SÉRGIO SILVEIRA JÚNIOR

**Hepatectomia associada a ressecções
multiviscerais: estudo comparativo dos resultados
precoces e tardios**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção
do título de Doutor em Ciências

Programa de Ciências em Gastroenterologia

Orientador: Prof. Dr. Fabricio Ferreira Coelho

**São Paulo
2020**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Silveira Júnior, Sérgio
Hepatectomia associada a ressecções
multiviscerais : estudo comparativo dos resultados
precoces e tardios / Sérgio Silveira Júnior. -- São
Paulo, 2020.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Ciências em Gastroenterologia.
Orientador: Fabricio Ferreira Coelho.

Descritores: 1.Hepatectomia 2.Neoplasias
hepáticas/cirurgia 3.Complicações pós-operatórias
4.Complicações pós-operatórias 5.Análise de sobrevida
6.Estudo comparativo 7.Análise por pareamento

USP/FM/DBD-212/20

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação.
Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias.

Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentações; 2011.

Abreviatura dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

A minha família, principalmente meus pais, Sérgio e Margaret, e ao meu irmão Rodrigo, vulgo Digueba, que sempre me apoiaram em todas as decisões que tomei na vida. Amo vocês.

Aos meus padrinhos, Wilson Fernando Mattos e Lúcia Aparecida Pereira Mattos, por serem muito mais que padrinhos e estarem comigo em todos os momentos.

A Raíza Dantas de Lira Oliveira, eterna incentivadora e que sempre estará ao meu lado.

AGRADECIMENTOS

Ao Professores Ivan Ceconello, Luiz Augusto Carneiro de D'Albuquerque e Sérgio Carlos Nahas, por possibilitarem e incentivarem os mais jovens a concluírem sua pós-graduação, além de toda a capacidade de conduzirem com excelência todo o Departamento de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Em Especial ao Prof. Dr. Fabricio Ferreira Coelho, creio que não posso ter sido orientado por ninguém com mais capacidade, disposição, incentivo e vontade de ensinar seu orientando. Após essa tese, sei que posso contar com um amigo, excelente cirurgião e motivador para futuras pesquisas. Obrigado, de verdade, Fabricio.

A todos os amigos do Serviço de Fígado e Hipertensão Portal, Jaime Arthur Pirola Kruger, Gilton Marques Fonseca, Vagner Birk Jeismann e Fábio Ferrari Makidissi, em especial ao Professor Paulo Herman, pela capacidade plena de liderança, gestão e ensinamentos, que o fazem um líder de excelência reconhecido mundialmente.

Ao Dr. Maurício Mendes de Albuquerque, que desde a época da graduação me incentivou a tornar-me um Cirurgião do Aparelho Digestivo e a sempre buscar as soluções das dúvidas por meio de pesquisa, além de toda a amizade que regamos durante esses anos.

Ao Dr. Francisco Tustumi, grande amigo, pesquisador, cirurgião e incentivador desta tese.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas

Lista de tabelas

Lista de figuras

Resumo

Abstract

1	INTRODUÇÃO	1
2	OBJETIVOS	8
3	MÉTODOS	10
3.1	Análise estatística.....	16
4	RESULTADOS	18
4.1	Resultados perioperatórios.....	23
4.2	Resultados tardios	27
4.3	Análise de subgrupos	28
5	DISCUSSÃO	33
6	CONCLUSÕES	41
7	ANEXOS	43
8	REFERÊNCIAS.....	45

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ASA	- <i>American Society of Anesthesiologists physical status</i>
CAPPesq	- Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CHC	- Carcinoma hepatocelular
DP	- Desvio padrão
HC-FMUSP	- Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HR	- <i>Hazard ratio</i>
IC95%	- Intervalo de confiança de 95%
IMC	- Índice de massa corpórea
MHCCR	- Metástases hepáticas de câncer colorretal
OR	- <i>Odds ratio</i>
REDCap	- <i>Research Electronic Data Capture</i>
RHMs	- Ressecções hepáticas multiviscerais
RM	- Ressecções multiviscerais
SG	- Sobrevida global
SLD	- Sobrevida livre de doença
STROBE	- <i>Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology</i>
UTI	- Unidade de terapia intensiva
VCI	- Veia cava inferior

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Dados demográficos basais dos pacientes incluídos nos grupos ressecção hepática multivisceral (RHM) e hepatectomia isolada	21
Tabela 2 - Frequência de órgãos/estruturas adjacentes ressecadas no grupo RHM.....	22
Tabela 3 - Resultados perioperatórios dos pacientes incluídos nos grupos ressecção hepática multivisceral (RHM) e hepatectomia isolada	24
Tabela 4 - Mortalidade perioperatória nos grupos ressecção hepática multivisceral (RHM) e hepatectomia isolada nos períodos de estudo	25
Tabela 5 - Associação entre o número de órgãos ressecados e complicações maiores e mortalidade perioperatória.....	26
Tabela 6 - Associação entre órgãos específicos ressecados e complicações maiores e mortalidade perioperatória.....	26

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** - Paciente de 51 anos com neoplasia de suprarrenal direita.
A - Corte coronal de tomografia de abdome mostrando volumosa massa invadindo o lobo hepático direito, deslocando a veia hepática direita (VHD) e veia cava inferior (VCI). Veia hepática média (VHM) pérvia. B - Corte coronal evidenciando invasão do parênquima renal direito (setas amarelas) e da cúpula diafragmática direita (setas brancas) 12
- Figura 2** - Aspectos cirúrgicos do paciente exemplificado na Figura 1. A - Deslocamento medial da massa evidenciando ressecção do diafragma por invasão direta do tumor. B - Retirada da peça cirúrgica contendo o lobo hepático direito, diafragma, suprarrenal e rim direitos. C- Aspecto final com exposição da veia cava inferior (VCI), rafia primária da cúpula diafragmática (setas) e loja renal direita vazia..... 13
- Figura 3** - Fluxograma de inclusão dos pacientes no estudo 19
- Figura 4** - Sobrevida global dos pacientes submetidos a ressecções multiviscerais (casos) e hepatectomia isolada (controles) 27
- Figura 5** - Sobrevida livre de doença dos pacientes submetidos a ressecções multiviscerais (casos) e hepatectomia isolada (controles)..... 28
- Figura 6** - Sobrevida global dos pacientes portadores de metástases hepáticas de câncer colorretal submetidos a ressecções multiviscerais (casos) e hepatectomia isolada (controles) 29

Figura 7 - Sobrevida livre de doença dos pacientes portadores de metástases hepáticas de câncer colorretal submetidos a ressecções multiviscerais (casos) e hepatectomia isolada (controles).....	30
Figura 8 - Sobrevida global dos pacientes portadores de CHC submetidos a ressecções multiviscerais (casos) e hepatectomia isolada (controles)	31
Figura 9 - Sobrevida livre de doença dos pacientes portadores de CHC submetidos a ressecções multiviscerais (casos) e hepatectomia isolada (controles)	32

RESUMO

Silveira Júnior S. *Hepatectomia associada a ressecções multiviscerais: estudo comparativo dos resultados precoces e tardios* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2020.

Introdução: As hepatectomias associadas à ressecção em monobloco de órgãos adjacentes são procedimentos complexos, que tem como objetivo a obtenção de margens cirúrgicas livres. No entanto, poucos estudos avaliaram as ressecções hepáticas multiviscerais (RHMs), desta forma, suas indicações bem como seus resultados ainda são controversos. **Objetivo:** Comparar os resultados perioperatórios e tardios de pacientes submetidos a RHMs com os de pacientes contemporâneos submetidos a hepatectomias isoladas. **Métodos:** Foram estudados a partir de um banco de dados prospectivo, pacientes adultos consecutivos submetidos a ressecções hepáticas entre 2007 e 2018 (1211 hepatectomias). Foi realizado estudo comparativo pareando 1 caso (RHM) com 2 controles (hepatectomia isolada). As variáveis pareadas foram sexo, idade e tipo de ressecção hepática. Adicionalmente, foi realizada análise de risco para avaliar o impacto das RHMs na morbidade e mortalidade perioperatórias, bem como na sobrevida tardia destes pacientes. **Resultados:** Durante o período do estudo, 53 RHMs foram comparadas com 106 controles. Os grupos foram homogêneos em relação às características clínico-epidemiológicas basais.

