQ)	7 (0-136)	
Reinternação - Motivos*		
Infecção/Deiscência FO	6	18,8
Coleção	10	31,4
Sepse	1	3,1
Complicação Cardiológica	1	3,1
Suboclusão intestinal	1	3,1
Hemorragia digestiva	1	3,1
Fístula	1	3,1
Evisceração	1	3,1
Queda do Estado Geral	2	6,3
Dor abdominal	2	6,3
Insuficiência hepática	1	3,1
Estenose de via biliar	1	3,1
Coleção + Íleo Paralítico	1	3,1
Suboclusão intestinal + Eventração	1	3,1
Coleção + Evisceração	1	3,1
Infecção/Deiscência FO + Coleção + Sepse + IRA	1	3,1
Recidiva (N: 438)		
Sim	301	68,7
Não	137	31,3
Clavien-Dindo (N: 440)		
Sem Complicação	190	43,2
I	53	12,0
II	97	22,0
III	39	8,9
IV	39	8,9
V	22	5,0

Legenda: IIQ – intervalo interquartil, FO – Ferida operatória, IRA – Insuficiência renal aguda

Obs: Nem todos os itens têm os dados do nosso banco total de 440 pacientes, devido a perdas de prontuários e trocas de sistema da instituição.

Obs*: Complicações Clínicas – Quais, os Critérios de Insuficiência Hepática e Reinternação – Motivos- apresenta a percentagem apenas dos casos positivos para cada tipo, podendo o mesmo paciente ter apresentado mais de uma complicação.

Fonte: Autoria própria.

O anatomopatológico nos mostra que a maioria das hepatectomias ocorreram por metástases de câncer colorretal (79.3%). As margens cirúrgicas R0 foram obtidas em 89.5% dos casos (Tabela 6).

Tabela 6 - Anatomopatológico.

Variáveis	N	%
Anatomopatológico (N: 440)		
HCC	29	6,6
Colangiocarcinoma e Neoplasia de Vesícula	18	4,1
Metástase de CCR	349	79,3
Metástase TNE	7	1,6
Outras metástases	12	2,7
Adenoma	5	1,1
Outros	20	4,5
Margens (N: 440)		
Negativa R1	394	89,5
R2	45	10,2
	1	0,3

Legenda: HCC - Carcinoma Hepatocelular; CCR – câncer colorretal; TNE – tumores neuroendócrinos; R1 - margem positiva microscópica; R2 - margem positiva macroscópica.

Fonte: Autoria própria.

A análise de morbimortalidade foi realizada em uma coorte com 440 pacientes submetidos a hepatectomias maiores. Para avaliação da morbidade, as complicações cirúrgicas foram classificadas segundo o sistema Clavien-Dindo, sendo estratificadas em ≤ 2 e ≥ 3 . As variáveis selecionadas foram analisadas quanto ao seu impacto na ocorrência de complicações. Variáveis que não apresentaram associação estatisticamente significativa foram excluídas da análise, como lobectomia ($p=0.31$) e hepatectomia central ($p=0.25$). A variável que demonstrou associação significativa com morbidade foi identificada tanto na análise univariada (OR 3.28; IC 95%: 2.05-5.23; $p<0.001$) quanto na análise multivariada (OR 2.82;

IC 95%: 1.67-4.77; $p<0.001$), evidenciando um impacto relevante para pior morbidade no contexto das hepatectomias maiores (Tabela 7)

Tabela 7 - Análise da correlação entre a classificação de complicações de Clavien-Dindo e as variáveis do estudo.

Variáveis	Análise univariada OR (95%IC)	p valor	Análise multivariada OR (95%IC)	p valor
Comorbidades				
Tabagismo	1,78 (1,05-3,01)	0,02	-	-
Cirurgia				
Ressecção Via biliar	5,28 (1,95-14,27)	<0,001	-	-
Enucleação	0,56 (0,35-0,91)	0,01	-	-
Diâmetro do nódulo >5cm	2,06 (1,28-3,32)	<0,001	-	-
Drenagem	3,43 (1,33-8,84)	<0,001	-	-
Ressecção Ampliada	3,69 (1,55-8,80)	<0,001	-	-
Trissectorectomia	2,89 (1,44-5,78)	<0,001	-	-
Transfusão	3,28 (2,05-5,23)	<0,001	2,82 (1,67-4,77)	<0,001

OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confiança; $p < 0,05$

Fonte: Autoria própria.

Já para a mortalidade, estratificamos em óbito em até 90 dias para comparação com as demais variáveis. Todas as variáveis selecionadas apresentaram fator preditor para o óbito precoce dos pacientes em até 90 dias. Os resultados que não apresentaram um valor significativo de p não foram inclusos, como lobectomia ($p < 0,67$) e hepatectomia central ($p < 0,84$). A variável ressecção ampliada apresentou correlação com mortalidade em 90 dias na análise univariada (OR 3.81; IC 95%: 1.19-12.20; $p = 0,01$) e multivariada (OR 7.61; IC 95%:

1.49-38.82; $p = 0,01$) (Tabela 8).

A variável idade foi estratificada, com corte na mediana deste artigo, sendo 58 anos, e a mesma apresentou correlação significativa com mortalidade em até 90 dias (O.R. 3,53; IC 95%: 1.46 - 8.54; $p < 0,001$) na análise univariada, contudo não confirmada na análise multivariada (Tabela 8).

Tabela 8 - Análise de Mortalidade em 90 dias *versus* variáveis do estudo.

Variáveis	Análise univariada OR (95%IC)	p valor	Análise multivariada OR (95%IC)	p valor
Idade	3,53 (1,46-8,54)	<0,001	-	-
Comorbidades				
Tabagismo	2,60 (1,14-5,90)	0,01	-	-
Etilismo	3,51 (1,32-9,34)	<0,001	-	-
Cirurgia				
Ressecção Via biliar	5,35 (1,61-17,71)	<0,001	-	-
Diâmetro do nódulo >5cm	2,63 (1,14-6,10)	0,01	-	-
Ressecção ampliada	3,81 (1,19-12,20)	0,01	7,61 (1,49-38,82)	0,01
Complicações				
Insuficiência Hepática	7,74 (3,25-18,45)	<0,001	-	-
Encefalopatia	6,82 (2,80-16,56)	<0,001	-	-
Coleção Abdominal	4,05 (1,72-9,50)	<0,001	-	-
Transfusão	3,67 (1,62-8,33)	<0,001		

OD: *odds ratio*; IC: intervalo de confiança; p<0,05

Fonte: Autoria própria.

Para avaliação quanto ao desenvolvimento de insuficiência hepática, encontramos valores significativos para a variável lobectomia na análise univariada (OR 2.26; IC 95%: 1.11- 4.58; p=0.02) e multivariada (OR 4.12; IC 95%: 1.22-13.89; p=0.02), também encontramos relevância para trissectomia na análise univariada (OR 3.97; IC 95%: 1,71- 9.19; p<0.001) e multivariada (OR 5.31; IC 95%: 1.14-24.75; p=0.03). Por fim, também há influência significativa na avaliação da variável transfusão sanguínea na univariada (OR 6.49; IC 95%: 3.12-13.48; p<0.001) e multivariada (OR 7.43; IC 95%: 3.04-18.16; p<0.001) (Tabela 9).

Tabela 9 - Análise univariada e multivariada de Insuficiência Hepática *versus* variáveis do estudo.

Variáveis	Análise univariada OR (95%IC)	p valor	Análise multivariada OR (95%IC)	p valor
Comorbidades				
Etilismo	3,28 (1,38-7,79)	<0,001	-	-
Esteatose	2,63 (1,20-5,76)	0,01	-	-
Embolização portal pré	3,99 (1,86-8,57)	<0,001	-	-
Cirurgia				
Diâmetro do nódulo >5cm	2,03 (1,03-4,01)	0,03	-	-
Hepatectomia em 2 tempos	2,96 (1,25-6,97)	0,01	-	-
Lobectomia	2,26 (1,11-4,58)	0,02	4,12 (1,22-13,89)	0,02
Trissectorectomia	3,97 (1,71-9,19)	<0,001	5,31 (1,14-24,75)	0,03
Margem	2,93 (1,29-6,65)	<0,001	-	-
Transfusão	6,49 (3,12-13,48)	<0,001	7,43 (3,04-18,16)	<0,001
TVP	23,42 (2,49-219,99)	<0,001	-	-

OD: *odds ratio*; IC: intervalo de confiança; TVP: trombose venosa profunda; $p < 0,05$

Fonte: Autoria própria.

6 DISCUSSÃO

Nossa pesquisa reflete a importância do estudo em um centro oncológico de referência no país. Ao longo de 21 anos, 1022 pacientes foram submetidos a hepatectomias, desses, em triagem, eliminando pacientes que não se encaixaram no critério de inclusão com hepatectomias maiores (ressecção de 3 ou mais segmentos hepáticos), obtivemos o número final de 440 pacientes. O gênero mais operado em nossa casuística foi o masculino com 53.6% dos casos, estando de acordo com a pesquisa apresentada por Takagi et al.¹¹. A média de idade foi de 58 anos, variando entre 20 e 86 anos. Chamou-nos a atenção as altas taxas de comorbidades, destacando o tabagismo (19.6%), seguido do diabetes (15.3%), esteatose (12.8%) e etilismo (8.4%) (Tabela 1).

Ao analisarmos separadamente os primeiros e os últimos 10 anos, notamos aumento significativo do número de cirurgias na última década (72%), de 2011 a 2021. Isso pode ter sido influenciado pela mudança de hábitos em relação aos cuidados com a saúde. Ultimamente temos notado maior disponibilidade de informações sobre cuidados com a saúde. Essa mudança se deve, principalmente, ao diagnóstico mais precoce, mais pessoas com convênios de saúde e acesso a exames de imagens com tecnologia de ponta, que nos mostra com maior acurácia e melhor definição os nódulos hepáticos. Há, ainda, o efeito da consolidação dos cuidados pré e pós-operatórios que melhoraram as taxas de sucesso dessas cirurgias, nos últimos anos³¹, bem como a evolução da experiência do Centro no período. A maioria das cirurgias foram realizadas pela técnica aberta (94,8%). Isso é explicado pelo intervalo temporal, abrangendo cirurgias desde 2001, somado à natureza desafiadora das hepatectomias maiores, em que a curva de aprendizado para adequada performance no procedimento é mais longa e desafiadora, iniciando, normalmente, por hepatectomias menores, que não foram incluídas em nossa casuística³²⁻³³. Quando avaliamos mais detalhadamente essa evolução do período por décadas, percebemos, também, uma diferença do tipo de cirurgias realizadas, com mais ressecções de via biliar na segunda década $p=0.03$, assim como mais ressecções ampliadas $p<0.001$, mais lobectomias $p<0.001$, mais trissectoretomias $p=0.03$ e mais hepatectomias centrais $p<0.001$.

Avaliando o contexto desafiador e de significativa morbidade encontrada no cenário que envolve as cirurgias maiores de fígado, apenas 142 pacientes (32.3%) apresentaram algum tipo de complicação cirúrgica, e, desses, a mais comum, na nossa casuística, foram as coleções abdominais (15.5%), em que metade dos casos (50.0%) foram tratados por punção

percutânea. Tais dados estão alinhados com a literatura ³⁴. Entre os pacientes identificados com coleções abdominais, há pacientes com bilioma, abscesso e coleções por líquido ascítico, em nossa análise. Quanto à mortalidade, essa variável mostra significância estatística na análise univariada (OR 4.5; IC 95%: 1.72-9.50; $p < 0.001$), contudo, sem confirmar tal impacto na análise multivariada (OR 2.61; IC 95%: 0.87-7.86; $p = 0,08$). A influência da coleção abdominal e sua relação com desenvolvimento de sepse abdominal e possíveis influências na piora do desfecho cirúrgico vêm sendo estudadas ao longo dos anos, como nesta histórica análise ³⁵, traduzindo a importância de uma abordagem assertiva, utilizando ferramentas minimamente invasivas, na tentativa de melhora dos desfechos clínicos e cirúrgicos.

