ANDREA ZAIDAN DE ALMEIDA BARROS

Ressecção hepática por carcinoma hepatocelular: avaliação de fatores prognósticos e resultados em pacientes fora dos critérios do *Barcelona Clínic Liver Cancer* (BCLC)

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. Paulo Herman

São Paulo

2022

ANDREA ZAIDAN DE ALMEIDA BARROS

Ressecção hepática por carcinoma hepatocelular: avaliação de fatores prognósticos e resultados em pacientes fora dos critérios do *Barcelona Clínic Liver Cancer* (BCLC)

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. Paulo Herman

São Paulo

2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Barros, Andrea Zaidan de Almeida
Ressecção hepática por carcinoma hepatocelular : avaliação de fatores prognósticos e resultados em pacientes fora dos critérios do Barcelona Clínic Liver Cancer (BCLC) / Andrea Zaidan de Almeida Barros. -- São Paulo, 2022.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Ciências em Gastroenterologia.
Orientador: Paulo Herman.

Descritores: 1.Carcinoma hepatocelular 2.Ressecção hepática 3.Prognóstico 4.Resultado de tratamento 5.Hepatectomia

USP/FM/DBD-371/22

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Dedicatória

Aos meus pais Mauricio e Ana Lúcia, serem fonte dos valores virtuosos que persigo, na vida e na Medicina.

Ao meu marido Matheus, pelo companheirismo e por inspirar-me à dedicação acadêmica.

À minha irmã Ana Cristina e minha sobrinha Livia, pelo amor e parceria incondicionais.

Aos meus amigos de faculdade, pela inspiração como seres humanos e médicos.

A toda a minha família, por ser exemplo de amor benévolo e dedicação.

Aos meus professores, por todo o estímulo aos estudos e à busca eterna pelo conhecimento.

Agradecimentos

Ao meu orientador, Prof. Dr. Paulo Herman, agradeço imensamente pela gentileza com que fui acolhida e por todo o aprendizado que me proporcionou nesta jornada.

Ao Prof. Dr. Gilton Marques Fonseca, por ter contribuído enormemente com esta tese e com tantos ensinamentos científicos.

Aos examinadores, pelos imprescindíveis comentários, sugestões e críticas enriquecedores.

Ao Departamento de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pela oportunidade e pelo qualificado curso oferecido.

Normalização adotada

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. Divisão 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 Documentação; 2011.

Sumário

Lista de abreviaturas

Lista de tabelas

Lista de figuras

Resumo

Abstract

1. Introdução 01
2. Justificativa 13
3. Objetivos 14
4. Materiais e métodos 15
5. Análise estatística 19
6. Resultados 20
7. Discussão 35
8. Conclusões 48
9. Referências 49

Lista de abreviaturas

CHC	carcinoma hepatocelular
SIM	Sistema de Informação de Mortalidade
VHB	vírus da hepatite B
EUA	Estados Unidos da América
VHC	vírus da hepatite C
HIV	vírus da imunodeficiência humana
DHGNA	doença hepática gordurosa não alcoólica
HC	Hospital das Clínicas
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
CAAE	Comitê de Apresentação de Apreciação Ética
AASLD	*American Association for the Study of Liver Diseases*
EASL	*European Association for the Study of the Liver*
BCLC	*Barcelona Clínic Liver Cancer*
ECOG	*Eastern Cooperative Oncology Group*
PS	*Performance Status*
SG	sobrevida global
SLD	sobrevida livre de doença

MELD	Model of End-stage Liver Disease
TC	tomografia computadorizada
RNM	ressonância nuclear magnética
IMC	índice de massa corporal
QE	quimioembolização
DP	desvio padrão
HR	hazard ratio
ASA	American Society of Anesthesiologists
SIRS	síndrome da resposta inflamatória sistêmica

Lista de tabelas

Tabela 1 - Características dos pacientes submetidos à hepatectomia..... 20

Tabela 2 - Sobrevida global e livre de doença dos pacientes submetidos à hepatectomia..... 27

Tabela 3 - Análise multivariada de SG e SLD de pacientes submetidos à hepatectomia..... 29

Tabela 4 - Simulação de recomendação de tratamento, de acordo com os algoritmos BCLC 2010 e 2018, para os pacientes submetidos à ressecção hepática por carcinoma hepatocelular..... 29

Lista de figuras

Figura 1 – Ressonância magnética demonstrando nódulo de CHC no segmento 8 com pseudocápsula e nódulos satélites..... 24