Os pacientes submetidos a RHMs apresentaram maior tempo operatório (430 ± 144 vs. 359 ± 134 minutos, $p = 0,005$), maior perda sanguínea (991 ± 1492 vs. 507 ± 591 ml; $p = 0,011$), maior tempo de internação (13 ± 12 vs. 8 ± 6 dias; $p = 0,003$) e maior mortalidade perioperatória (9,4 vs. 1,9%, $p = 0,042$). Na análise temporal houve diferença na mortalidade apenas na fase inicial da experiência quando comparada aos pacientes submetidos à hepatectomia isolada: 2007-2010 (25 vs. 2,9%, $p = 0,048$), 2011-2014 (6,3 vs. 2,8%, $p = 0,533$), 2015-2018 (4 vs. 0%, $p = 0,403$). O número de órgãos ressecados não foi fator prognóstico independente para complicações maiores (*Odds ratio* [OR] 1 órgão = 1,8 [0,54-6,05]; OR ≥ 2 órgãos = 4,0 [0,35-13,84]) ou mortalidade perioperatória (OR 1 órgão = 5,2 [0,91-29,51]; OR ≥ 2 órgãos = 6,5 [0,52-79,60]). Não foi observada diferença na sobrevida global ($p = 0,771$) ou livre de doença ($p = 0,28$) entre os grupos.

Conclusões: As RHMs são exequíveis, com morbidade semelhante às hepatectomias isoladas, cursando, no entanto, com maior mortalidade perioperatória, em especial na fase inicial da experiência. As RHMs oferecem resultados tardios semelhantes aos de pacientes submetidos à hepatectomia isolada, sendo opção de tratamento potencialmente curativo para pacientes selecionados com neoplasias localmente avançadas em centros especializados.

Descritores: Hepatectomia; Neoplasias hepáticas/cirurgia; Complicações pós-operatórias; Análise de sobrevida; Estudo comparativo; Análise por pareamento

ABSTRACT

Silveira Júnior S. *Combined liver and multivisceral resections: a comparative analysis of short and long-term outcomes* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2018.

Introduction: En-bloc liver and adjacent organs resections are technically demanding procedures aiming to obtain clear surgical margins. Few studies assessed the outcomes of multivisceral liver resections (MLRs); therefore, the results and indications of MLRs remain unclear. **Aim:** To compare short and long-term outcomes of patients submitted MLRs with those of contemporary patients submitted to isolated hepatectomies. **Methods:** Consecutive adult patients submitted to liver resections between 2007 and 2018 were studied from a prospective database (1211 hepatectomies). A case-matched 1:2 study was performed comparing MLRs and isolated hepatectomy. The paired variables were sex, age, and type of liver resection. Additionally, a risk analysis was performed to evaluate the association between MLRs and morbidity, mortality and long-term outcomes. **Results:** During the study period, 53 MLRs were compared with 106 well-matched controls. The groups were homogeneous regarding baseline characteristics. Patients undergoing MLRs had longer operative time (430 ± 144 vs. 359 ± 134 min, $P = 0.005$); higher estimated blood loss (991 ± 1492 vs. 507 ± 591 ml; $P = 0.011$), longer hospital stay (13 ± 12 vs. 8 ± 6 days; $P = 0.003$) and

higher perioperative mortality (9.4 vs. 1.9%, $P = 0.042$). Temporal analysis of mortality showed difference between the groups only in the early experience: 2007-2010 (25 vs. 2.9%, $P = 0.048$), 2011-2014 (6.3 vs. 2.8%, $P = 0.533$), 2015-2018 (4 vs. 0%, $P = 0.403$). Number of resected organs was not an independent prognostic factor for perioperative complications (Odds ratio [OR] 1 organ = 1.8 [0.54-6.05]; OR ≥ 2 organs = 4.0 [0.35-13.84]) or perioperative mortality (OR 1 organ = 5.2 [0.91-29.51]; OR ≥ 2 organs = 6.5 [0.52-79.60]). No differences in overall ($P = 0.771$) and disease-free survival ($P = 0.28$) were observed. **Conclusions:** MLRs are feasible with similar morbidity and higher perioperative mortality in the early experience. MLRs did not negatively affect long-term outcome; therefore, extended resections may offer a valuable option of potentially curative treatment for locally advanced liver neoplasms in high-volume centers.

Keywords: Hepatectomy, Liver neoplasms/surgery, Postoperative complications, Survival analysis, Comparative study; Matched pair analysis

1 INTRODUÇÃO

As ressecções hepáticas são consideradas procedimentos de alta complexidade, com risco elevado de complicações graves e óbito no período perioperatório.¹ Por estas razões, o desenvolvimento da cirurgia hepática só foi possível a partir do conhecimento da anatomia cirúrgica do fígado, do desenvolvimento de métodos eficazes de transecção do parênquima, e de técnicas de controle vascular e dos pedículos hepáticos.¹⁻⁴ O domínio desses preceitos técnicos, associado ao desenvolvimento do cuidado anestésico e da terapia intensiva, levou à sensível melhora nos resultados das ressecções hepáticas nas últimas décadas.^{5,6} Atualmente, em centros de excelência, a morbidade associada ao procedimento varia de 20% a 50%, com taxas de transfusão de hemoderivados menores que 20% e mortalidade abaixo de 5%.⁶⁻¹⁰

A morbimortalidade decorrente das ressecções hepáticas está relacionada a diversos fatores, dentre os quais podemos citar a condição clínica do paciente, a presença de comorbidades, a função hepática pré-operatória, a extensão da ressecção hepática, o volume de sangramento intraoperatório (e necessidade de transfusão de hemoderivados), além da ressecção simultânea de outros órgãos abdominais.¹¹⁻¹⁵

O impacto das ressecções multiviscerais (RMs) tem sido estudado em diversos tipos de neoplasias gastrointestinais, tais como cólon, estômago e pâncreas.¹⁶⁻¹⁸ No câncer colorretal cerca de 10% dos pacientes têm envolvimento de órgãos adjacentes por contiguidade, o que classifica a doença como localmente avançada (T4).¹⁹ Nesse contexto, a ressecção em monobloco da lesão colorretal e dos órgãos adjacentes acometidos é necessária para a obtenção de margens livres (ressecção R0).²⁰ Diversos autores demonstraram que as RMs de tumores colorretais têm morbidade e mortalidade aceitáveis, proporcionando possibilidade de sobrevida a longo prazo para estes pacientes.^{16,19,20} Em revisão sistemática, Mohan *et al.*²⁰ estudaram 1575 pacientes submetidos a RMs por câncer colorretal localmente avançado e mostraram que a ressecção R0 foi o preditor com maior associação à sobrevida tardia. Mais recentemente, Leijssen *et al.*²¹ demonstraram maior sobrevida global (SG 70% vs. 46%, $p < 0,001$) e sobrevida livre de doença (SLD) em 5 anos (74,1% vs. 52,7%, $p < 0,001$) em pacientes submetidos a RMs por tumores colônicos localmente avançados (T4), quando comparados a pacientes não submetidos a ressecções alargadas. Adicionalmente, observou-se que os pacientes submetidos a RMs no contexto de doença localmente avançada apresentaram desfechos oncológicos comparáveis aos de pacientes com doença menos avançada (T3).

Os resultados das RMs no câncer gástrico foram estudados em casuísticas heterogêneas, compostas principalmente por séries de casos e coortes retrospectivas.^{17,22} Os estudos comparativos existentes mostram que as ressecções gástricas alargadas estão associadas a maior morbimortalidade

perioperatória.^{23,24} Norero *et al.*²³ observaram que os pacientes submetidos a RMs apresentaram maior mortalidade em 30 dias [*Odds ratio* (OR) = 1,6 (1,09-2,36); $p = 0,016$]. Em estudo realizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), Dias *et al.*²⁵ demonstraram que os pacientes submetidos a RMs apresentaram mais complicações perioperatórias do que os submetidos à gastrectomia padrão (OR 1-2 órgãos = 5,89; OR 3-4 órgãos = 38,01), com impacto negativo na SG (71,5% vs. 55,4%; $p < 0,001$) e SLD (77,8% vs. 51%; $p < 0,001$).

O conceito de RM pancreática é mais bem estabelecido na literatura, sendo definido como a exérese de pelo menos um órgão ou estrutura não ressecada em uma pancreatectomia padrão.^{26,27} Algumas séries mostraram a exequibilidade destes procedimentos.^{28,29} No entanto, Petrucciani *et al.*²⁶, em revisão sistemática recente de estudos comparativos, mostraram que as RMs pancreáticas estão associadas a maior morbidade (variando de 56% a 69% vs. 37% a 50%) e mortalidade (10% vs. 4%) quando comparadas às pancreatectomias isoladas.