Uma das grandes preocupações, neste contexto, é de fato a fístula biliar, que, em nossa casuística, corresponde a 40 casos (9.1%), alinhados com dados históricos, que foram de 8.0% no estudo citado³⁶, e sem influenciar em desfechos desfavoráveis de morbidade ($p < 0.06$) e mortalidade ($p < 0.22$). Por fim, cabe reforçar que a coleção abdominal foi a principal complicação cirúrgica e motivo de reinternação, em nosso estudo, para 31.4% dos pacientes, seguido da infecção em 18.8% deles (Tabela 4). A influência da albumina sérica pré-operatória como preditivo de infecção abdominal, durante o pós-operatório de pacientes submetidos a hepatectomias maiores, pode desempenhar um papel a fim de identificar pacientes sob maior risco de uma complicação tão prevalente.

As complicações relacionadas às feridas operatórias tiveram a segunda maior incidência (13.2%), alinhadas com dados da literatura, sendo 11.0% nessa análise de Shirata et al.³⁷ e 9.5% na análise retrospectiva multicêntrica³⁸. Essa ligeira tendência do nosso estudo pode refletir a prevalência de cirurgias abertas na nossa casuística, dado o contexto temporal da nossa análise. Como já demonstrado na literatura, a cirurgia minimamente invasiva apresenta menores índices de infecção de ferida operatória³⁹. Tais complicações foram manejadas de maneira conservadora e sem impacto significativo nos desfechos de morbidade e mortalidade. No que diz respeito à morbidade, utilizando a classificação de Clavien-Dindo, 190 pacientes (43.2%) não experimentaram qualquer tipo de complicação. Já entre os que foram alocados em algum grau de morbidade, a maior incidência foi o grau II com 22.0% dos pacientes, seguido do grau I com 12%, totalizando uma porcentagem de 77.2% dos pacientes que não experimentaram qualquer complicação mais significativa que receba uma classificação Clavien III ou mais, o que traduz um contexto de segurança em um cenário de cirurgia complexo e em paciente com doenças desafiadoras (Tabela 2).

Quanto às complicações clínicas, podemos observar a insuficiência hepática (8.9%)

como principal. Segundo Takagi et al.¹¹, as principais complicações em seu estudo foram infecção da ferida operatória (8.9%), falência hepática, graduação B e C (55.9%) e complicações infecciosas no geral (29.3%). O que demonstra o quanto nossos dados estão de acordo com as taxas apresentadas pela literatura. Silva et al.¹² destacam que a proficiência e a compreensão científica do comportamento tumoral no manejo pré-operatório em hepatectomias complexas de grande porte têm melhorado progressiva e satisfatoriamente ao longo dos anos em escala global.

A avaliação da função hepática é particularmente importante, porque se percebe que a insuficiência hepática é uma causa concorrente de morte, por isso é necessária uma atenção maior a essa complicação. Em nosso estudo, definimos como insuficiência hepática pacientes que atingiram pico de bilirrubina $> 7 \text{ mg/dl}$ ⁴⁰ ou pelo Critério 50/50¹⁵. Tais critérios são amplamente aceitos e validados na literatura¹⁴. Insuficiência hepática ocorreu em 37 pacientes (8.4%), em concordância com a literatura mundial⁴¹, e também houve efeito estatístico com impacto na mortalidade em até 90 dias de pós-operatório na análise univariada (OR 7.74; IC 95%: 3.25-18.45; $p < 0.001$), contudo não confirmado na análise multivariada (OR 2.62; IC 95%: 0.61-11.12; $p = 0.19$). Tais dados evidenciam a importância de desenvolver cada vez mais ferramentas que auxiliem na identificação de pacientes que estarão sob maior risco de desenvolver insuficiência hepática, possibilitando não só melhor seleção de casos para serem submetidos a hepatectomias maiores, como também a intervenção preventiva visando resolver fatores de risco associados ao desenvolvimento de insuficiência hepática. Tendo em vista esse objetivo, o banco de dados que construímos pode ser uma adequada ferramenta para futuras análises de escores preditivos⁴².

Diante do exposto, avaliamos fatores encontrados em nossa casuística que demonstraram influência no desenvolvimento de insuficiência hepática. Já existem alguns estudos na literatura que tentam criar normogramas, a fim de auxiliar na previsão e prevenção de potenciais candidatos a desenvolver insuficiência hepática no contexto pós-operatório. Esperamos contribuir com nossos dados para futuras análises⁴³. Avaliando as comorbidades, encontramos associação na análise univariada com etilismo (OR 3.28; IC 95%: 1.38-7.79; $p < 0.001$) e esteatose hepática (OR 2.63; IC 95%: 1.20-5.76; $p = 0.01$), contudo não confirmados na análise multivariada (OR 2.00; IC 95%: 0.60-6.64; $p = 0.25$) e (OR 1.84; IC 95%: 0.76-4.44; $p = 0.17$), respectivamente⁴⁴. Pacientes submetidos a lobectomias (OR 2.26; IC 95%: 1.11-4.58; $p = 0.02$) e trissectomias (OR 3.97; IC 95%: 1.71-9.19; $p < 0.001$) também apresentaram mais insuficiência hepática, em concordância com a literatura, que traz a extensão da ressecção como importante fator de risco associado ao desenvolvimento de

insuficiência hepática, com confirmação na análise multivariada (OR 4.12; IC 95%: 1.22-13.89; $p=0.02$) e (OR 5.31; IC 95%: 1.14-24.75; $p=0.03$) respectivamente³. Fatores como embolização portal pré-operatória e hepatectomia em 2 tempos, apresentaram influência na análise univariada (OR 3.99; IC 95%: 1.86-8.57; $p<0.001$) e (OR 2.96; IC 95%: 1,25-6.97; $p=0.01$) respectivamente, para desenvolvimento de insuficiência hepática, porém sem o mesmo impacto na análise multivariada (OR 1.96; IC 95%: 0.63-6.10; $p=0.24$) e (OR 0.99; IC 95%: 0.26-3.71 $p=0.99$) respectivamente.

Um dado repetidamente avaliado no contexto de hepatectomias é a influência da transfusão sanguínea, sendo relacionada à pior morbidade⁴⁵, aumento de recidiva com redução de sobrevida livre de doença⁴⁶ e até pior mortalidade⁴⁷. Em nossa análise, transfusão sanguínea foi relacionada como a pior morbidade na análise univariada (OR 3.28; IC 95%: 2.05-5.23; $p<0.001$) e confirmada na análise multivariada (OR 2.82; IC 95%: 1.67-4.77; $p<0.001$). Já a relação com mortalidade em 90 dias apresentou impacto na análise univariada (OR 3.67; IC 95%: 1.62-8.33; $p<0.001$), sem, no entanto, confirmar esse impacto em mortalidade na análise multivariada (OR 3.24; IC 95%: 0.97-10.81; $p=0.06$). Importante destacar que essa casuística inclui apenas pacientes submetidos a hepatectomias maiores, não sendo lógico imaginar que haja um fator de confusão entre o efeito da transfusão com cirurgias de maior porte (Tabela 7). Já para impacto em insuficiência hepática, a transfusão sanguínea apresenta efeito causador tanto na análise univariada (OR 6.49; IC 95%: 3.12-13.48; $p<0.001$) quanto na multivariada (OR 7.43; IC 95%: 3.04-18.16; $p<0.001$) (Tabela 9). Tal análise vem ao encontro de uma outra avaliação feita nesta instituição, correlacionando dados de influência no desenvolvimento de insuficiência hepática, no contexto de pacientes com metástase colorretal. Com 209 pacientes e uma taxa de insuficiência hepática em 10% dos casos, encontramos fatores com impacto positivo na análise multivariada, justamente transfusão sanguínea, extensão da ressecção hepática (≥ 3 segmentos hepáticos). Sendo esse o perfil de pacientes avaliados neste trabalho e a administração de 8 ciclos ou mais de quimioterapia, sem influência do regime de quimioterapia, tais dados reforçam, na literatura e internamente, os dados encontrados nesta avaliação⁴⁸.

Com relação à mortalidade pós-operatória, 22 pacientes (5.0%) foram identificados em nosso banco de dados. O critério adotado foi mortalidade em até 90 dias do pós-operatório. Algumas variáveis foram relacionadas a impacto positivo no risco de mortalidade pós-operatória em hepatectomias maiores. Quando analisamos as comorbidades clínicas pré-operatórias com influência nesse desfecho, vemos, na análise univariada, que tabagismo (OR 2.60; IC 95%: 1.14- 5.90; $p=0.01$) e etilismo (OR 3.51; IC 95%: 1.32-9.34; $p<0.001$), não

confirmados em análises multivariadas (OR 2.71; IC 95%: 0.86-8.51; $p=0.08$) e (OR 0.92; IC 95%: 0.18-4.47; $p=0.91$) respectivamente.

Além de serem comorbidades prevalentes, são, também, as que podem apresentar algum grau de correlação positiva. Outra variável, com influência estatística significativa no desfecho mortalidade pós-operatória, em diversos estudos, é a ressecção de via biliar, que, em nossa análise, foi positiva na análise univariada (OR 5.35; IC 95%: 1.61-17.71; $p<0.001$), porém não confirmada na análise multivariada (OR 5.06; IC 95%: 0,85-30,05; $p=0.07$). Ressecção de via biliar, em geral, já agrega morbi/mortalidade significativa a qualquer categoria de hepatectomia, como já amplamente demonstrado na literatura⁴⁹, inclusive em trabalho recente de nossa instituição, relacionando desfecho positivo para pior morbidade, se associado a hepatectomias com ressecções vasculares, e não sendo diferente no contexto de hepatectomias maiores¹¹. Pacientes com a maior lesão, medindo 5 cm ou mais, podendo estar relacionada à presença de outras lesões ou não, tiveram maior chance de mortalidade pós-operatória em nossa análise univariada (OR 2.63; IC 95%: 1.14-6.10; $p=0.01$), mas não confirmada na análise multivariada (OR 1.85; IC 95%: 0.60-5.68; $p=0.27$), conforme já estudado em análises similares, porém com populações diferentes ou mais específicas na literatura⁵⁰. Tal efeito pode ser explicado pela necessidade de ressecções ainda mais alargadas, ou podemos, ainda, levantar perguntas para respostas em futuros estudos, a ponto de entender se tais situações podem ter sido influenciadas por administração de tratamento sistêmico neoadjuvante, embolização pré-operatória ou, até mesmo, viés de confusão com subtipo histológico. Fato é que lesões volumosas devem inspirar cuidados específicos pré-operatórios, no contexto de cirurgias complexas⁵¹. Com relação a eventos pós-operatórios, os dados que apresentaram influência na análise univariada foram insuficiência hepática (OR 7.74; IC 95%: 3.25-18.45; $p<0.001$) e encefalopatia (OR 6.82; IC 95%: 2.80-16.56; $p<0.001$), contudo não confirmaram o mesmo impacto na análise multivariada (Tabela 8).

No que diz respeito a hepatectomias maiores com ressecções ampliadas a outros órgãos, tivemos 22 casos (5.0%). É difícil encontrar na literatura dados robustos que mostrem os desfechos desses casos. Encontramos uma meta-análise brasileira específica para o contexto da metástase colorretal⁵², e esperamos que os dados encontrados em nosso estudo possam contribuir para maior compreensão dessa indicação, uma vez que encontramos dados positivos para maior risco de mortalidade em 90 dias, tanto em análise univariada (O.R. 3.81; IC 95%: 1.19-12.20; $p=0.01$) quanto multivariada (OR 7.61; IC 95%: 1.49-38.82; $p=0.01$), sendo este o único fator com comprovação de impacto na análise multivariada para mortalidade em 90 dias, merecendo especial atenção e análises futuras.