A maior experiência com ressecção hepática simultânea a outros órgãos gastrointestinais advém do câncer colorretal com metástases hepáticas sincrônicas.³⁰ Apesar dos resultados iniciais controversos, estudos recentes demonstram a exequibilidade e segurança das ressecções simultâneas em centros especializados.^{31,32} Por outro lado, poucos estudos avaliaram os resultados das hepatectomias associadas à ressecção de órgãos adjacentes por invasão direta [ressecções hepáticas multiviscerais (RHMs)].^{15,33}

Diversos autores demonstraram o impacto das margens livres no prognóstico oncológico de neoplasias primárias e metastáticas para o fígado.³⁴⁻³⁶ Dessa forma, cada vez mais tem se procurado a ressecção das neoplasias hepáticas, a despeito de invasão tumoral de órgãos adjacentes, a qual até recentemente era considerada critério de irresssecabilidade.³³

As RHMs têm sido possíveis em centros de excelência em cirurgia hepatobiliar em virtude dos avanços técnicos da cirurgia hepática, além de melhorias no cuidado perioperatório.³⁷ Adicionalmente, o desenvolvimento dos exames de imagem axiais permitiu um melhor planejamento cirúrgico. Atualmente, com os exames de imagem seccionais contrastados de alta resolução é possível a avaliação do volume tumoral, bem como a previsão mais acurada da invasão de órgãos adjacentes e a estimativa do volume hepático remanescente.¹⁵

As resseções hepáticas associadas à duodenopancreatectomia, indicadas mais frequentemente em pacientes com tumores de vesícula biliar e colangiocarcinomas extra-hepáticos, têm sido empregadas especialmente em centros orientais.³⁸⁻⁴⁰ No entanto, as evidências disponíveis mostram aumento expressivo da morbimortalidade perioperatória.^{38,41} Em estudo multicêntrico europeu incluindo 66 pacientes (19 centros), 50% deles apresentaram complicações maiores no perioperatório, sendo a mortalidade em 90 dias de 15%.⁴² Em nosso meio, Fernandes *et al.*⁴¹ analisaram retrospectivamente 35 pacientes submetidos à hepatoduodenopancretactomia e observaram que 97,5% destes apresentaram morbidade relacionada à cirurgia, com mortalidade de 34,2%. Os resultados atuais não permitem que este tipo de

procedimento seja indicado rotineiramente, mesmo em centros de especializados.^{43,44}

Existem ainda outros cenários em que as RHMs são necessárias, tais como em pacientes com lesões hepáticas com invasão por contiguidade de órgãos adjacentes ou pacientes com tumores de outros sítios com invasão direta do parênquima hepático, como por exemplo, tumores colônicos (em especial de cólon direito/ângulo hepático), tumores gástricos, e tumores renais ou da suprarrenal direita.^{15,16,45}

Os trabalhos que avaliaram as RHMs são, em sua maioria, séries de caso ou coortes retrospectivas com número limitado de pacientes e resultados contraditórios. De Santibañes *et al.*¹⁵ analisando os resultados de 21 pacientes submetidos a RHMs, observaram a ocorrência de complicações em 57% dos pacientes (36% apresentaram complicações maiores) e mortalidade perioperatória de 9%. Nesta casuística, a ressecção de quatro ou mais órgãos aumentou em 9x o risco de complicações perioperatórias maiores. Por outro lado, Hand *et al.*³³ em estudo comparativo, analisando pacientes portadores de metástases hepáticas de câncer colorretal (MHCCR), não observaram diferença nos resultados perioperatórios de pacientes submetidos ou não a RHMs.

Subgrupo de interesse no contexto das RHMs, são os pacientes que necessitam de ressecções vasculares, em especial da veia cava inferior (VCI) ou do confluyente hepatocaval. Malde *et al.*⁴⁶ publicaram experiência com mais de 2100 hepatectomias, sendo a ressecção associada da VCI necessária em 35 pacientes (1,6%), cursando com morbidade de 40% e

mortalidade de 11,4%. Nessa casuística, a ressecção R0 foi fator independente relacionado com a sobrevida tardia dos pacientes. Em revisão sistemática recente, Zhou *et al.*⁴⁷ estudaram pacientes submetidos à hepatectomia associada à ressecção da VCI, incluindo 38 estudos não comparativos (258 pacientes) e observaram resultados satisfatórios, com morbidade de 40% e mortalidade perioperatória de 5%.

Apesar de exequíveis, os resultados e indicações das RHMs ainda são controversos. Inicialmente, não existe na literatura critério claro conceituando as RHMs, por esta razão, grande parte dos estudos existentes é composta por casuísticas heterogêneas, incluindo no mesmo grupo hepatectomias com ressecção de órgãos adjacentes por invasão direta e resseções simultâneas de tumores gastrointestinais e metástases hepáticas (sem invasão direta do fígado pelo tumor primário). Além disso, a maioria das séries existentes são coortes retrospectivas não comparativas, sendo raros os trabalhos que comparam as RHMs com as hepatectomias isoladas.^{48,49} Desta forma, existe carência de evidências de melhor qualidade que embasem o emprego das RHMs, persistindo dúvidas quanto aos seus resultados precoces e tardios, bem como o seu real benefício clínico no tratamento de pacientes com neoplasias localmente avançadas.

2 OBJETIVOS

O objetivo do presente estudo foi comparar os resultados perioperatórios e tardios de pacientes submetidos a RHMs com os de pacientes contemporâneas submetidos à ressecção hepática isolada.

3 MÉTODOS

O protocolo de pesquisa do presente estudo foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do HC-FMUSP (Anexo A). Para a organização e condução do presente protocolo clínico foram utilizadas as recomendações *Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology* (STROBE).⁵⁰

Foram estudados, a partir de um banco de dados eletrônico prospectivo [*Research Electronic Data Capture* (REDCap)]⁵¹ mantido pelo Serviço de Cirurgia do Fígado e Hipertensão Portal do HC-FMUSP, pacientes adultos consecutivos submetidos à ressecção hepática no período de janeiro de 2007 a dezembro de 2018.

Foram incluídos no estudo pacientes submetidos à hepatectomia com intenção curativa, associada ou não à ressecção de órgãos ou estruturas adjacentes, por lesões hepáticas primárias e secundárias, ou neoplasias de outros sítios com invasão direta do parênquima hepático.

A definição de RHMs utilizada foi derivada do conceito utilizado em cirurgia pancreática, em que se define RM como a exérese de pelo menos um órgão ou estrutura não ressecada em uma pancreatectomia padrão.²⁶⁻²⁷ Desta forma, foram consideradas RHMs as hepatectomias (anatômicas ou não) associadas à ressecção em monobloco de ao menos um órgão/estrutura adjacente não habitualmente ressecado em uma hepatectomia isolada

(Figuras 1 e 2). Pacientes submetidos à ressecção diafragmática foram considerados elegíveis quando esta foi de espessura total. Foram incluídos pacientes com necessidade de ressecção vascular de grandes vasos, como ressecção da VCI e/ou do confluente hepatocaval.

Figura 1 - Paciente de 51 anos com neoplasia de suprarrenal direita. A - Corte coronal de tomografia de abdome mostrando volumosa massa invadindo o lobo hepático direito, deslocando a veia hepática direita (VHD) e veia cava inferior (VCI). Veia hepática média (VHM) pérvia. B - Corte coronal evidenciando invasão do parênquima renal direito (setas amarelas) e da cúpula diafragmática direita (setas brancas)

Figura 2 - Aspectos cirúrgicos do paciente exemplificado na Figura 1. A - Deslocamento medial da massa evidenciando ressecção do diafragma por invasão direta do tumor. B - Retirada da peça cirúrgica contendo o lobo hepático direito, diafragma, suprarenal e rim direitos. C- Aspecto final com exposição da veia cava inferior (VCI), rafia primária da cúpula diafragmática (setas) e loja renal direita vazia

Não foram consideradas RHMs a retirada concomitante da vesícula biliar ou de elementos do pedículo hepático (via biliar, artéria hepática ou veia porta). Nesse contexto, não foram incluídos pacientes com colangiocarcinoma hilar, subgrupo de pacientes em que, em geral, são necessárias ressecções associadas de elemento do hilo hepático e com risco de complicações relacionadas à obstrução biliar e colestase. Da mesma forma, não foram incluídos pacientes submetidos a hepatopancreatectomia, por ser indicada muito seletivamente no Serviço, em virtude da elevada morbimortalidade.

Foram excluídos ainda, pacientes submetidos à ressecção simultânea de tumores gastrointestinais e metástases hepáticas sincrônicas sem invasão direta do fígado pelo tumor primário.

A avaliação dos exames pré-operatórios, bem como a indicação do procedimento cirúrgico, foi realizada após discussão em reunião multidisciplinar semanal do Serviço de Cirurgia do Fígado e Hipertensão Portal do HC-FMUSP.

Os pacientes elegíveis foram divididos em dois grupos: RHM e hepatectomia isolada. Cada caso foi pareado com dois controles do mesmo gênero, faixa etária e submetidos ao mesmo tipo de ressecção hepática isolada. Adicionalmente, foi realizada análise de risco, para avaliação do impacto das RHMs (bem como do número de órgãos/estruturas adjacentes ressecados) nos resultados perioperatórios e tardios dos pacientes.

De cada paciente incluído foram estudadas as seguintes características pré-operatórias: idade, gênero, índice de massa corpórea (IMC), diagnóstico, tamanho e localização das lesões, exames pré-operatórios realizados (imagem e laboratoriais), comorbidades, classificação segundo a *American Society of Anesthesiologists (ASA) physical status score*, cirurgias prévias, necessidade de embolização portal pré-operatória, além da presença de hepatopatia crônica e hipertensão portal. Com relação ao intraoperatório, as informações de interesse foram: a via de acesso, tipo de ressecção hepática realizada, tipo e número de órgãos/tecidos adjacentes ressecados, tempo de cirurgia, necessidade de pinçamento do pedículo hepático (Manobra de Pringle), sangramento estimado e

necessidade de transfusão de hemoderivados. Das peças cirúrgicas foram estudadas a frequência de margens livres e a sua menor distância [aferida em milímetros (mm)]. No período pós-operatório, foram estudados a necessidade e o tempo de internação em unidade de terapia intensiva (UTI), o tempo de internação hospitalar, as complicações e mortalidade perioperatórias, bem como a SG e SLD.

A nomenclatura dos procedimentos cirúrgicos realizados seguiu a terminologia de Brisbane.⁵² Hepatectomia maior foi definida como a ressecção de três ou mais segmentos hepáticos. O sangramento intraoperatório foi estimado pelo volume aspirado (descontado o volume de cristalóide infundido no campo) mais volume inferido pelo peso das compressas utilizadas durante o procedimento.⁵³ A morbidade e mortalidade perioperatórias foram consideradas até 90 dias após o procedimento cirúrgico. As complicações perioperatórias foram estratificadas em menores (graus I/II) e maiores (graus III/IV), de acordo com a Classificação de Dindo-Clavien.⁵⁴ A SG foi definida como o intervalo de tempo após a ressecção hepática e a data do óbito ou da última consulta, e a SLD como o intervalo de tempo entre ressecção hepática e o diagnóstico da recidiva tumoral ou última consulta do paciente. A SG e SLD foram comparadas em toda a amostra incluída nos grupos RHM e hepatectomia isolada, e em dois subgrupos específicos: pacientes portadores de MHCCR e pacientes com diagnóstico de carcinoma hepatocelular (CHC).

3.1 Análise estatística

As variáveis quantitativas foram descritas por meio da média, desvio padrão (DP), mediana e quartis (25-75), e comparadas por meio do Teste de Mann-Whitney. As variáveis qualitativas foram descritas por meio de frequências absolutas e relativas e comparadas por meio dos testes de Qui-quadrado ou Teste exato de Fisher.

Visando a homogeneização dos grupos, foi realizado o pareamento dos pacientes utilizando as variáveis: idade, gênero e tipo de hepatectomia (hepatectomia direita, hepatectomia esquerda, trissectomia direita, trissectomia esquerda, bissegmentectomia, segmentectomia e ressecção não anatômica). Para as comparações pretendidas foram alocados dois controles (hepatectomia isolada) para cada caso (RHM).

A associação das RHMs com a morbidade e mortalidade perioperatórias foram calculadas e sumarizadas pelo *Odds ratio* (OR) e intervalo de confiança de 95% (IC95%). Para a comparação dos resultados perioperatórios foram considerados todos os pacientes incluídos nos grupos. No entanto, para as análises de sobrevida, visando homogeneizar as amostras estudadas, foram incluídos apenas os pacientes com lesões hepáticas primárias e secundárias, excluindo-se os pacientes com lesões extra-hepáticas.

A SG e SLD foram estimadas pelo método de Kaplan-Meier e comparadas pelo teste de *log-rank* (Mantel-Cox). O efeito das RHMs na sobrevida foi avaliado pelo modelo de riscos proporcionais de Cox e sumarizado pelo *Hazard ratio* (HR) e IC95%.

Todos os testes realizados levaram em consideração um α bidirecional de 0,05, utilizando o software IBM SPSS 25 (*Statistical Package for the Social Sciences*).

4 RESULTADOS

Durante o período do estudo, foram realizadas 1211 ressecções hepáticas no Serviço de Cirurgia do Fígado e Hipertensão Portal do HC-FMUSP. Foram identificadas inicialmente 145 hepatectomias associadas a ressecções de outros órgãos/estruturas. Após aplicação dos critérios de exclusão, 53 (4,4%) foram classificadas como RHMs e comparadas com 106 controles submetidos ao mesmo tipo de hepatectomia isolada (Figura 3).

RHMs: ressecções hepáticas multiviscerais

Figura 3 - Fluxograma de inclusão dos pacientes no estudo

As características clínicas, laboratoriais e cirúrgicas basais dos grupos são mostradas na Tabela 1. Após o pareamento, os grupos se tornaram homogêneos para todas as variáveis basais, com exceção da porcentagem de tumores extra-hepáticos, os quais foram incluídos apenas no grupo RHM (11,3% vs. 0%, $p = 0,011$) e do tamanho dos tumores ressecados ($70 \pm 54,2$ mm no grupo RHM vs. $48,2 \pm 37,6$ mm no grupo hepatectomia isolada, $p = 0,027$).

Tabela 1 - Dados demográficos basais dos pacientes incluídos nos grupos ressecção hepática multivisceral (RHM) e hepatectomia isolada

	RHM (n=53)	Hepatectomia isolada (n=106)	p
Idade (anos, média ± DP)	59±15	55±16	0,478
Gênero (%)			1
Masculino	25 (47,2%)	50 (47,2%)	
Feminino	28 (52,8%)	56 (52,8%)	
IMC (kg/m², média ± DP)	26,3±4,5	25,3±4,7	0,069
Diagnóstico (%)			
Carcinoma hepatocelular	9 (17%)	12 (11,3%)	0,330
Colangiocarcinoma	5 (9,4%)	8 (7,5%)	0,536
Outros tumores primários	5 (9,4%)	14 (13,2%)	0,608
MHCCR	23 (43,4%)	62 (58,5%)	0,092
Outras metástases hepáticas	5 (9,4%)	10 (9,4%)	1
Tumores extra-hepáticos	6 (11,3%)	0	0,011
Cirrose hepática (%)	5 (9,4%)	5 (4,7%)	0,305
Hipertensão portal (%)	1 (1,9%)	2 (1,9%)	1
Número de nódulos ressecados (%)			0,059
1	35 (66%)	53 (50%)	
2	9 (17%)	18 (17,5%)	
3	3 (5,7%)	23 (21,7%)	
>3	6 (11,3%)	12 (11,3%)	
Diâmetro máximo do tumor (mm, média ± DP)	70±54,2	48,2±37,6	0,027
Cirurgia abdominal prévia (%)	35 (66%)	80 (75,5%)	0,259
ASA score (%)			0,199
I	8 (15,1%)	27 (13,0%)	
II	37 (70%)	73 (68,5%)	
III	8 (15,1%)	7 (14,8%)	
IV	0	1 (3,7%)	
Hemoglobina (g/dL, média ± DP)	12,7±1,4	13±1,7	0,179
Plaquetas (10³/mm³, média ± DP)	238,3±100,8	227,9±102,2	0,486
Bilirrubina (g/dL, média ± DP)	0,6±0,4	0,6±0,7	0,307
Albumina (g/dL, média ± DP)	4,2±0,5	4,2±0,5	0,251
INR (média ± DP)	1,2±0,1	1,1±0,2	0,456
Creatinina (mg/dL, média ± DP)	0,8±0,2	0,9±0,3	0,815
Acesso cirúrgico			0,793
Aberto	48 (90,6%)	95 (89,6%)	
Minimamente invasivo	7 (13,2%)	11 (10,4%)	
Manobra de Pringle (%)	31 (58,5%)	63 (59,3%)	1
Embolização portal pré-operatória	2 (3,8%)	5 (4,7%)	1

ASA: American Society of Anesthesiologists, IMC: índice de massa corpóreo, INR *international normalized ratio*, DP: desvio padrão

No grupo RHM, o número mediano de órgãos/estruturas adjacentes ressecadas foi de 1 (variando de 1 a 4). A frequência dos órgãos adjacentes ressecados é mostrada na Tabela 2, a estrutura mais frequentemente ressecada foi o diafragma (29%), seguido pela ressecção em monobloco do fígado e VCI em 16,1% dos casos. Nos pacientes submetidos à ressecção diafragmática, o tamanho do fragmento ressecado variou de 3 x 3 cm até ressecção completa da cúpula direita. Dos 18 casos que foram submetidos à ressecção do diafragma, o reparo primário foi possível em 16 (88,9%), em dois pacientes foi necessário do uso de tela para reconstrução do mesmo.