Trissectomias foram realizadas em 37 pacientes correspondendo a 8.4% dos casos, e destas predominaram as trissectomias direitas, correspondendo a 27 casos. Considerando todas as modalidades de trissectomias, elas foram associadas, em nossa casuística, a um aumento de morbidade, na análise univariada (OR 2.89; IC 95%: 1.44-5.78; $p<0.001$), sem significância estatística na análise multivariada (OR 1.77; IC 95%: 0.79-3.97; $p=0.16$). De acordo com a literatura⁵³, tais achados podem influenciar desfechos de morbi/mortalidade, devido ao porte cirúrgico desse tipo de ressecção. Pela definição do estudo Tokyo de 2020⁵⁴, atualizada na classificação de Brisbane 2000, as trissectomias são divididas em direita (ressecção dos segmentos V, VI, VII, VIII + segmentos IVa e IVb) e esquerda (segmentos II, III, IVa, IVb + segmentos V e VIII), podendo ou não incluir a ressecção do segmento I. Tais cirurgias podem, frequentemente, estar associadas à embolização pré-operatória⁵⁵, com intuito de promover um remanescente hepático de volume adequado, sendo este um dos principais fatores preditivos de insuficiência hepática e, portanto, influenciar na mortalidade⁹. Importante destacar que, em nossa casuística, as trissectomias não foram relacionadas à influência na mortalidade (OR 2.00; IC 95%: 0.65-6.130; $p=0.21$), traduzindo, possivelmente, um adequado preparo pré-operatório e satisfatório manejo clínico que centros de referências com protocolos bem estabelecidos estão preparados a promover em cirurgias desse porte. Hepatectomias centrais são outra modalidade cirúrgica considerada de grande porte. Tais cirurgias carecem de uma adequada definição pelo estudo Tokyo de 2020⁵⁴, atualizada da classificação de Brisbane 2000, contudo são muitos os trabalhos que definem essa cirurgia como sendo as que envolvem a ressecção dos segmentos IVa e IVb, V e VIII³⁰. São tecnicamente desafiadoras, e são mais utilizadas no tratamento de colangiocarcinomas, incluindo tumores de vesícula biliar, contudo podem ser utilizadas para tratamento de diversas outras patologias, incluindo metástase hepática colorretal, se executadas por cirurgiões experientes em ressecções hepáticas complexas. Em nossa casuística, 88 pacientes foram submetidos à hepatectomia central, correspondendo a 20.0% dos casos e não foram relacionadas à pior morbidade (OR 0.70; IC 95%: 0.39-1.28; $p=0.25$) ou mortalidade (OR 0.90; IC 95%: 0.33-2.45; $p=0.84$), mostrando serem seguras, se realizadas em centros de referência. As lobectomias, sejam da direita (V, VI, VII e VIII) ou esquerda (II, III, IVa e IVb) ou, ainda, estendidas, não foram relacionadas à pior morbidade (OR 1.25; IC 95%: 0.80-1.97; $p=0.31$) ou mortalidade (OR 1.18; IC 95%: 0.54-2.59; $p=0.67$).

A utilização de dreno no intra-operatório de pacientes submetidos a hepatectomias é tema amplamente debatido na literatura. Em nossa casuística, 87% dos pacientes

receberam algum tipo de drenagem no intra-operatório, sendo quase todos drenos de sucção tipo Blake, utilizados em nossa instituição. Diversos *trials* já foram desenhados na tentativa de encontrar uma resposta sobre a utilidade da drenagem profilática no contexto da hepatectomia⁵⁶. Na literatura, encontramos cada vez mais trabalhos argumentando contra⁵⁷⁻⁵⁸ a utilização profilática de rotina de drenos, e cada vez menos são os trabalhos que argumentam a favor⁵⁹, sendo normalmente reservados para situações específicas, como ressecção de via biliar³¹, por exemplo. Devido à série temporal ampla de 20 anos que este trabalho apresenta, é esperado que algumas condutas estejam em transformação ao longo do período, como é o caso da utilização de drenagem profilática, com alta prevalência em nossa série, alinhada com outras séries da literatura, e refletindo a constante atualização de um centro de referência. Adotamos a prática de retirada precoce do dreno ao longo do tempo⁶⁰. Discutindo morbidade associada, a presença do dreno mostrou associação positiva na análise univariada (OR 3.43; IC 95%: 1.33-8.84; $p < 0.001$), não confirmada em análise multivariada (OR 2.07; IC 95% 0.70-6.15; $p = 0.18$), sendo um ponto de partida para novas análises em nossa série e eventual mudança de protocolo.

Em nosso estudo, observou-se que as complicações clínicas ocorreram em 54.1% dos pacientes, com mediana de internação de 7 dias, tendo como principal complicação clínica a insuficiência hepática em 8.9% dos casos.

Nos bancos internacionais, o tipo histológico varia bastante, contudo sabemos que o tumor hepático mais prevalente são os tumores secundários, sendo o sítio primário colorretal o mais prevalente. Já em relação aos tumores primários, o Hepatocarcinoma é o tumor mais prevalente⁶¹. O nosso levantamento mostra a maioria dos pacientes com metástases de câncer colorretal (79.3%), seguido de HCC (6,6%)¹⁰, mostrando adequação com a literatura.

Os dados de recidiva devem ser adequadamente dissecados através das diferentes etiologias tumorais presentes nesta análise e, considerando as diferentes biologias tumorais existentes entre as mesmas, é necessário deixar sempre em destaque que o objetivo desta avaliação não passa por uma análise estatística dos dados de sobrevida livre de recorrência ou de sobrevida global a longo prazo. Ainda assim, é vital que dados robustos da literatura estejam elucidados nesta discussão, a fim de que seja possível desenhar um cenário global dos diferentes tipos de tumores que compõem a nossa análise. Quando falamos em colangiocarcinoma intrahepático, essa análise multicêntrica, com centros altamente especializados e de alto volume, analisou 301 pacientes submetidos a cirurgias com seguimento médio de 31 meses e sobrevida livre de doença em 5 anos, de 32.1%, mostrando uma alta taxa de recorrência para colangiocarcinomas intra-hepáticos⁶². Já para

colangiocarcinomas peri-hilares, essa outra análise multicêntrica com seguimento mais curto, de 18 meses, mostra recorrência em 44% dos pacientes⁶³. Mudando o cenário da discussão para hepatocarcinomas, a avaliação torna-se um pouco mais complexa, quando encontramos na literatura dados que tratam da recidiva, dividindo-a em precoce (até 2 anos) e tardia (após 2 anos), e, ainda, no contexto de pós transplante hepático. Cada um desses cenários traz nuances bem específicas que interferem nos dados, mas todos eles com taxas de recidiva significativamente elevadas. No contexto de recidiva tardia (após 2 anos), essa análise unicêntrica, porém com 1.701 pacientes e um longo segmento, de 8.1 anos, apresentou taxa de recidiva de 38.4%⁶⁴. Já nessa análise histórica do grupo de Tokyo, encontramos uma taxa de recorrência em 5 anos de 62.3%, desses, 42.4% apresentaram recidiva precoce⁶⁵. Por fim, nessa análise realizada na Jhons Hopkins, avaliando recidiva após tratamento cirúrgico para metástase hepática colorretal, encontramos uma sobrevida livre de recorrência de apenas 22.0% em 2 anos⁶⁶. Toda essa revisão, correlacionada com a taxa de recidiva de 68.7% desse estudo, mostra que tal dado está alinhado com a literatura global, e, possivelmente, influenciada pela alta prevalência nesta casuística de casos de metástase de tumores colorretais, que corresponderam a 79.3% dos casos operados (Tabela 6).

Com relação às margens cirúrgicas, tivemos uma alta taxa de ressecções R0, sendo obtidas margens R0 em 394 casos (89.5%), R1 45 casos (10.2%) e R2 em apenas 1 caso (0.3%). A margem de ressecção não afetou a sobrevida livre de doença em 3 anos $p < 0.49$ e sobrevida global $p < 0.30$. Sabemos que o status da margem pode ser de vital importância no que diz respeito à sobrevida, principalmente na sobrevida livre de doença em patologias com Hepatocarcinoma⁶⁷ e Colangiocarcinoma⁶⁸, contudo dados da literatura mostram que, para tumores colorretais, a margem R1 pode não aumentar significativamente os índices de recidiva⁶⁹. Como, em nosso trabalho, a maioria dos casos operados foram metástase colorretal, 349 casos (79.3%), esse pode ser o fator decisivo para o achado com relação à recidiva, uma vez que, nesse contexto de doença já sistêmica, diversos outros fatores são associados à recidiva, como tamanho da maior lesão, múltiplas lesões, mutação do RAS e resposta à quimioterapia, quando realizada⁷⁰, e não somente o status da margem cirúrgica. Em nossa casuística, os pacientes tiveram acompanhamento mínimo de 3 anos, e chegamos a 31.3% de pacientes sem recidiva, aproximando-se de séries históricas que avaliam sobrevida livre de doença para metástase hepática de tumores colorretais⁶⁶, o que reforça a probabilidade de influência dos tumores colorretais⁷¹.

7 CONCLUSÃO

Mortalidade e Morbidade pós-operatória - Objetivos primários

- Transfusão sanguínea no intra ou pós-operatório imediato foi um fator associado ao aumento da morbidade pós-operatória e ao desenvolvimento de insuficiência hepática
- Ressecções ampliadas para órgãos adjacentes apresentaram maior taxa de mortalidade em 90 dias, reforçando a importância da seleção criteriosa desses casos devido à complexidade inerente ao procedimento.

Perfil Demográfico e insuficiência hepática - Objetivos Secundários

- A análise do perfil demográfico demonstrou que houve equilíbrio de gênero com uma leve tendência de prevalência para o sexo masculino. As comorbidades mais prevalentes foram tabagismo, diabetes e esteatose, e o tipo de tumor mais frequente foi secundário, a metástase colorretal.
- Entre os pacientes que desenvolveram insuficiência hepática, variáveis como lobectomia e trissectomia, traduzindo maior extensão da ressecção hepática e transfusão sanguínea foram identificadas como fatores críticos para o desfecho.

8 REFERÊNCIAS

- 1 Morris-Stiff G, Marangoni G, Hakeem A, Farida SG, Gomez D, Toogood GJ, et al. Redefining major hepatic resection for colorectal liver metastases: analysis of 1111 liver resections. *Int J Surg*. 2016 Jan;25:172-7.
- 2 Couinaud C. Liver anatomy: portal (and suprahepatic) or biliary segmentation. *Dig Surg*. 1999;16(6):459-67.
- 3 Søreide JA, Deshpande R. Post hepatectomy liver failure (PHLF) - Recent advances in prevention and clinical management. *Eur J Surg Oncol*. 2021 Feb;47(2):216-224.
- 4 Doussot A, Lim C, Gómez-Gavara C, Fuks D, Farges O, Regimbeau JM, et al. Multicentre study of the impact of morbidity on long-term survival following hepatectomy for intrahepatic cholangiocarcinoma. *Br J Surg*. 2016 Dec;103(13):1887-1894. Erratum in: *Br J Surg*. 2017 Dec;104(13):1895.
- 5 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(5):713-24
- 6 Fujii Y, Nanashima A, Hiyoshi M, Imamura N, Yano K, Hamada T. Risk factors for hepatic insufficiency after major hepatectomy in non-cirrhotic patients. *Asian J Surg*. 2019 Jan;42(1):251-255.
- 7 Kasai M, Cipriani F, Gayet B, Aldrighetti L, Ratti F, Sarmiento JM, et al. Laparoscopic versus open major hepatectomy: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Surgery*. 2018 May;163(5):985-995.
- 8 Strasberg SM. Nomenclature of hepatic anatomy and resections: a review of the Brisbane 2000 system. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2005;12(5):351-5.
- 9 Al-Alem F, Mattar RE, Fadl OA, Alsharabi A, Al-Saif F, Hassanain M. Morbidity and mortality and predictors of outcome following hepatectomy at a Saudi tertiary care center. *Ann Saudi Med*. 2016 Nov-Dec;36(6):414-421.
- 10 Araki K, Watanabe A, Igarashi T, Tsukagoshi M, Ishii N, Kawai S, et al. Preoperative setting of functional liver volume enhanced by portal and hepatic vein embolization is key in preventing serious morbidity after hepatectomy with bile duct resection for biliary tract cancer. *HPB (Oxford)*. 2025 Feb;27(2):167-176.
- 11 Takagi T, Yokoyama Y, Kokuryo T, Ebata T, Ando M, Nagino M. A Clear difference between the outcomes after a major hepatectomy with and without an extrahepatic

- bile duct resection. *World J Surg.* 2017;41(2):508-515.
- 12 Silva JC, Diniz AL, Torres SM, Silva DA, Ribeiro HS, de Godoy AL, et al. Influence of biliary and vascular resection types on morbidity in hepatectomies with vascular involvement. *J Surg Oncol.* 2024 Sep;130(4):798-804.
 - 13 Conci S, Viganò L, Ercolani G, Gonzalez E, Ruzzenente A, Isa G, et al. Outcomes of vascular resection associated with curative intent hepatectomy for intrahepatic cholangiocarcinoma. *Eur J Surg Oncol.* 2020 Sep;46(9):1727-1733.
 - 14 Paugam-Burtz C, Janny S, Delefosse D, Dahmani S, Dondero F, Mantz J, et al. Prospective validation of the "fifty-fifty" criteria as an early and accurate predictor of death after liver resection in intensive care unit patients. *Ann Surg.* 2009 Jan;249(1):124-8.
 - 15 Balzan S, Belghiti J, Farges O, Ogata S, Sauvanet A, Delefosse D, et al. The "50-50 criteria" on postoperative day 5: an accurate predictor of liver failure and death after hepatectomy. *Ann Surg.* 2005 Dec;242(6):824-8.
 - 16 van Mierlo KMC, Lodewick TM, Dhar DK, van Woerden V, Kurstjens R, Schaap FG, et al. Validation of the peak bilirubin criterion for outcome after partial hepatectomy. *HPB (Oxford).* 2016 Oct;18(10):806- 812.
 - 17 Rui JA, Zhou L, Liu FD, Chu QF, Wang SB, Chen SG, et al. Major hepatectomy without blood transfusion: report of 51 cases. *Chin Med J (Engl).* 2004;117(5):673-6.
 - 18 Fagenson AM, Pitt HA, Moten AS, Karhadkar SS, Di Carlo A, Lau KN. Fatty liver: The metabolic syndrome increases major hepatectomy mortality. *Surgery.* 2021;169(5):1054-1060.
 - 19 Wang SJ, Si XY, Cai ZB, Zhou YM. Survival after repeat hepatectomy for recurrent colorectal liver metastasis: a review and meta-analysis of prognostic factors. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2019 Aug;18(4):313-320.
 - 20 Cheung TT, Chok KS, Chan AC, Tsang SH, Dai WC, Yau TC, et al. Survival analysis of breast cancer liver metastasis treated by hepatectomy: a propensity score analysis for Chinese women in Hong Kong. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2019 Oct;18(5):452-457.
 - 21 Tan DJH, Ng CH, Lin SY, Pan XH, Tay P, Lim WH, et al. Clinical characteristics, surveillance, treatment allocation, and outcomes of non-alcoholic fatty liver disease-related hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2022 Apr;23(4):521-530.

- 22 Waseem D, Tushar P. Intrahepatic, perihilar and distal cholangiocarcinoma: management and outcomes. *Ann Hepatol*. 2017 Jan-Feb 2017;16(1):133-139.
- 23 Garcia J, Hurwitz HI, Sandler AB, Miles D, Coleman RL, Deurloo R, et al. Bevacizumab (Avastin®) in cancer treatment: a review of 15 years of clinical experience and future outlook. *Cancer Treat Rev*. 2020;86:102017.
- 24 Tucker ON, Heaton N. The 'small for size' liver syndrome. *Curr Opin Crit Care*. 2005;11(2):150-5.
- 25 Golriz M, Majlesara A, El Sakka S, Ashrafi M, Arwin J, Fard N, et al. Small for Size and Flow (SFSF) syndrome: an alternative description for posthepatectomy liver failure. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2016;40(3):267-275.
- 26 Johnson PJ, Berhane S, Kagebayashi C, Satomura S, Teng M, Reeves HL, et al. Assessment of liver function in patients with hepatocellular carcinoma: a new evidence-based approach-the ALBI grade. *J Clin Oncol*. 2015;33(6):550-8.
- 27 Li K, Jiang F, Aizpuru M, Larson EL, Xie X, Zhou R, et al. Successful management and technical aspects of major liver resection in children: A retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Feb 12;100(6):e24420.
- 28 Reddy SK, Barbas AS, Turley RS, Steel JL, Tsung A, Marsh JW, et al. A standard definition of major hepatectomy: resection of four or more liver segments. *HPB (Oxford)*. 2011;13(7):494-502.
- 29 Strasberg SM, Belghiti J, Clavien, PA Gadzijev, E, Garden, JO, Lau, WY, et al. The Brisbane 2000 Terminology of Liver Anatomy and Resections. *HPB*. 2000; 2(3).
- 30 Lee SY. Central hepatectomy for centrally located malignant liver tumors: a systematic review. *World J Hepatol*. 2014 May 27;6(5):347-57.
- 31 Joliat GR, Kobayashi K, Hasegawa K, Thomson JE, Padbury R, Scott M, et al. Guidelines for Perioperative Care for Liver Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society Recommendations 2022. *World J Surg*. 2023 Jan;47(1):11-34.
- 32 Brown KM, Geller DA. What is the learning curve for laparoscopic major hepatectomy? *J Gastrointest Surg*. 2016 May;20(5):1065-71.
- 33 Chen PD, Wu CY, Hu RH, Chen CN, Yuan RH, Liang JT, et al. Robotic major hepatectomy: Is there a learning curve? *Surgery*. 2017 Mar;161(3):642-649.
- 34 Sadamori H, Yagi T, Matsuda H, Shinoura S, Umeda Y, Yoshida R, et al. Risk factors for major morbidity after hepatectomy for hepatocellular carcinoma in 293 recent cases. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2010 Sep;17(5):709-18.

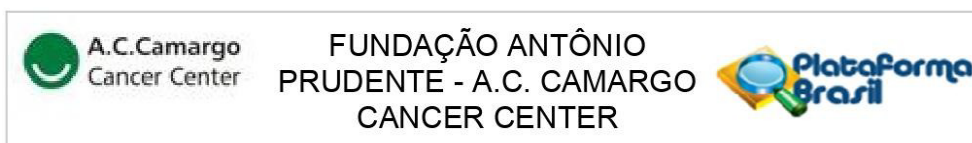
- 35 Pace RF, Blenkharn JI, Edwards WJ, Orloff M, Blumgart LH, Benjamin IS. Intra-abdominal sepsis after hepatic resection. *Ann Surg.* 1989 Mar;209(3):302-6.
- 36 Guillaud A, Pery C, Campillo B, Lourdais A, Sulpice L, Boudjema K. Incidence and predictive factors of clinically relevant bile leakage in the modern era of liver resections. *HPB (Oxford).* 2013 Mar;15(3):224-9. Erratum in: *HPB (Oxford).* 2013 May;15(5):401.
- 37 Shirata C, Hasegawa K, Kokudo T, Arita J, Akamatsu N, Kaneko J, et al. Surgical site infection after hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Dig Surg.* 2018;35(3):204-211.
- 38 Shen Y, Hu YL, Xu JH, Zhu S, Cai L, Wu YF, et al. Incidence, risk factors, outcomes, and prediction model of surgical site infection after hepatectomy for hepatocellular carcinoma: a multicenter cohort study. *Eur J Surg Oncol.* 2025 Feb;51(2):109486.
- 39 Pu JL, Xu X, Chen LL, Li C, Jia HD, Fan ZQ, et al. Postoperative infectious complications following laparoscopic versus open hepatectomy for hepatocellular carcinoma: a multicenter propensity score analysis of 3876 patients. *Int J Surg.* 2023 Aug 1;109(8):2267- 2275.
- 40 Mullen JT, Ribero D, Reddy SK, Donadon M, Zorzi D, Gautam S, et al. Hepatic insufficiency and mortality in 1,059 noncirrhotic patients undergoing major hepatectomy. *J Am Coll Surg.* 2007 May;204(5):854-62; discussion 862-4.
- 41 Yadav K, Shrikhande S, Goel M. Post hepatectomy liver failure: concept of management. *J Gastrointest Cancer.* 2014 Dec;45(4):405-13.
- 42 Tomassini F, Giglio MC, De Simone G, Montalti R, Troisi RI. Hepatic function assessment to predict post-hepatectomy liver failure: what can we trust? A systematic review. *Updates Surg.* 2020 Dec;72(4):925-938.
- 43 Chin KM, Koh YX, Syn N, Teo JY, Goh BKP, Cheow PC, et al. Early prediction of post-hepatectomy liver failure in patients undergoing major hepatectomy using a PHLF Prognostic Nomogram. *World J Surg.* 2020 Dec;44(12):4197- 4206.
- 44 Koh YX, Tan HJ, Liew YX, Syn N, Teo JY, Lee SY, et al. Liver resection for nonalcoholic fatty liver disease-associated hepatocellular carcinoma. *J Am Coll Surg.* 2019 Nov;229(5):467-478.e1.
- 45 Lyu X, Qiao W, Li D, Leng Y. Impact of perioperative blood transfusion on clinical outcomes in patients with colorectal liver metastasis after hepatectomy: a meta-analysis. *Oncotarget.* 2017 Jun 20;8(25):41740-41748.
- 46 Nakayama H, Okamura Y, Higaki T, Moriguchi M, Takayama T. Effect of blood

- product transfusion on the prognosis of patients undergoing hepatectomy for hepatocellular carcinoma: a propensity score matching analysis. *J Gastroenterol*. 2023 Feb;58(2):171-181.
- 47 Latchana N, Hirpara DH, Hallet J, Karanicolas PJ. Red blood cell transfusion in liver resection. *Langenbecks Arch Surg*. 2019 Feb;404(1):1-9.
 - 48 Ribeiro HS, Costa WL Jr, Diniz AL, Godoy AL, Herman P, Coudry RA, et al. Extended preoperative chemotherapy, extent of liver resection and blood transfusion are predictive factors of liver failure following resection of colorectal liver metastasis. *Eur J Surg Oncol*. 2013 Apr;39(4):380-5.
 - 49 Ito T, Sugiura T, Okamura Y, Yamamoto Y, Ashida R, Ohgi K, et al. The safety and survival outcome of hepatectomy with combined bile duct resection for colorectal liver metastasis. *World J Surg*. 2020 Apr;44(4):1231-1243.
 - 50 Garancini M, Serenari M, Famularo S, Cipriani F, Ardito F, Russolillo N, et al. Single large hepatocellular carcinoma > 5 cm with surgical indication: is it mandatory a major hepatectomy? a propensity-score weighted analysis. *Langenbecks Arch Surg*. 2024 Aug 11;409(1):248.
 - 51 Bao Q, Wang K, Wang HW, Jin KM, Xing BC. [Long-term outcomes of patients undergoing hepatectomy for bilateral multiple colorectal liver metastases-a propensity score matching analysis]. [Abstract] *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi*. 2020 Oct 25;23(10):976-983. Chinese.
 - 52 Silveira Júnior S, Tustumi F, Magalhães DP, Jeismann VB, Fonseca GM, Kruger JAP, et al. The impact of multivisceral liver resection on short-and long-term outcomes of patients with colorectal liver metastasis: a systematic review and meta-analysis. *Clinics (Sao Paulo)*. 2022 Sep 16;77:100099.
 - 53 Kron P, Kimura N, Farid S, Lodge JPA. Current role of trisectionectomy for hepatopancreatobiliary malignancies. *Ann Gastroenterol Surg*. 2019 Oct 22;3(6):606-619.
 - 54 Wakabayashi G, Cherqui D, Geller DA, Abu Hilal M, Berardi G, Ciria R, et al. The Tokyo 2020 terminology of liver anatomy and resections: Updates of the Brisbane 2000 system. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2022 Jan;29(1):6-15.
 - 55 Ito J, Komada T, Suzuki K, Matsushima M, Nakatochi M, Kobayashi Y, et al. Evaluation of segment 4 portal vein embolization added to right portal vein for right hepatic trisectionectomy: a retrospective propensity score-matched study. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2020 Jun;27(6):299-306.