Tabela 2 - Frequência de órgãos/estruturas adjacentes ressecadas no grupo RHM

Órgão/estrutura	n	%
Diafragma	18	29%
Estômago	8	12,9%
Duodeno	4	6,5%
Intestino delgado	3	4,8%
Adrenal	2	3,2%
Rim (+ adrenal)	9	14,5%
Cólon	7	11,3%
VCI	10	16,1%
Pulmão	1	1,6%

RHM: ressecção hepática multivisceral, VCI: veia cava inferior

4.1 Resultados perioperatórios

Os resultados perioperatórios são mostrados na Tabela 3. Não foi observada diferença na morbidade, complicações maiores ou menores, necessidade de reoperação ou na frequência de margens livres entre os grupos. Os pacientes submetidos a RHMs apresentaram maior tempo operatório (430 ± 144 min vs. 359 ± 134 min, $p = 0,005$); maior perda sanguínea estimada (991 ± 1492 ml vs. 507 ± 591 ml; $p = 0,011$) com maior número médio de concentrados de hemácias transfundidos (1 ± 2 unidades vs. 0 unidades; $p = 0,004$); maior tempo de internação hospitalar (13 ± 12 dias vs. $8 \text{ dias} \pm 6 \text{ dias}$; $p = 0,003$) e maior mortalidade perioperatória (9,4% vs. 1,9%, $p = 0,042$). As causas de óbito no grupo RHM foram pneumonia (2), acidente vascular cerebral isquêmico (1), sangramento do trato gastrointestinal alto (1) e choque distributivo relacionado à cirurgia (1). As causas de óbito no grupo hepatectomia isolada foram sepse de foco urinário (1) e complicação após hérnia encarcerada no período pós-operatório (1). Ao analisarmos temporalmente a mortalidade perioperatória nos 12 anos de estudo, observou-se que no grupo RHM três óbitos ocorreram nos primeiros 4 anos da experiência ($3/12 = 25\%$), ocorrendo um óbito no segundo ($1/16 = 6,3\%$) e terceiro terço da casuística ($1/25 = 4\%$), respectivamente. Quando comparamos a mortalidade nos três períodos, observamos que existe diferença na mortalidade apenas na fase inicial da nossa experiência (Tabela 4).

Tabela 3 - Resultados perioperatórios dos pacientes incluídos nos grupos ressecção hepática multivisceral (RHM) e hepatectomia isolada

	RHM (n=53)	Hepatectomia isolada (n=106)	p
Perda de sangue estimada (ml)			0,011
média ± DP	991±1492	507±591	
mediana (interquartil 25-75)	600 (400-800)	300 (100-600)	
Transfusão (%)	12 (22,6%)	13 (12,2%)	0,105
Concentrado de hemácias (n)			0,004
média ± DP	1±2	0±1	
mediana (interquartil 25-75)	0 (0-2)	0 (0-0)	
Tempo operatório (min)			0,005
média ± DP	430±144	359±134	
mediana (interquartil 25-75)	430 (320-525)	360 (270-440)	
UTI (%)	50 (94,3%)	88 (83%)	0,05
Tempo de internação hospitalar (dias)			0,003
média ± DP	13±12	8±6	
mediana (interquartil 25-75)	8 (6-14)	7 (5-9)	
Morbidade^a (%)	22 (41,5%)	33 (31,1%)	0,269
Complicações menores ^b (%)	15 (28,3%)	26 (24,5%)	
Complicações maiores ^c (%)	7 (13,2%)	7 (6,7%)	
Reoperação (%)	1 (1,9%)	3 (2,8%)	1
Readmissão em UTI (%)	4 (7,5%)	5 (4,7%)	0,483
Mortalidade perioperatória^a (%)	5 (9,4%)	2 (1,9%)	0,042
Margem			0,302
Negativa	49 (92,5%)	91 (85,8%)	
Tamanho da margem (mm)			0,125
média ± DP	7,3±8,1	5,3±6,2	
mediana (interquartil 25-75)	5 (3-9)	3 (1-6)	

UTI: unidade de terapia intensiva, DP: desvio-padrão

^aaté 90 dias^bDindo-Clavien I-II^cDindo-Clavien III-I

Tabela 4 - Mortalidade perioperatória nos grupos ressecção hepática multivisceral (RHM) e hepatectomia isolada nos períodos de estudo

	RHM (n=53)	Hepatectomia isolada (n=106)	p
Período 1 (2007-2010)	3/12 (25%)	1/34 (2,9%)	0,048
Período 2 (2011-2014)	1/16 (6,3%)	1/35 (2,8%)	0,533
Período 3 (2015-2018)	1/25 (4%)	0/37 (0%)	0,403

Para a análise de risco, os pacientes submetidos a RHMs foram divididos em dois subgrupos: pacientes submetidos à hepatectomia + ressecção de 1 órgão e hepatectomia + ressecção de ≥ 2 órgãos e comparados aos pacientes submetidos à hepatectomia isolada. O número de órgãos ressecados não implicou em maior chance de complicações maiores [OR fígado + 1 órgão = 1,8 (IC95% 0,54-6,05), $p = 0,333$; OR fígado + ≥ 2 órgãos = 4,0 (IC95% 0,35-13,84), $p = 0,389$] ou mortalidade perioperatória [OR + 1 órgão = 5,2 (IC95% 0,91-29,51), $p = 0,062$; OR + ≥ 2 órgãos = 6,5 (IC95% 0,52-79,60), $p = 0,143$] (Tabela 5). Da mesma forma, não foi encontrada associação entre ressecção de órgãos específicos e complicações perioperatórias ou mortalidade (Tabela 6).

Tabela 5 - Associação entre o número de órgãos ressecados e complicações maiores e mortalidade perioperatória

Complicações maiores perioperatórias							
Órgãos ressecados	Nenhuma ou Complicações menores	%	Complicações maiores	%	Total	OR (IC95 %)	p
Fígado	99	93,4%	7	6,6%	106	1,0	
Fígado + 1	39	88,6%	5	11,4%	44	1,8 (0,54-6,05)	0,333
Fígado ≥ 2	7	77,8%	2	22,2%	9	4,0 (0,35-13,84)	0,389

Mortalidade perioperatória							
Órgãos ressecados	Não	%	Sim	%	Total	OR (IC95%)	P
Fígado	104	98,1%	2	1,9%	106	1,0	
Fígado + 1	40	90,9%	4	9,1%	44	5,2 (0,91-29,51)	0,062
Fígado ≥ 2	8	88,9%	1	11,1%	9	6,5 (0,53-79,6)	0,143

Tabela 6 - Associação entre órgãos específicos ressecados e complicações maiores e mortalidade perioperatória

	n	%	p
Complicações maiores			
Diafragma	2	14,3%	0,661
Estômago/Duodeno/intestino delgado	3	21,4%	0,111
Adrenal/Rim	1	7,1%	0,574
Cólon	1	7,1%	0,482
VCI	1	7,1%	1,000
Pulmão	0	0,0%	1,000
Mortalidade			
Diafragma	2	28,6%	0,181
Estômago/Duodeno/intestino delgado	1	14,3%	0,482
Adrenal/Rim	1	14,3%	0,340
Cólon	1	14,3%	0,275
VCI	1	14,3%	0,373
Pulmão	0	0,0%	1,000

VCI: veia cava inferior

4.2 Resultados tardios

Não foi observada diferença significativa na SG entre os grupos RHM e hepatectomia isolada ($p = 0,771$, Figura 1). Da mesma forma, não foi observada diferença na SLD ($p = 0,280$, Figura 2). A regressão de Cox não mostrou o número de órgãos ressecados como fator independente relacionado à sobrevida a longo prazo: HR fígado + 1 órgão = 1,33 (IC95% 0,52-3,40), $p = 0,558$; HR fígado + ≥ 2 órgãos = 1,2 (IC95% 0,41-3,5), $p = 0,734$.

Figura 4 - Sobrevida global dos pacientes submetidos a ressecções multiviscerais (casos) e hepatectomia isolada (controles)

Figura 5 - Sobrevida livre de doença dos pacientes submetidos a ressecções multiviscerais (casos) e hepatectomia isolada (controles)

4.3 Análise de subgrupos

Foram estudadas a SG e SLD em dois subgrupos segundo o diagnóstico: pacientes com MHCCR e CHC. No subgrupo MHCCR, não foi encontrada diferença na SG ($p = 0,759$) e SLD ($p = 0,249$) (Figuras 3 e 4). Da mesma forma, não foi observada diferença na SG ($p = 0,925$) e SLD ($p = 0,904$) em pacientes com CHC submetidos a RHM ou hepatectomia isolada (Figuras 5 e 6).

Figura 6 - Sobrevida global dos pacientes portadores de metástases hepáticas de câncer colorretal submetidos a ressecções multiviscerais (casos) e hepatectomia isolada (controles)

Figura 7 - Sobrevida livre de doença dos pacientes portadores de metástases hepáticas de câncer colorretal submetidos a ressecções multiviscerais (casos) e hepatectomia isolada (controles)

Figura 8 - Sobrevida global dos pacientes portadores de CHC submetidos a ressecções multiviscerais (casos) e hepatectomia isolada (controles)

Figura 9 - Sobrevida livre de doença dos pacientes portadores de CHC submetidos a ressecções multiviscerais (casos) e hepatectomia isolada (controles)

5 DISCUSSÃO

A definição de ressecabilidade dos tumores hepáticos sofreu grande mudança nas últimas décadas, tendo como principais fatores determinantes a carga tumoral (medida pelo número, tamanho e localização das lesões) e a possibilidade de manutenção de um remanescente hepático funcionando adequado. Ponto fundamental na determinação da ressecabilidade das lesões hepáticas é a possibilidade de sua ressecção radical (ressecção R0). Nesse contexto, as RHMs podem ser necessárias para oferecer tratamento potencialmente curativo para neoplasias primárias do fígado, alguns tipos de metástases hepáticas e tumores de outros sítios com invasão contígua do parênquima hepático.