- 56 Belghiti J, Kabbej M, Sauvanet A, Vilgrain V, Panis Y, Fekete F. Drainage after elective hepatic resection. a randomized trial. *Ann Surg.* 1993 Dec;218(6):748-53.
- 57 Aldameh A, McCall JL, Koea JB. Is routine placement of surgical drains necessary after elective hepatectomy? Results from a single institution. *J Gastrointest Surg.* 2005 May- Jun;9(5):667-71.
- 58 Wong-Lun-Hing EM, van Woerden V, Lodewick TM, Bemelmans MHA, Olde Damink SWM, Dejong CHC, et al. Abandoning prophylactic abdominal drainage after hepatic surgery: 10 years of no-drain policy in an enhanced recovery after surgery environment. *Dig Surg.* 2017;34(5):411-420.
- 59 Kyoden Y, Imamura H, Sano K, Beck Y, Sugawara Y, Kokudo N, et al. Value of prophylactic abdominal drainage in 1269 consecutive cases of elective liver resection. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2010 Mar;17(2):186-92.
- 60 Sahara K, Tsilimigras DI, Moro A, Mehta R, Hyer JM, Paredes AZ, et al. Variation in drain management among patients undergoing major hepatectomy. *J Gastrointest Surg.* 2021 Apr;25(4):962-970.
- 61 Yamashita T, Kaneko S. [Liver Cancer]. *Rinsho Byori.* 2016 Jul;64(7):787-796.
- 62 Hyder O, Hatzaras I, Sotiropoulos GC, Paul A, Alexandrescu S, Marques H, et al. Recurrence after operative management of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Surgery.* 2013 Jun;153(6):811-8.
- 63 Zhang XF, Beal EW, Chakedis J, Chen Q, Lv Y, Ethun CG, et al. Defining early recurrence of hilar cholangiocarcinoma after curative-intent surgery: A Multi-institutional Study from the US Extrahepatic Biliary Malignancy Consortium. *World J Surg.* 2018 Sep;42(9):2919- 2929.
- 64 Hsiao CY, Ho CM, Ho MC, Cheng HY, Wu YM, Lee PH, et al. Risk factors, patterns, and outcome predictors of late recurrence in patients with hepatocellular carcinoma after curative resection: a large cohort study with long-term follow-up results. *Surgery.* 2024 Jul;176(1):2-10.
- 65 Yamamoto Y, Ikoma H, Morimura R, Konishi H, Murayama Y, Komatsu S, et al. Optimal duration of the early and late recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *World J Gastroenterol.* 2015 Jan 28;21(4):1207-15.
- 66 Kung HC, Shubert C, Wilbur C, Burns W, Burkhart R, Hidalgo M, et al. Patterns of recurrence after curative intent hepatic resection for colorectal liver metastasis. *J Gastrointest Surg.* 2024 Dec;28(12):2031-2038.
- 67 Xia F, Zhang Q, Zheng J, Huang Z, Ndhlovu E, Gao H. Risk factors of positive

- resection margin in hepatectomy for resectable ruptured hepatocellular carcinoma: risk prediction and prognosis. *J Gastrointest Surg*. 2023 Jul;27(7):1400-1411.
- 68 Bekki Y, Von Ahrens D, Takahashi H, Schwartz M, Gunasekaran G. Recurrent Intrahepatic Cholangiocarcinoma - Review. *Front Oncol*. 2021 Oct 21;11:776863.
- 69 Andreou A, Knitter S, Schmelzle M, Kradolfer D, Maurer MH, Auer TA, et al. Recurrence at surgical margin following hepatectomy for colorectal liver metastases is not associated with R1 resection and does not impact survival. *Surgery*. 2021 May;169(5):1061-1068.
- 70 Liu W, Wang K, Han Y, Liang JY, Li YH, Xing BC. Nomogram predicted disease free survival for colorectal liver metastasis patients with preoperative chemotherapy followed by hepatic resection. *Eur J Surg Oncol*. 2019 Nov;45(11):2070-2077.
- 71 Mayo SC, Pawlik TM. Current management of colorectal hepatic metastasis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2009 Apr;3(2):131-44.

Anexo A: Parecer de aprovação do CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DE FATORES DE RISCO PREDITIVOS DE MORBIDADE E MORTALIDADE EM HEPATECTOMIAS MAIORES: ANÁLISE INSTITUCIONAL EM UM CÂNCER CENTER

Pesquisador: Felipe José Fernández Coimbra

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 57039122.5.0000.5432

Instituição Proponente: FUNDACAO ANTONIO PRUDENTE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.365.167

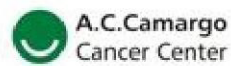
Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos itens "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa", "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas dos documentos: PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1908977.pdf postado na PB em 22/03/2022, mestrado_Jonatha_CEP_formatado_21_2_22.docx postado na PB em 17/03/2022.

Introdução:

Ainda que fundamental para o adequado tratamento, alguns procedimentos cirúrgicos podem vir acompanhados de elevado risco para o paciente que será submetido. Hepatectomias maiores correspondem a ressecção de 3 ou mais segmentos hepáticos (1). Diversos trabalhos apontaram o volume do remanescente hepático como preditor independente de prognóstico na cirurgia hepática, haja vista que a análise do remanescente é inconsistente e imprecisa, a melhor forma de avaliar o volume de fígado poupado é pela definição do volume de ressecção. Pessoas submetidas a hepatectomias maiores, como já demonstrado pela literatura, estão sob maior risco de morbidade e mortalidade pós-operatória se comparados a pessoas submetidas a hepatectomias menores. Torna-se fundamental avaliar dados que possam agregar ou reduzir riscos a tais pacientes, a fim de produzir o melhor preparo pré-operatório direcionado às necessidades

Endereço: Rua Professor Antonio Prudente, 211 º, Liberdade º, Atrium - Subsolo
Bairro: Liberdade **CEP:** 01.509-900
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2189-5020 **Fax:** (11)2189-5020 **E-mail:** cep_accamargo@accamargo.org.br



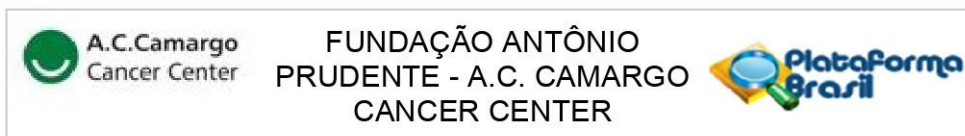
FUNDAÇÃO ANTÔNIO
PRUDENTE - A.C. CAMARGO
CANCER CENTER



Continuação do Parecer: 5.365.167

personalizadas de cada perfil de pessoa e patologia, além de entender quais medidas apresentam melhor eficácia durante a terapêutica. Ainda que alvo de estudo ao redor do mundo, o tema ainda apresenta dados escassos e quase que exclusivamente restritos ao Japão e aos Estados Unidos. Com o alto volume de hepatectomias maiores produzidas no Ac Camargo, há a possibilidade de produzirmos dados referentes a um centro da América do Sul, evidenciando o perfil de sua população além quais fatores e de que forma alteram o desfecho de um procedimento cirúrgico complexo, mas amplamente realizado. Utilizamos a classificação de Brisbane (2) para definição anatômica de ressecção hepática, e motivados pelos dados da literatura que evidenciam a ressecção de 3 ou mais segmentos como fator prognóstico independente, buscamos encontrar variáveis que agregam risco ao desfecho clínico em termos de morbidade e mortalidade. O entendimento de quais fatores levam uma hepatectomia maior associada a ressecção de outro órgão adjacente acometido ser bem tolerado por alguns pacientes, o fator exercido pela embolização venosa prévia em paciente com indicação na manutenção do volume hepática e melhora do desfecho, além do impacto da quimioterapia pré-operatória em pessoas submetidas a hepatectomias maiores, são temas de análise em estudos ao redor do mundo (11), ainda apresentando muito mais perguntas do que respostas. Outros fatores técnicos estão envolvidos em piora do desfecho clínico, um fator evidenciado em estudos, é a ressecção de via biliar associada a hepatectomias maiores, a literatura evidencia maiores índices de falência hepática pós hepatectomia, bem como menor taxa de regeneração hepática (4). Tal fator poderá ser adequadamente analisado com número de casos significativo em nossa população de estudo. A principal causa de morte pós hepatectomias é a insuficiência hepática (15), existem várias definições de falência hepática pós-operatória, e todas elas envolvem disfunção da capacidade de depuração, síntese e excreção hepática. Avaliando a aplicabilidade dos critérios de falência hepática pós-operatória em nossa análise retrospectiva, poderemos definir se há algum dos critérios que tenha definido de maneira mais precisa o risco de desfecho desfavorável em pacientes que obtiveram índice para atingir os respectivos critérios de falência hepática. Diversos fatores clínicos foram sugeridos como preditores de desfecho, na literatura encontramos evidências de que albumina sérica pré-operatória poderia ser um fator preditor de infecção abdominal durante o pós operatório de pacientes submetidos a hepatectomias maiores, bem como tempo cirúrgico (5). Outra ferramenta com validade comprovada para pacientes com diagnóstico de hepatocarcinoma é o ALBI (9), que avalia a relação entre a albumina e bilirrubina, a fim de mensurar a função hepática de maneira mais direta, sem critérios subjetivos clínicos, tornando mais direta a avaliação na tentativa de estimar o prognóstico de cada paciente. Tal ferramenta

Endereço: Rua Professor Antonio Prudente, 211 º Liberdade º Atrium - Subsolo
Bairro: Liberdade **CEP:** 01.509-900
UF: SP **Município:** SÃO PAULO
Telefone: (11)2189-5020 **Fax:** (11)2189-5020 **E-mail:** cep_accamargo@accamargo.org.br

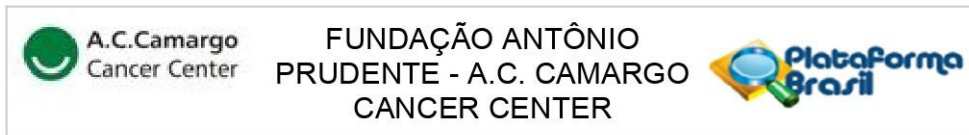


Continuação do Parecer: 5.365.167

também será avaliada no que tange ao impacto direto na população estudada. O escore ALBI foi estudo para fins de correlação com falência hepática pósoperatória, contudo mais do que apresentar correlação positiva, mostrou que pode prever a severidade da insuficiência hepática, sendo um ALBI > Grau 1 associado a maior severidade de falência hepática e fístula biliar (18). Alguns autores já buscaram correlacionar o desfecho clínico após hepatectomias maiores com condutas clínicas, como por exemplo transfusão sanguínea, ainda que com um número de casos reduzidos (6), mostrando impacto negativo para pacientes que receberam transfusão de hemoconcentrados. Com um número de pacientes significativamente maior, teremos a oportunidade de replicar essa avaliação na nossa população a fim de melhorar os cuidados oferecidos. Como forma de delinear a diferença de características populacional, encontramos na literatura dados robustos que apontam para aumento de morbidade em pacientes com síndrome metabólica submetidos a hepatectomias maiores, um estudo nos Estados Unidos evidenciou que em pacientes com síndrome metabólica e fígado esteatótico houve aumento de tromboembolismo, infecção e parada cardíaca, elevando os índices de morbidade e mortalidade se comparado aos pacientes sem tais morbidades (14). A população brasileira, no entanto, apresenta uma prevalência menor de síndrome metabólica e esteatose hepática associada em relação a população dos Estados Unidos, sendo interessante o estudo da correlação do impacto desse fator de risco na nossa população. Com a crescente utilização de imunoterapia no tratamento sistêmico de patologias hepáticas primárias como hepatocarcinoma (12) e secundárias como metástase colorretal, torna-se relevante avaliar o tipo de impacto deste tratamento em paciente submetidos a hepatectomias maiores. Alguns imunoterápicos, como o Bevacizumab, são sabidamente deletérios em contexto pós-operatório, em pacientes com fatores de risco previamente definidos e se não respeitado o intervalo ideal entre cirurgia e utilização do medicamento (13). As técnicas de embolização pré-operatória levaram a uma redução da "small for size syndrome", que consiste num fígado remanescente com massa reduzida, sendo incapaz de manter as funções hepáticas básicas, cursando com ascite severa, hipertensão portal, coagulopatia e colestase, acarretando um índice de mortalidade por sepse de 50% (16). Alguns estudos evoluíram no conceito da síndrome apontando para importância da pressão do fluxo portal após ressecções maiores, como parte primordial da patologia, levando a lesão endotelial dos sinusoidais hepáticos e posterior hemorragia (17).