Apesar dos resultados perioperatórios e tardios das RHMs terem sido estudados em outros tumores abdominais, tais como cólon, estômago, rim e pâncreas,^{16,17,25,26,55,56} poucos autores estudaram o impacto clínico das hepatectomias nessas RHMs, apresentando resultados contraditórios.^{45,57,58} Joyce *et al.*⁵⁷ compararam pacientes com carcinoma de células renais com (n = 34) ou sem (n = 64) invasão hepática contígua ou metástases hepáticas e demonstraram que as ressecções combinadas não afetaram negativamente os resultados perioperatórios e a longo prazo. Por outro lado, em uma coorte recente, incluindo 60 pacientes submetidos à RM por tumores abdominais superiores de várias etiologias, a ressecção hepática foi

associada a significativo aumento de complicações maiores [OR = 4,67 (IC95% 1,31-16,59); p = 0,017].⁴⁵ Eveno *et al.*¹⁶ por sua vez, demonstraram que em pacientes portadores de câncer colorretal com estadiamento clínico T4 submetidos a RMs, a presença de MHCCR sincrônicas e a realização de hepatectomia concomitante foi associada com pior SG e SLD.

Na realidade, as RHMs são procedimentos raros, mesmo em centros de grande volume, com frequência variando de 1 a 11,2%.^{33,37,46,59} Hand *et al.*³³ encontraram 19 pacientes (3,6%) submetidos a RHMs em 523 pacientes operados por MHCCR entre 2005 e 2015. Azoulay *et al.*⁵⁹ revisaram a experiência do Hospital Paul Brousse e encontraram 22 pacientes (1%) submetidos à ressecção concomitante da VCI em 2109 hepatectomias durante um período de 17 anos. Nesse sentido, revisão sistemática recente, incluindo 38 estudos observacionais, encontrou apenas 258 casos de ressecção hepática associada à VCI (média de 6,8 casos por estudo).⁴⁷ Esses dados revelam uma das grandes limitações dos estudos que avaliaram as RHMs, que é o pequeno número de pacientes incluídos mesmo em centros de referência, algo que está em acordo com os nossos achados (53 casos em mais de 1200 hepatectomias em um período de 12 anos).

Atualmente, os dados disponíveis sobre as RHMs são provenientes principalmente de pequenas séries de centros isolados. De Santibañes *et al.*¹⁵ relataram a experiência com RHMs em 21 pacientes e observaram complicações em 57% deles (36% tiveram complicações maiores), com uma taxa de mortalidade perioperatória de 9%. Nesta série, a ressecção de quatro ou mais órgãos aumentou o risco de complicações maiores em 9x.

Os autores concluíram que as RHMs apresentaram taxas aceitáveis de morbimortalidade pós-operatória, devendo, no entanto, ser realizadas apenas em pacientes criteriosamente selecionados. É importante ressaltar que nesse estudo as RHMs foram definidas como a ressecção de no mínimo dois órgãos habitualmente não ressecados em uma hepatectomia padrão ou ressecção simultânea de neoplasias colorretais e metástases hepáticas sincrônicas quando um procedimento incomum foi adicionado, como ressecções de intestino delgado, rim ou bexiga.

De fato, outra grande limitação no estudo das RHMs é a ausência de uma definição padronizada. Desta forma, muitos estudos colocam no mesmo grupo de comparação ressecções simultâneas de tumores abdominais e metástases hepáticas, e ressecções “verdadeiramente multiviscerais” por invasão direta de órgãos adjacentes, resultando em coortes bastante heterogêneas.^{15,57} No presente estudo, procuramos propor e utilizar uma definição clara de RHM, derivada da utilizada para cirurgia pancreática multivisceral.^{26,27} Desta forma, RHM foi definida como hepatectomia associada à ressecção em monobloco de pelo menos um órgão ou estrutura adjacente geralmente não removida em uma hepatectomia padrão. Apesar de controversa, a exclusão da ressecção de elementos hilares, comum no tratamento cirúrgico do colangiocarcinoma hilar, foi necessária para reduzir o viés de seleção.

Os estudos comparativos que avaliaram os resultados das RHMs são raros na literatura, e os dados disponíveis sobre sua morbimortalidade perioperatória são conflitantes.^{33,49} Com base em dados do *American*

College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program de 2005 a 2010, Li *et al.*⁴⁹ compararam pacientes submetidos à hepatectomia isolada com pacientes submetidos à ressecção concomitante de fígado e diafragma. Nessa série, os autores observaram maior tempo cirúrgico, maior taxa de transfusão, maior tempo de internação hospitalar e aumento da morbidade (38,5% vs. 28,6%; $p = 0,048$) e complicações maiores (33,3% vs. 23,4%; $p = 0,030$) nas ressecções combinadas. Por outro lado, Hand *et al.*³³ em estudo caso-controle recente, comparando os resultados em pacientes com MHCCR submetidos à RHM ($n = 19$) vs. hepatectomia isolada ($n = 57$) não encontraram diferença na morbidade e mortalidade em 30 dias.

Em nossa série, a morbidade pós-operatória foi de 41,5% no grupo RHM, não significativamente diferente do grupo hepatectomia isolada (31,1%). Esse achado foi relatado por alguns autores,^{33,37} enquanto outros encontraram maior morbidade nas ressecções estendidas.^{49,57} Apesar de não haver diferença nas complicações perioperatórias, nossos resultados confirmam que as RHMs são procedimentos de grande porte, associados a maior tempo cirúrgico, maior perda sanguínea e maior tempo de permanência hospitalar quando comparados com controles submetidos à ressecções hepáticas semelhantes, o que está em acordo com dados de outros centros.^{37,49}

Alguns estudos avaliaram os resultados de pacientes submetidos à hepatectomia associada à ressecção de órgãos adjacentes específicos, tais como diafragma e VCI. Alguns autores mostraram que as ressecções hepáticas combinadas à excisão do diafragma são exequíveis e seguras, cursando, no entanto, com maior morbidade perioperatória.^{49,60} Por outro, a

hepatectomia combinada à ressecção VCI continua sendo um procedimento desafiador devido ao alto risco de mortalidade.^{43,46} No presente estudo, foi realizada análise de risco em subgrupos específicos de acordo com os órgãos ressecados, não sendo encontrada associação com aumento de mortalidade ou morbidade, mesmo para ressecções de VCI.

As taxas de mortalidade associadas às RHMs variam de 0% a 11,4% na literatura.^{15,33,46} Apesar de alguns autores não demonstrarem maior mortalidade nas RHMs,^{33,49} no presente estudo foi encontrada mortalidade significativamente maior quando comparada aos pacientes submetidos a ressecções hepáticas semelhantes (9,4% vs. 1,9%, $p = 0,042$). Embora o número de órgãos ressecados não tenha sido fator de risco independente associado à mortalidade perioperatória, existe um incremento de risco de acordo com o número de órgãos ressecados [OR fígado + 1 órgão = 5,2 (0,91-29,51), $p = 0,062$; OR fígado ≥ 2 órgãos = 6,5 (0,53-79,6), $p = 0,143$]. Esse resultado pode ser explicado pelo número limitado de pacientes da casuística e por outros cofatores relacionados à mortalidade perioperatória. Quando analisamos os principais fatores relacionados à mortalidade, observamos que as complicações clínicas foram as principais causas de óbito perioperatório e que houve maior densidade de mortes nas fases iniciais de nossa experiência, com queda importante nos períodos subsequentes (de 25% para 4%). Estes dados sugerem o impacto positivo do ganho de experiência e da melhoria dos cuidados perioperatórios na diminuição da mortalidade associada às RHMs, desta forma, atualmente, as RHMs têm resultado semelhante ao das hepatectomias isoladas.