Hipótese: Melhora do desfecho clínico.

Endereço: Rua Professor Antonio Prudente, 211 ç. Liberdade ç. Atrium - Subsolo
Bairro: Liberdade **CEP:** 01.509-900
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2189-5020 **Fax:** (11)2189-5020 **E-mail:** cep_accamargo@accamargo.org.br



Continuação do Parecer: 5.365.167

Metodologia Proposta: Estudo de coorte retrospectivo, avaliando participantes de pesquisa do Hospital Ac Camargo Cancer Center, entre o período de 2001 e 2021, submetidos a hepatectomias maiores.

Critério de Inclusão: Pessoas submetidas a hepatectomias maiores anatômicas entre os períodos de Janeiro de 2001 a Dezembro de 2021 pela equipe do Núcleo de Cirurgia abdominal do Ac Camargo Cancer Center.

Critério de Exclusão:

- Ausência de dados
- Pessoas submetidas a hepatectomias com ressecção inferior a 3 segmentos hepáticos
- Pessoas submetidas a cirurgia de 3 ou mais segmentos que não seja ressecções anatômicas do mesmo

Tamanho da amostra no Brasil: 1000.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Documentar os dados de mortalidade e morbidade pós operatória em um centro de referência brasileiro, em pessoas submetidas a hepatectomias maiores, e fatores causais que influenciaram no desfecho encontrado. 3.1 Primário Morbimortalidade pós-operatória mensurado por critérios de avaliação de insuficiência hepática (IGLS, ALBI e 50/50).

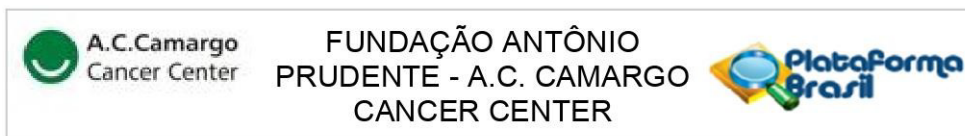
Objetivo Secundário:

Morbidade associado a reoperação, infecção pós-operatória, eventos hemorrágicos e de ameaça a vida, que serão avaliados pelo escore Clavien - Dindo.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Segundo pesquisadores, lê-se "Riscos: Os dados serão extraídos de banco de dados já existente e anonimizados, com isso, terá risco mínimo de quebra de sigilo ou confidencialidade. Os pesquisadores se comprometem a preservar a privacidade dos participantes da pesquisa cujos dados serão coletados. As informações coletadas serão utilizadas única e exclusivamente para esta pesquisa e somente serão divulgadas de forma anônima, não sendo utilizadas iniciais ou

Endereço: Rua Professor Antonio Prudente, 211 º Liberdade º Atrium - Subsolo
Bairro: Liberdade **CEP:** 01.509-900
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2189-5020 **Fax:** (11)2189-5020 **E-mail:** cep_accamargo@accamargo.org.br



Continuação do Parecer: 5.365.167

quaisquer outras informações que possam identificar o participante da pesquisa".

Segundo pesquisadores, lê-se "Benefícios: A maioria dos participantes não se beneficiará diretamente com a participação nesse estudo. Porém, ele contribuirá para um melhor entendimento do perfil epidemiológico e acerca das principais condutas para o tratamento do câncer hepático, com resultados de sobrevida decorrentes de cada opção terapêutica".

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de projeto de pesquisa observacional retrospectivo, unicêntrico, que prevê a inclusão de 1000 participantes que foram submetidos a hepatectomias maiores anatômicas entre Janeiro de 2001 e Dezembro de 2021 pela equipe do Núcleo de Cirurgia Abdominal do AC Camargo Cancer Center. Avaliará banco de dados anonimizado. Não prevê aplicação de TCLE.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Vide item "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

Recomendações:

Vide item "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não foram observados óbices éticos nos documentos submetidos para apreciação ética. Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa – CEP, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº 466 de 2012 e na Norma Operacional nº 001 de 2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação do protocolo de pesquisa.

Considerações Finais a critério do CEP:

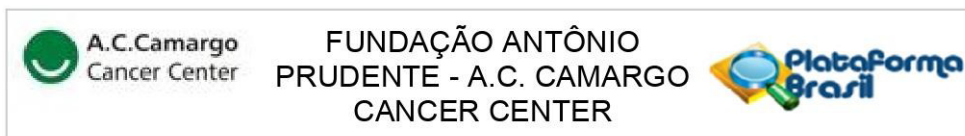
O projeto em referência (registro CEP nº. 3207/22) será desenvolvido por Jonatha Carlos Frazão da Silva, aluno de Mestrado.

NOTA: Informações a respeito do andamento do referido projeto deverão ser encaminhadas ao CEP dentro de 06 meses a partir desta data em relatório (modelo CEP).

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P	22/03/2022		Aceito

Endereço: Rua Professor Antonio Prudente, 211 º Liberdade º Atrium - Subsolo
Bairro: Liberdade **CEP:** 01.509-900
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2189-5020 **Fax:** (11)2189-5020 **E-mail:** cep_accamargo@accamargo.org.br



Continuação do Parecer: 5.365.167

Básicas do Projeto	ETO_1908977.pdf	17:11:16		Aceito
Outros	lattes_Jonatha.pdf	22/03/2022 17:11:02	NARIMA MARQUES	Aceito
Outros	publicacaodados_Jonatha.pdf	17/03/2022 13:00:45	NARIMA MARQUES	Aceito
Orçamento	orcamento_Jonatha.pdf	17/03/2022 13:00:25	NARIMA MARQUES	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	mestrado_Jonatha_CEP_formatado_21_2_22.docx	17/03/2022 13:00:06	NARIMA MARQUES	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	infraestrutura_Jonatha.pdf	17/03/2022 12:59:32	NARIMA MARQUES	Aceito
Outros	formulariosubmissao_Jonatha.pdf	17/03/2022 12:59:22	NARIMA MARQUES	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	dispensaTCLE_Jonatha.pdf	17/03/2022 12:58:57	NARIMA MARQUES	Aceito
Declaração de Pesquisadores	declaracoes_Jonatha.pdf	17/03/2022 12:58:47	NARIMA MARQUES	Aceito
Outros	ciencia_Jonatha.pdf	17/03/2022 12:58:36	NARIMA MARQUES	Aceito
Folha de Rosto	folha_rosto_Jonatha.pdf	17/03/2022 12:58:11	NARIMA MARQUES	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 25 de Abril de 2022

Assinado por:
Sandra Caires Serrano
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Professor Antonio Prudente, 211 º Liberdade º Atrium - Subsolo
Bairro: Liberdade **CEP:** 01.509-900
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2189-5020 **Fax:** (11)2189-5020 **E-mail:** cep_accamargo@accamargo.org.br

Anexo B: Publicação no *Journal of Surgical Oncology*

Received: 8 April 2024 | Accepted: 13 May 2024
DOI: 10.1002/jso.27718

RESEARCH ARTICLE

Journal of
SURGICAL ONCOLOGY WILEY

Influence of biliary and vascular resection types on morbidity in hepatectomies with vascular involvement

Jonatha C. F. da Silva MD¹  | Alessandro L. Diniz MD¹ | Silvio M. Torres MD¹  |
Dante A. Silva MD¹  | Héber S. d. C. Ribeiro MD, PhD¹  |
André Luiz de Godoy MD¹ | Igor Correia de Farias MD¹ |
Tiago Cordeiro Felismino MD² | Wilson L. da Costa Junior MD, MPH, PhD¹  |
Felipe José F. Coimbra MD, MSc, PhD¹

¹Department of Abdominal Surgery, A. C. Camargo Cancer Center, São Paulo, Brazil

²Department of Clinical Oncology, A. C. Camargo Cancer Center, São Paulo, Brazil

Correspondence

Jonatha C. F. da Silva, MD and Felipe José F. Coimbra, MD, MSc, PhD, A. C. Camargo Cancer Center, Rua Antonio Prudente, 211 Liberdade, CEP 01501-900, São Paulo, Brazil.
Email: jonathafraza19@gmail.com and felipe.coimbra@accamargo.org.br

Abstract

Introduction: Hepatectomies associated with vascular resections pose a technical challenge for surgeons, involving multiple reconstruction techniques. Moreover, adding clinical and surgical risks in the postoperative setting of these complex procedures are mainly due to prolonged surgical periods and potential complications inherent to vascular manipulation. Leveraging the expertise of a Cancer Center, we propose an institutional assessment utilizing the case series from A. C. Camargo Cancer Center in hepatectomies associated with vascular resection, evaluating postoperative complications and outcomes while highlighting clinical, laboratory, pathological, and surgical factors that may influence results.

Objective: To assess mortality and morbidity associated with hepatectomies involving vascular resection.

Materials and Methods: From a prospective database, a study was performed evaluating postoperative survival and morbidity using scoring systems such as Clavien–Dindo through a cohort analysis.

Results: From a total of 1021 liver resections for a period of 10 years, 31 cases were evaluated from a unique cancer center in Brazil! Factors such as the performance of major hepatectomies, the need for blood transfusion, and the administration of neoadjuvant or adjuvant systemic therapy did not appear to influence the outcome of morbidity or mortality. However, the resection of the associated bile duct and the type of vascular resection seemed to influence morbidity outcomes with statistical significance ($p = 0.006 + \dots$).

Conclusion: Hepatectomies associated with vascular resections are safe in selected cases and when performed in referral centers. Factors such as associated bile duct resection and type of vascular resection should be considered for procedure indication.

KEYWORDS

biliary resection, complex surgical oncology, hepatectomy, liver neoplasms, vascular resection

1 | INTRODUCTION

The best chance of cure in patients with primary liver neoplasms, as well as for a significant portion of secondary neoplasms, is surgical resection. The technical aspect with the greatest impact regarding oncological outcomes is obtaining a surgical margin free of disease with a safe distance from the lesion. Often, a hepatic tumor lesion presents a vascular structure of significant importance, or even vital, as a surgical margin or with direct invasion, making vascular resection necessary for a surgically satisfactory oncological procedure.

There are various surgical techniques described for both venous and arterial reconstruction and hepatectomy for liver neoplasms may involve a variety of complex vascular structures,¹ differing in the surgical approach and tactics and requiring broad theoretical and practical knowledge for better results.

Regarding the type of vascular resection, tangential resections are common, typically when involvement is peripheral concerning <180° of the vessel, with reconstruction made with primary suture or a peritoneal patch.² Resection may also involve a complete segment of the vessel, necessitating reconstruction, usually, with a prosthesis, autologous vein (using external iliac vein, external jugular vein, left renal vein, gonadal vein, saphenous vein, among others), or end-to-end primary anastomosis.