Poucos estudos avaliaram os resultados de longo prazo das RHMs.^{33,37} Em nossa série, a SG e SLD no grupo RHM não foram inferiores às do grupo hepatectomia isolada. O mesmo foi observado nos subgrupos de pacientes operados por MHCCR e CHC. Esses achados estão em concordância com dois estudos recentes que avaliaram pacientes com MHCCR submetidos a RHMs. No primeiro, Shinke *et al.*³⁷ compararam os resultados oncológicos de 20 pacientes submetidos à RHMs com os de 158 submetidos à hepatectomia isolada e demonstraram SG e SLD similares em 5 anos. Da mesma forma, Hand *et al.*³³, em estudo comparativo pareado (1:3), mostraram que as taxas de SG em 1, 3 e 5 anos após ressecção multivisceral e hepatectomia isolada foram semelhantes (75% vs. 82,1%; 56,6% vs. 53,4%, e 25,7% vs. 30,3%, respectivamente; $p = 0,78$). Esses achados em conjunto sugerem que as RHMs merecem atenção pelo risco de complicações e maior mortalidade perioperatória, no entanto, as ressecções estendidas não afetam negativamente os resultados a longo prazo, justificando sua indicação em centros de grande volume, em casos selecionados.

As principais limitações do presente estudo são o desenho observacional e o pequeno número de pacientes incluído, aspectos, que como comentado anteriormente, são constantes nos trabalhos que se dedicaram ao tema. Por esse motivo, optamos por um desenho que minimizasse os possíveis vieses, propondo uma definição clara de RHM, a qual exclui casos de ressecções não contíguas e de elementos hilares. Além disso, realizamos o pareamento dos pacientes pelo mesmo tipo de

resseccção hepática, o que é de fundamental importância para a validação das comparações pretendidas. Observamos ainda que após o pareamento, os grupos foram homogêneos para as principais características clínicas, epidemiológicas e cirúrgicas, o que torna nossos resultados menos sujeitos à viés.

Outra potencial crítica seria a inclusão de tumores extra-hepáticos no grupo RHM, o que poderia causar um “desbalanço” entre os grupos. No entanto, ressaltamos que esses pacientes foram utilizados apenas para avaliação dos resultados perioperatórios, os quais são menos relacionados à etiologia tumoral. Admitimos que a inclusão destes pacientes tem impacto nos resultados tardios, por essa razão, os excluímos das análises de sobrevida, mantendo apenas os tumores primários e secundários de fígado. Mesmo com a proporção semelhante desses tumores nos grupos, a avaliação da sobrevida incluindo diferentes etiologias tem limitações, por esta razão, optamos pela realização adicional da análise de subgrupos (pacientes portadores de MHCCR e CHC).

Apesar das limitações, esse é o maior estudo comparativo de boa qualidade metodológica que avaliou os resultados precoces e tardios das RHMs. Desta forma, a evidência proveniente de nossa casuística é uma das melhores disponíveis, já que não existem estudos prospectivos, sendo os mesmos de difícil realização na prática clínica.

6 CONCLUSÕES

As RHMs são exequíveis, com morbidade semelhante às hepatectomias isoladas, cursando, no entanto, com maior mortalidade perioperatória, em especial na fase inicial da experiência. As RHMs oferecem resultados tardios semelhantes aos de pacientes submetidos à hepatectomia isolada, sendo opção de tratamento potencialmente curativo em centros de excelência, para pacientes selecionados com neoplasias hepáticas localmente avançadas.

7 ANEXOS

Anexo A - Aprovação do projeto de pesquisa pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Hepatectomia associada a ressecções multiviscerais: análises dos resultados precoces e tardios

Pesquisador: Fabricio Ferreira Coelho

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 14148819.7.0000.0068

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.376.774

Objetivo da Pesquisa:

Comparar os resultados perioperatórios e tardios de pacientes submetidos à hepatectomias associadas ou não à ressecções multiviscerais.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

É uma pesquisa em base de dados que não necessita de contato com paciente e não oferece riscos. E os benefícios estão associados com a possibilidade de elucidar a real importância clínica de realizar as hepatectomias multiviscerais.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Nenhum.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Dispensa TCLE, uma vez que será realizada uma pesquisa na base de dados.

Recomendações:

Nenhuma.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Adequado para aprovação.

Situação do Parecer:

Aprovado

8 REFERÊNCIAS

1. Bismuth H, Eshkenazy R, Arish A. Milestones in the evolution of hepatic surgery. *Rambam Maimonides Med J*. 2011;2(1):e0021.
2. Hardy KJ. Liver surgery: the past 2000 years. *Aust N Z J Surg*. 1990;60(10):811-7.
3. Gurusamy KS, Sheth H, Kumar Y, Sharma D, Davidson BR. Methods of vascular occlusion for elective liver resections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(1):CD007632.
4. Simillis C, Li T, Vaughan J, Becker LA, Davidson BR, Gurusamy KS. Methods to decrease blood loss during liver resection: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(4):CD010683.
5. Fan ST, Mau Lo C, Poon RT, Yeung C, Leung Liu C, Yuen WK, et al. Continuous improvement of survival outcomes of resection of hepatocellular carcinoma: a 20-year experience. *Ann Surg*. 2011;253(4):745-58.
6. Day RW, Brudvik KW, Vauthey JN, Conrad C, Gottumukkala V, Chun YS, et al. Advances in hepatectomy technique: toward zero transfusions in the modern era of liver surgery. *Surgery*. 2016;159(3):793-801.

7. Sutton JM, Hoehn RS, Ertel AE, Wilson GC, Hanseman DJ, Wima K, et al. Cost-effectiveness in hepatic lobectomy: the effect of case volume on mortality, readmission, and cost of care. *J Gastrointest Surg.* 2016;20(2):253-61.
8. Yamashita Y, Tsuijita E, Takeishi K, Ishida T, Ikegami T, Ezaki T, et al. Trends in surgical results of hepatic resection for hepatocellular carcinoma: 1,000 consecutive cases over 20 years in a single institution. *Am J Surg.* 2014;207(6):890-6.
9. Richardson AJ, Pang TC, Johnston E, Hollands MJ, Lam VW, Pleass HC. The volume effect in liver surgery--a systematic review and meta-analysis. *J Gastrointest Surg.* 2013;17(11):1984-96.
10. Asiyanbola B, Chang D, Gleisner AL, Nathan H, Choti MA, Schulick RD, et al. Operative mortality after hepatic resection: are literature-based rates broadly applicable? *J Gastrointest Surg.* 2008;12(5):842-51.
11. Lee CW, Tsai HI, Sung CM, Chen CW, Huang SW, Jeng WJ, et al. Risk factors for early mortality after hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(39).
12. Tzeng CWD, Cooper AB, Vauthey JN, Curley SA, Aloia TA. Predictors of morbidity and mortality after hepatectomy in elderly patients: analysis of 7621 NSQIP patients. *HPB (Oxford).* 2014;16(5):459-68.

13. Pasricha PJ, Hawari R, Ahmed I, Chen J, Cotton PB, Hawes RH, et al. Submucosal endoscopic esophageal myotomy: a novel experimental approach for the treatment of achalasia. *Endoscopy*. 2007;39(9):761-4.
14. 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;42(1):251-5.
15. de Santibañes M, Dietrich A, Busnelli VC, Pekolj J, Quintana GO, de Santibanes E. Associated liver and multivisceral resections: should we extend the frontiers of resectability? *Updates Surg*. 2015;67(1):11-7.
16. Eveno C, Lefevre JH, Svrcek M, Bennis M, Chafai N, Tiret E, et al. Oncologic results after multivisceral resection of clinical T4 tumors. *Surgery*. 2014;156(3):669-75.
17. Brar SS, Seevaratnam R, Cardoso R, Yohanathan L, Law C, Helyer L, et al. Multivisceral resection for gastric cancer: a systematic review. *Gastric Cancer*. 2012;15 Suppl 1:S100-7.
18. Malinka T, Klein F, Andreou A, Pratschke J, Bahra M. Distal pancreatectomy combined with multivisceral resection is associated with postoperative complication rates and survival comparable to those after standard procedures. *J Gastrointest Surg*. 2018;22(9):1549-56.

19. Gebhardt C, Meyer W, Ruckriegel S, Meier U. Multivisceral resection of advanced colorectal carcinoma. *Langenbecks Arch Surg.* 1999;384(2):194-9.
20. Mohan HM, Evans MD, Larkin JO, Beynon J, Winter DC. Multivisceral resection in colorectal cancer: a systematic review. *Ann Surg Oncol.* 2013;20(9):2929-36.
21. Leijssen LGJ, Dinaux AM, Amri R, Kunitake H, Bordeianou LG, Berger DL. The impact of a multivisceral resection and adjuvant therapy in locally advanced colon cancer. *J Gastrointest Surg.* 2019;23(2):357-66.
22. Mita K, Ito H, Katsube T, Tsuboi A, Yamazaki N, Asakawa H, et al. Prognostic factors affecting survival after multivisceral resection in patients with clinical T4b gastric cancer. *J Gastrointest Surg.* 2017;21(12):1993-9.
23. Norero E, Vega EA, Diaz C, Cavada G, Ceroni M, Martinez C, et al. Improvement in postoperative mortality in elective gastrectomy for gastric cancer: Analysis of predictive factors in 1066 patients from a single centre. *Eur J Surg Oncol.* 2017;43(7):1330-6.
24. Tran TB, Worhunsky DJ, Norton JA, Squires MH, 3rd, Jin LX, Spolverato G, et al. Multivisceral resection for gastric cancer: results from the us gastric cancer collaborative. *Ann Surg Oncol.* 2015;22 Suppl 3:S840-7.