The primary option usually involves suture or end-to-end anastomosis after resection of a short vascular segment. The successful technique requires adequate mobilization to avoid tension on the vessel and a refined suturing technique.

Moreover, hepatectomies with vascular resection is well known to entail increased morbidity/mortality compared to other methods, having arterial resection associated with even higher mortality, and when combined with venous resection, the 3-year survival rate is close to zero.³

Portal vein resection was first described by Blumgart in 1990,⁴ and since then, surgical techniques have evolved, as well as preoperative preparation and anesthetic measures, leading to progress in surgical and oncological outcomes.⁵

Other factors possibly associated with outcomes in patients undergoing vascular resection during hepatectomy include the technique employed for vascular control, as there are multiple options addressing total or selective control with respective benefits and drawbacks.^{6,7}

An example of vascular control widely used in the past and currently with selected indications is total hepatic exclusion associated with hypothermia, presenting low mortality and being especially useful in cases where there is an anticipated need for reconstruction of hepatic veins or the vena cava.^{8,9}

The technique that has best assisted in reducing intraoperative blood loss and consequently leading to other benefits such as decreased hospital stay is maintaining central venous pressure (CVP) low, typically ≤ 4 mmHg.¹⁰

The first description of a case series with patients undergoing hepatectomy with vascular resection, showing good oncological and postoperative survival results, was made by Blumgart⁴ in 1990. Since then, significant developments have occurred regarding surgical technique and pre- and postoperative preparation, allowing other

vessels to be resected and reconstructed with adequate postoperative outcomes.

Currently, there are some case series detailing vascular resections of hepatic veins, the vena cava, and hepatic arteries, whether arterial trunk or preservation of the right or left branch.¹¹

For hepatic veins, reconstruction techniques are similar to those described for the portal vein. As for resections in the vena cava up to 3–4 cm, they can be treated with end-to-end anastomosis; larger resections will require grafting with autologous peritoneum, bovine pericardium, or even synthetic prostheses.¹² A critical yet viable option in cases of tumor involvement of the vena cava in the hepatic vein confluence area is the total vascular exclusion of the liver with cold perfusion technique, utilizing a veno-venous bypass when the planned ischemia time will be longer than 45 min. Such a technique may have implications for adequate tumor resection with the ante situm technique, which involves sectioning the suprahepatic vena cava, allowing rotation and anteriorization of the liver for better access to the hepatic vein confluence area, or even ex vivo resection.¹²

Regarding arterial reconstruction, several articles detail various techniques, including the use of the gastroduodenal artery for hepatic arterial flow, autologous patch utilization, end-to-end anastomosis, and even arterialization of the portal vein.

Undoubtedly, one of the main developments that have impacted postoperative outcomes is the improvement in imaging evaluation of hepatic anatomy and vascular relationships with the neoplasm¹³ and the programming of the remaining hepatic volume, obtained through vascular embolization techniques,¹⁴ rather than surgical techniques that had higher morbidity/mortality rates.

The aim of this study is to retrospectively evaluate hepatectomies with vascular resection performed at the A. C. Camargo Cancer Center over the last 10 years, assessing the outcome of morbidity and mortality associated with the procedure. Secondary objectives will include analyzing the impact of factors inherent to the surgical procedure and pathology on the morbidity and mortality encountered.

The surgical factors we expect to identify as significant include the type of vascular resection, the vessel resected, associated resection of other organs, the need for blood transfusion, and surgical time.

The pathology-related factors included histological type, clinical and pathological stage, and anatomical location.

Based on data from this institution alone, we analyzed relevant information with results comparable to the largest series published in the West.

2 | METHODS

Initially, a descriptive analysis of the variables was performed, presenting the distributions of absolute frequency (*n*) and relative frequency (%) for qualitative variables, and the main summary measures, such as mean, standard deviation, median, minimum, and maximum values, for quantitative variables.

To assess the association between Clavien's grades and qualitative variables, the chi-square test or Fisher's exact test was used, as appropriate.

To compare Clavien's grades regarding the distribution of quantitative variables, the nonparametric Mann-Whitney test was used.

The Kaplan-Meier estimator was considered to estimate overall survival at 90 days and disease-free survival at 2 years, and group comparisons regarding survival were conducted using the log-rank test.

A significance level of 5% was adopted, and statistical analyses were performed using SPSS software version 29.

3 | RESULTS

A retrospective cohort study was conducted, covering the last 10 years (from 2011 until 2021) of hepatectomies associated with vascular resections at a South American reference center located in Brazil. Patients undergoing palliative surgeries were excluded.

During this period (from 2011 until 2021), 1021 hepatectomies were performed at the evaluated center, among which 31 cases underwent hepatectomies associated with vascular resection.

Among the 31 patients analyzed, there was a balance between genders, with 51.6% being female. As for histopathological subtypes, the majority of the cases were colorectal metastasis (58%), followed by cholangiocarcinoma (26%). A slight majority of cases presented only one hepatic lesion on preoperative evaluation (58.1%), and 64.5% had unilateral lesions (20 patients) (Table 1).

Regarding preoperative treatment evaluation, 23 patients received chemotherapy, of whom 8 received chemotherapy for conversion purposes, while 15 received it for neoadjuvant purposes. Two patients received preoperative TACE, and 4 received preoperative embolization, of which 1 underwent hepatic venous deprivation.

Regarding surgical technique, 20 patients (64.5%) underwent the Pringle maneuver during resection. Resection of the extrahepatic bile duct was performed in 22.6% of patients (7 cases). As for the type of vascular resection, most patients underwent type I vascular resection, 64.5%—20 patients (25). Trisectionectomy was offered to 9 patients (29%), and 26 patients underwent major hepatectomy (83.9%). Associated radio frequency was offered to 4 patients (12.9%).

Regarding red blood cell transfusion, 12 patients (38.7%) received it intraoperatively.

Regarding histopathological results, 72% achieved R0 margin, while 20% achieved R1 margin and 8% achieved R2 margin.

Regarding morbidity outcomes, 10 cases had no surgical complications, classified as Clavien 0 (33.3%), 6.7% Clavien I, and 16.1% Clavien II. Among patients who required some form of intervention, 16.1% were Clavien III, 3.3% Clavien IV, and 23.3% Clavien V.

Regarding survival analysis at 90 days related to surgery, the type of vascular resection seemed to influence survival, with type III and II

TABLE 1 Baseline characteristics of patients submitted to hepatectomies with vascular resection.

	N (31)	Percentage (%)
Gender		
Men	16	51.6
Women	15	48.4
Histopatological type		
Hepatocarcinoma	2	6.5
Colangiocarcinoma	7	22.6
Colorectal metastasis	17	54.8
Neuroendocrine metastasis	1	3.2
Non-colorectal, non-neuroendocrine metastasis	1	3.2
Other	3	9.7
ASA		
1	0	0
2	25	80.6
3	6	19.4
4	0	0
Distribution		
Unilateral	20	64.5
Bilateral	11	35.5
Vascular resection classification		
Type I	20	64.5
Type II	5	16.1
Type III	4	12.9
Type IV	2	6.5
Hepatectomy type		
Major hepatectomy	26	83.9
Minor hepatectomy	5	16.1
Number of nodules		
Solitary	18	58.1
Multiple	13	41.9
Bile duct resection		
Yes	7	22.6
No	24	77.4
Red blood cell transfusion		
Yes	12	38.7
No	19	61.3
Preoperative chemotherapy	19	61.3
Preoperative TACE	2	12.9
Portal embolization	4	6.5

(Continues)

TABLE 1 (Continued)

	N (31)	Percentage (%)
Liver recurrence		
Yes	13	41.9
No	18	58.1

TABLE 2 Vascular resection type relation with morbidity.

Clavien	Vascular resection type			
	Type 1	Type 2	Type 3	Type 4
0/I/II	15	0	0	1
III/IV/V	4	4	3	1
Total	19	4	3	2
Exact test Fisher -Freeman-Halton	Value 12.467		Exact meaning $p < 0.001$	

being more associated with mortality possibility at 90 days ($p: 0.023$). Overall survival at 90 days was 80.6%, while disease-free survival was 67.7%.

The type of vascular resection also seemed to influence morbidity, with type II and III associated with worse morbidity, assessed through the Clavien-Dindo score with $p < 0.001$ (Table 2).

Patients undergoing combined extrahepatic bile duct resection had a worse outcome regarding morbidity compared to patients who did not undergo vascular resection, with statistical significance ($p: 0.006$) (Table 3).

Patients with bilateral disease presentation had a superior 90-day survival compared to patients with unilateral disease, 100% versus 70%, $p = 0.046$. Similarly, patients with multiple lesions had better survival compared to patients with single lesions, in terms of 90-day survival, 100% versus 66.7%, $p = 0.021$. These data will be further discussed ahead.

When analyzing the relationship between the number of nodules (single vs. multiple) and postoperative morbidity, we also found better results for multiple lesions compared to single lesions ($p = 0.020$). Similar data were found for the comparison between bilateral versus unilateral disease in relation to postoperative morbidity, with an advantage for bilateral disease ($p = 0.007$).

4 | DISCUSSION

One of the findings from the analysis relates to a higher 90-day survival rate for patients with multiple and bilateral disease. This data possibly arises from a confounding factor, as 100% of these patients in our study had colorectal metastasis as the histological type. However, the positive outcome observed in this patient group suggests that vascular invasion alone should not impede the provision of curative surgical treatment for

patients with colorectal metastasis, given there is sufficient residual liver and the surgery is conducted within a specialized center. It is important to note that these patients generally have already undergone some form of systemic therapy, requiring attention to the schedule and number of chemotherapy cycles offered and their potential hepatotoxicities.^{15,16}

The survival achieved in patients undergoing R0 resection has been proven beneficial in various studies,¹⁷ regardless of histological type, justifying efforts to propose radicality in tumor resection, even if achieving this goal requires vascular resections.

Such vascular resections may involve the vena cava,¹⁸ portal vein,¹⁹ and hepatic artery,²⁰ and there are various descriptions of vascular reconstruction techniques,¹ with different outcomes among them, but all demonstrating increased survival mainly at 1 and 3 years. In our analysis, patients undergoing arterial resection are not included, only venous resections, including vena cava, portal vein, and suprahepatic veins.

Despite the oncological benefits of achieving R0 margin through vascular resections, such surgeries carry inherent procedural risks.²¹ To mitigate these risks, it is crucial to have enhanced anatomical knowledge and surgical skills from the team, as well as adequate pre and postoperative management, and execution of treatment in major centers with expertise in this procedure. The main postoperative complications associated with vascular resection during hepatectomy include vascular thrombosis, as well as bile duct fistula²² and liver failure.²³

The complexity of vascular resection is associated with increased morbidity,²⁴ as demonstrated in various analyses worldwide. However, this data is not widely disseminated when specifically assessing hepatectomies, and there is currently no broadly accepted classification for types of vascular reconstructions. In our evaluation, we used a classification for vascular reconstructions extrapolated from mesenteric-portal reconstructions,²⁵ which clearly highlights the degree of complexity involved in different vascular reconstruction techniques.

New efforts should be focused on achieving a uniform definition of vascular resections in the context of hepatectomies, potentially with a classification system, to facilitate communication and data unification across centers worldwide.

Patients undergoing extrahepatic bile duct resection associated with hepatectomy with vascular resection experienced worse postoperative morbidity, and this approach should be considered cautiously. While the histological type that most promotes extrahepatic bile duct involvement associated with vascular compromise is cholangiocarcinoma, despite the poorer outcome in this study with statistical significance, we must consider that a positive margin is a marker of worse prognosis,²⁶ requiring careful evaluation in these cases. Many specialized centers world are highlighting the importance to obtain satisfactory margins for adequate oncological resection in such a challenging pathology,²⁷ justifying efforts to offer the best possible surgical treatment.

Without losing sight of the inherent risks of a highly complex surgical procedure, especially in pathologies that may have an unfavorable prognosis, there are patient selection protocols as well as intra and postoperative immediate follow-up protocols aimed at

TABLE 3 Bile duct resection morbidity with positive influence on outcome.

Clavien	Bile duct resection		
	Total	Sim	Não
0/I/II	17	1	16
III/IV/V	13	6	7
Total	30	7	23
Qui-quadrado Pearson's	Value 6.679a	Asyndetic significance (bilateral) 0.010	Exacto significance (two sides) $p = 0.025$
Exact test Fisher-Freeman-Halton	$p = 0.025$		

TABLE 4 Absence of relationship between variables and morbidity outcome.

Variable	Results	
Albumina	$p = 0.456$	Teste u de Mann-Whitney
TAP/INR	$p = 0.556$	Teste u de Mann-Whitney
Creatinine	$p = 0.767$	Teste u de Mann-Whitney

improving outcomes.²⁸ In our study, laboratory evaluations such as albumin, INR, or creatinine levels did not influence outcomes (Table 4), but there is literature indicating the validity of using such criteria as prognostic data.²³

It is important to highlight that the expertise and scientific understanding of oncological behavior and preoperative management in complex major hepatectomies have progressively and satisfactorily improved over the years on a global scale.^{29,30} Indicating that retrospective cohorts like ours might represent a diverse array of cases, each with a distinct therapeutic approach that has evolved over the years. Therefore, these limitations must be considered when interpreting these findings.

In our study, there was a higher prevalence of cases originating from colorectal metastasis, with a nonstatistical trend toward better postoperative outcomes in this subgroup, indicating safety in postoperative mortality outcomes consistent with wide-reaching literature.³¹ It is extensively known that the only chance of improvement in terms of overall survival for patients with colorectal liver metastasis lies in surgical resection, justifying surgical efforts to offer an RO surgery.³²

There are no data in the literature that demonstrate results from a Latin American center on the outcomes of complex resections as addressed in this study. Few studies have analyzed complex liver resections from a more general point of view, such as a study by Junior et al.,³³ which showed 53 cases analyzed within the context of multivisceral resection.

Therefore, it is clinically relevant to highlight that, in our series, those variables such as type of hepatic resection and major hepatectomies involving three segments or more, do not negatively influence postoperative mortality or surgical morbidity outcomes,³⁴ hence, not being an impediment to radical resection.

The paucity of data underscores the challenges inherent in compiling an analysis with a robust sample size within the purview of surgical treatments involving vascular resection for hepatic pathology. This limitation hampers the ability to conduct comprehensive analyses of certain variables, which would benefit from a more robust statistical assessment across multiple cohorts. Specifically, this affects the evaluation of diverse types of vascular resections, particularly type IV, which is characterized by a limited sample size, thereby, impacting the analysis of Kaplan-Meier curves and compromising statistical significance.

Despite this, trends in the literature suggest a concordance with the data presented in this analysis. An additional constraint pertains to longitudinal assessments of treatments, as variability in therapeutic modalities over time—including systemic therapies, chemoembolization, and radioembolization—can significantly influence outcomes. These modalities have undergone rapid evolution, further complicating the interpretation of longitudinal treatment efficacy.

5 | CONCLUSION

We conclude that by adhering to proper patient selection and preoperative preparation, managing patients in referral centers, and providing adequate postoperative care, hepatectomy associated with vascular resection is safe, yields good outcomes, and should be pursued in an attempt to promote curative surgery for patients. Variables such as extrahepatic bile duct resection and the complexity of vascular reconstruction impact morbidity and should be considered in surgical decision-making.

CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

The authors declare no conflict of interest.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The data that support the findings of this study are available on request from the corresponding author. The data are not publicly available due to privacy or ethical restrictions.

ORCID

Jonatha C. F. da Silva  <http://orcid.org/0000-0003-3488-998X>
 Silvio M. Torres  <http://orcid.org/0000-0001-7274-3602>

Dante A. Silva  <http://orcid.org/0000-0002-8448-8634>

Héber S. d. C. Ribeiro  <http://orcid.org/0000-0002-3412-7451>

Wilson L. da Costa Junior  <https://orcid.org/0000-0003-4460-4706>

REFERENCES

- Berumen J, Hemming A. Vascular reconstruction in hepatic malignancy. *Surg Clin North Am*. 2016;96(2):283-298. doi:10.1016/j.suc.2015.11.006
- Langella S, Menonna F, Casella M, Russolillo N, Lo Tesoriere R, Alessandro F. Vascular resection during hepatectomy for liver malignancies. Results from a tertiary center using autologous peritoneal patch for venous reconstruction. *World J Surg*. 2020;44(9):3100-3107. doi:10.1007/s00268-020-05564-5
- Mekeel KL, Hemming AW. Evolving role of vascular resection and reconstruction in hepatic surgery for malignancy. *Hepatic Oncology*. 2014;1(1):53-65. doi:10.2217/hep.13.5
- Hadjis NS, Blenkharn JI, Alexander N, Benjamin IS, Blumgart LH. Outcome of radical surgery in hilar cholangiocarcinoma. *Surgery*. 1990;107(6):597-604.
- Jamagin WR, D'Angelica MI. Advances in the management of liver and biliary tumors. *J Surg Oncol*. 2022;126(5):872-875. doi:10.1002/jso.27039
- Dokmak S, Aussilhou B, Levenson G, Guarneri G, Soubrane O. Staged double hepatectomy, double total vascular exclusion, and double venous reconstruction by peritoneal patches in one patient with colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol*. 2021;28(4):2028-2029. doi:10.1245/s10434-020-09155-5
- van Gulik TM, de Graaf W, Dinant S, Busch ORC, Gouma DJ. Vascular occlusion techniques during liver resection. *Dig Surg*. 2007;24(4):274-281. doi:10.1159/000103658
- Govil S. Liver resection under hypothermic total vascular exclusion. *Indian J Gastroenterol*. 2013;32(4):222-226. doi:10.1007/s12664-013-0328-z
- Carrascosa PM, Capuñay CM, Sisco P, et al. Evaluación hepática con TC multidetector. Angiotomografía, determinación volumétrica y hepatectomía virtual [Liver evaluation with multidetector CT. Angiotomography, volume determination and virtual hepatectomy]. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2006;36(3):131-138.
- Wang WD. Low central venous pressure reduces blood loss in hepatectomy. *World J Gastroenterol*. 2006;12(6):935. doi:10.3748/wjg.v12.i6.935
- Serradilla-Martín M, Oliver-Guillén JR, Ruiz-Quijano P, Palomares-Cano A, de la Plaza-Llamas R, Ramia JM. Surgery of colorectal liver metastases involving the inferior vena cava: a systematic review. *Cancers*. 2023;15(11):2965. doi:10.3390/cancers15112965
- Heinrich S, Baumgart J, Mittler J, Lang H. Gefäßrekonstruktionen in der Leberchirurgie [Vascular reconstruction in hepatic surgery]. *Der Chirurg*. 2016;87(2):100-107. doi:10.1007/s00104-015-0144-3
- Bismuth H, Castaing D, Garden OJ. Major hepatic resection under total vascular exclusion. *Ann Surg*. 1989;210(1):13-19. doi:10.1097/0000658-198907000-00002
- Hemming AW, Reed AI, Howard RJ, et al. Preoperative portal vein embolization for extended hepatectomy. *Ann Surg*. 2003;237(5):686-693. Discussion 691-693. doi:10.1097/01.SLA.0000065265.16728.C0
- Al-Qudah G, Ghanem M, Blebea J, Shaheen S. Blue liver: case report of blue liver. *Am J Case Rep*. 2020;21:e923553. doi:10.12659/AJCR.923553
- Liu B, Ding C, Tang W, et al. Hepatic ROS mediated macrophage activation is responsible for irinotecan induced liver injury. *Cells*. 2022;11(23):3791. doi:10.3390/cells11233791
- Ebata T, Nagino M, Kamiya Y, Uesaka K, Nagasaka T, Nimura Y. Hepatectomy with portal vein resection for hilar cholangiocarcinoma: audit of 52 consecutive cases. *Ann Surg*. 2003;238(5):720-727. doi:10.1097/01.sla.0000094437.68038.a3
- Nuzzo G, Giordano M, Giuliani F, Lopez-Ben S, Albiol M, Figueras J. Complex liver resection for hepatic tumours involving the inferior vena cava. *Eur J Surg Oncol (EJSO)*. 2011;37(11):921-927. doi:10.1016/j.ejso.2011.08.132
- Tamoto E, Hirano S, Tsuchikawa T, et al. Portal vein resection using the no-touch technique with a hepatectomy for hilar cholangiocarcinoma. *HPB*. 2014;16(1):56-61. doi:10.1111/hpb.12067
- Donati M, Stang A, Stavrou GA, Basile F, Oldhafer KJ. Extending resectability of hilar cholangiocarcinomas: how can it be assessed and improved? *Future Oncol*. 2019;15(2):193-205. doi:10.2217/fon-2018-0413
- Terasaki F, Ohgi K, Sugiura T, et al. Portal vein thrombosis after right hepatectomy: impact of portal vein resection and morphological changes of the portal vein. *HPB*. 2022;24(7):1129-1137. doi:10.1016/j.hpb.2021.12.004
- Koch M, Garden OJ, Padbury R, 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(5):680-688. doi:10.1016/j.surg.2010.12.002
- Kauffman R, Fong Y. Post-hepatectomy liver failure. *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2014;3(5):238-246. doi:10.3978/j.issn.2304-3881.2014.09.01
- Bockhorn M, Uzunoglu FG, Adham M, et al. Borderline resectable pancreatic cancer: a consensus statement by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery*. 2014;155(6):977-988. doi:10.1016/j.surg.2014.02.001
- Ouyang G, Zhong X, Cai Z, et al. The short- and long-term outcomes of laparoscopic pancreaticoduodenectomy combining with different type of mesentericocolic vein resection and reconstruction for pancreatic head adenocarcinoma: a Chinese multicenter retrospective cohort study. *Surg Endosc*. 2023;37(6):4381-4395. doi:10.1007/s00464-023-09901-2
- Ramacciato G, Corigliano N, Mercantini P, et al. Facteurs pronostiques après résection pour cholangiocarcinome hilair. *Ann Chir*. 2006;131(6-7):379-385. doi:10.1016/j.anchir.2006.03.006
- Wang Y, Lu J. Short-term and long-term clinical outcomes of combined major vessel resection for hilar cholangiocarcinoma: a propensity score analysis. *Ann Surg Treat Res*. 2023;105(5):319. doi:10.4174/astr.2023.105.5.319
- Santol J, Kim S, Gregory LA, et al. An APRI+ALBI based multivariable model as preoperative predictor for posthepatectomy liver failure. *Ann Surg*. Published online October 20, 2023. doi:10.1097/SLA.0000000000006127
- Chan ACY, Chok KSH, Dai J, et al. Transferability of liver transplantation experience to complex liver resection for locally advanced hepatobiliary malignancy—lessons learnt from 3 decades of single center experience. *Ann Surg*. 2022;275(5):e690-e697. doi:10.1097/SLA.0000000000004227
- Nagino M, Ebata T, Yokoyama Y, et al. Evolution of surgical treatment for perihilar cholangiocarcinoma: a single-center 34-year review of 574 consecutive resections. *Ann Surg*. 2013;258(1):129-140. doi:10.1097/SLA.0b013e3182708b57
- Ko S, Kirihata Y, Matsusaka M, Mukogawa T, Ishikawa H, Watanabe A. Parenchyma-sparing hepatectomy with vascular reconstruction techniques for resection of colorectal liver metastases with major vascular invasion. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(suppl 4):501-507. doi:10.1245/s10434-016-5378-x
- Akgül Ö. Role of surgery in colorectal cancer liver metastases. *World J Gastroenterol*. 2014;20(20):6113. doi:10.3748/wjg.v20.i20.6113