25. Dias AR, Pereira MA, Oliveira RJ, Ramos M, Szor DJ, Ribeiro U, et al. Multivisceral resection vs standard gastrectomy for gastric adenocarcinoma. *J Surg Oncol*. 2020.
26. Petrucciani N, Debs T, Nigri G, Giannini G, Sborlini E, Kassir R, et al. Pancreatectomy combined with multivisceral resection for pancreatic malignancies: is it justified? Results of a systematic review. *HPB (Oxford)*. 2018;20(1):3-10.
27. Hartwig W, Vollmer CM, Fingerhut A, Yeo CJ, Neoptolemos JP, Adham M, et al. Extended pancreatectomy in pancreatic ductal adenocarcinoma: definition and consensus of the International Study Group for Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery*. 2014;156(1):1-14.
28. Burdelski CM, Reeh M, Bogoevski D, Gebauer F, Tachezy M, Vashist YK, et al. Multivisceral resections in pancreatic cancer: identification of risk factors. *World J Surg*. 2011 Dec;35(12):2756-63..
29. Klompmaker S, Peters NA, van Hilst J, Bassi C, Boggi U, Busch OR, et al. Outcomes and Risk Score for Distal Pancreatectomy with Celiac Axis Resection (DP-CAR): An International Multicenter Analysis. *Ann Surg Oncol*. 2019 Mar;26(3):772-781.
30. Idrees JJ, Bagante F, Gani F, Rosinski BF, Chen Q, Merath K, et al. Population level outcomes and costs of single stage colon and liver resection versus conventional two-stage approach for the resection of metastatic colorectal cancer. *HPB (Oxford)*. 2019;21(4):456-64.

31. Boudjema K, Locher C, Sabbagh C, Ortega-Deballon P, Heyd B, Bachellier P, et al. Simultaneous Versus Delayed Resection for Initially Resectable Synchronous Colorectal Cancer Liver Metastases: A Prospective, Open-label, Randomized, Controlled Trial. *Ann Surg.* 2020.
32. Gavriilidis P, Sutcliffe RP, Hodson J, Marudanayagam R, Isaac J, Azoulay D, et al. Simultaneous versus delayed hepatectomy for synchronous colorectal liver metastases: a systematic review and meta-analysis. *HPB (Oxford).* 2018;20(1):11-9.
33. Hand F, Sanabria Mateos R, Durand M, Fennelly D, McDermott R, Maguire D, et al. Multivisceral resection for locally invasive colorectal liver metastases: outcomes of a matched cohort analysis. *Dig Surg.* 2018;35(6):514-9.
34. Margonis GA, Buettner S, Andreatos N, Wagner D, Sasaki K, Barbon C, et al. Prognostic Factors Change Over Time After Hepatectomy for Colorectal Liver Metastases: A Multi-institutional, International Analysis of 1099 Patients. *Ann Surg.* 2019;269(6):1129-37.
35. Gruttadauria S, Pagano D, Corsini LR, Cintorino D, Li Petri S, Calamia S, et al. Impact of margin status on long-term results of liver resection for hepatocellular carcinoma: single-center time-to-recurrence analysis. *Updates Surg.* 2020;72(1):109-17.

36. Bartsch F, Baumgart J, Hoppe-Lotichius M, Straub BK, Heinrich S, Lang H. Intrahepatic cholangiocarcinoma - influence of resection margin and tumor distance to the liver capsule on survival. *BMC Surg.* 2020;20(1):61.
37. Shinke G, Noda T, Eguchi H, Iwagami Y, Yamada D, Asaoka T, et al. Surgical outcome of extended liver resections for colorectal liver metastasis compared with standard liver resections. *Mol Clin Oncol.* 2018;9(1):104-11.
38. Sakamoto Y, Nara S, Kishi Y, Esaki M, Shimada K, Kokudo N, et al. Is extended hemihepatectomy plus pancreaticoduodenectomy justified for advanced bile duct cancer and gallbladder cancer? *Surgery.* 2013;153(6):794-800.
39. Ebata T, Yokoyama Y, Igami T, Sugawara G, Mizuno T, Nagino M. Review of hepatopancreatoduodenectomy for biliary cancer: an extended radical approach of Japanese origin. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2014;21(8):550-5.
40. Zhou Y, Zhang Z, Wu L, Li B. A systematic review of safety and efficacy of hepatopancreatoduodenectomy for biliary and gallbladder cancers. *HPB (Oxford).* 2016 Jan;18(1):1-6.
41. Fernandes Ede S, Mello FT, Ribeiro-Filho J, Monte-Filho AP, Fernandes MM, Coelho RJ, Matos MC, Souza AA, Torres OJ. The largest western experience with hepatopancreatoduodenectomy: lessons learned with 35 cases. *Arq Bras Cir Dig.* 2016 Mar;29(1):17-20.

42. D'Souza MA, Valdimarsson VT, Campagnaro T, Cauchy F, Chatzizacharias NA, D'Hondt M, et al. Hepatopancreatoduodenectomy -a controversial treatment for bile duct and gallbladder cancer from a European perspective. *HPB (Oxford)*. 2019 Dec 30:S1365-182X(19)33224-1.
43. Hemming AW. Hepatopancreatoduodenectomy in North America: acceptable outcomes? *HPB (Oxford)*. 2020 Mar;22(3):358-359.
44. Welch JC, Gleeson EM, Karachristos A, Pitt HA. Hepatopancreatoduodenectomy in North America: are the outcomes acceptable? *HPB (Oxford)*. 2020 Mar;22(3):360-367.
45. Morris PD, Coker D, Crawford M, Yeo D, Sandroussi C. Liver resection as a component of en-bloc multivisceral resection for upper abdominal tumors is associated with increased morbidity. *J Surg Oncol*. 2020;121(3):511-7.
46. Malde DJ, Khan A, Prasad KR, Toogood GJ, Lodge JP. Inferior vena cava resection with hepatectomy: challenging but justified. *HPB (Oxford)*. 2011;13(11):802-10.
47. Zhou Y, Wu L, Xu D, Wan T, Si X. A pooled analysis of combined liver and inferior vena cava resection for hepatic malignancy. *HPB (Oxford)*. 2017;19(9):768-74.

-
48. 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;18(4):313-20.
 49. Li GZ, Sloane JL, Lidsky ME, Beasley GM, Reddy SK, Scarborough JE, et al. Simultaneous diaphragm and liver resection: a propensity-matched analysis of postoperative morbidity. *J Am Coll Surg*. 2013;216(3):402-11.
 50. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening of Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol*. 2008;61(4):344-9.
 51. Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG. Research electronic data capture (REDCap)--a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform*. 2009;42(2):377-81.
 52. Belghiti J, Clavien P, Gadzijev E, Garden JO, Lau W, Makuuchi M, et al. The Brisbane 2000 terminology of liver anatomy and resections. *HPB*. 2000;2(3):333-9.
 53. Helling TS, Blondeau B, Wittek BJ. Perioperative factors and outcome associated with massive blood loss during major liver resections. *HPB (Oxford)*. 2004;6(3):181-5.

54. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg.* 2004;240(2):205-13.
55. Wasmann KATGM, Klaver CEL, van der Bilt JDW, et al. Subclassification of multivisceral resections for t4b colon cancer with relevance for postoperative complications and oncological risks. *J Gastrointest Surg.* 2019 Nov 20.
56. Hasselgren K, Sandström P, Gasslander T, Björnsson B. Multivisceral Resection in Patients with Advanced Abdominal Tumors. *Scand J Surg.* 2016;105(3):147-152.
57. Joyce DD, Psutka SP, Groeschl RT, et al. Complications and outcomes associated with surgical management of renal cell carcinoma involving the liver: a matched cohort study. *Urology.* 2017;99:155-161.
58. Benedetti Panici P, Di Donato V, Fischetti M, Casorelli A, Perniola G, Musella A, et al. Predictors of postoperative morbidity after cytoreduction for advanced ovarian cancer: Analysis and management of complications in upper abdominal surgery. *Gynecol Oncol.* 2015;137(3):406-11.

59. Azoulay D, Andreani P, Maggi U, Salloum C, Perdigao F, Sebagh M, et al. Combined liver resection and reconstruction of the supra-renal vena cava: the Paul Brousse experience. *Ann Surg.* 2006 Jul;244(1):80-8.
60. Lordan JT, Riga A, Worthington TR, Karanjia ND. Early and long-term outcomes of patients undergoing liver resection and diaphragm excision for advanced colorectal liver metastases. *Ann R Coll Surg Engl.* 2009;91(6):483-8.