Figura 2 – Ressonância magnética demonstrando CHC em setor lateral esquerdo do fígado, com trombo tumoral no ramo lateral esquerdo da veia porta..... 24

Figura 3 (a e b) – SG (a) e SLD (b) dos pacientes submetidos à ressecção hepática, divididos em grupos, de acordo com uma suposta alocação de tratamento como sugerida pelo algoritmo BCLC 2010: pacientes ressecados em concordância com o BCLC; pacientes ressecados que teriam sido submetidos a tratamento paliativo; pacientes ressecados que teriam sido submetidos a outras terapias potencialmente curativas, como ablação ou transplante..... 30

Figura 4 (a e b) – SG (a) e SLD (b) dos pacientes submetidos à ressecção hepática, divididos em grupos, de acordo com uma suposta alocação de tratamento como sugerida pelo algoritmo BCLC 2018: pacientes ressecados em concordância com o BCLC; pacientes ressecados que teriam sido submetidos a tratamento paliativo; pacientes ressecados que teriam sido submetidos a outras terapias potencialmente curativas, como ablação ou transplante..... 31

Figura 5 (a e b) – SG (a) e SLD (b) dos pacientes submetidos à ressecção, de acordo com a presença de nenhum, 1, 2 ou 3 fatores de risco, entre: hipertensão

portal, invasão tumoral do sistema porta e mais de um nódulo de CHC..... 33

RESUMO

Barros AZA. Ressecção hepática por carcinoma hepatocelular: avaliação de fatores prognósticos e resultados em pacientes fora dos critérios do *Barcelona Clínic Liver Cancer* (BCLC) [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2022.

INTRODUÇÃO: *Barcelona Clínic Liver Cancer* (BCLC) é um algoritmo mundialmente reconhecido por estadiar e padronizar a alocação de tratamento para o carcinoma hepatocelular (CHC), entretanto, muitos centros consideram as recomendações deste muito restritivas para indicar a ressecção hepática, reportando bons resultados após indicações cirúrgicas mais liberais. O Serviço de Cirurgia do Fígado e Hipertensão Portal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP tem sido mais liberal para indicar hepatectomia para o tratamento do CHC nos últimos 15 anos. OBJETIVOS: Avaliar os resultados e fatores prognósticos de pacientes submetidos à ressecção com intenção curativa, com foco especial naqueles pacientes que estariam fora das indicações preconizadas pelo BCLC. RESULTADOS: Foram avaliados 150 pacientes operados no período de abril de 2008 a novembro de 2018. Os resultados da ressecção em nosso estudo foram comparados com as sugestões de tratamento que seriam propostas pelos algoritmos de 2010 e 2018. A sobrevida global (SG) e livre de doença (SLD) em 5 anos de toda a casuística foi de 47,7% e 39,7%, respectivamente. Os fatores que influenciaram negativamente a SG de forma independente foram a presença de hipertensão portal, mais de um nódulo de CHC e a presença de nódulos satélites. Os fatores

que influenciaram negativamente a SLD de forma independente foram alfafetoproteína elevada e a presença de mais de um nódulo de CHC. A SG e SLD em 5 anos dos pacientes com nenhum, 1, 2 ou 3 fatores de risco dentre aqueles considerados como contraindicações à ressecção pelo BCLC (hipertensão portal, mais de um nódulo e invasão vascular do sistema porta) foram analisadas. O tamanho do nódulo e a presença de invasão vascular, isoladamente, não impactaram prognóstico. Se as recomendações do BCLC 2010 e 2018 tivessem sigo seguidas, 46,7% e 26,7% dos pacientes, respectivamente, não teriam recebido tratamentos potencialmente curativos. As medianas da sobrevida global e livre de doença de pacientes com um dos três fatores de risco foram 43,3 e 15,1 meses, respectivamente. A presença de dois fatores de risco impactou negativamente as sobrevidas, embora alguns pacientes tenham apresentado sobrevida longa. O único paciente com os três fatores de risco teve má evolução. CONCLUSÕES: Pacientes selecionados com um dos fatores de risco que contraindicam a ressecção pelo BCLC podem ser submetidos à ressecção cirúrgica, com bons resultados, enquanto aqueles com dois fatores deveriam ser submetidos à hepatectomia apenas em cenários muito favoráveis. Pacientes com três fatores de risco parecem não se beneficiar da ressecção.

Descritores: Carcinoma hepatocelular. Ressecção hepática. Prognóstico. Resultado de tratamento. Hepatectomia.

ABSTRACT

Barros AZA. Liver resection for hepatocellular carcinoma: evaluation of prognostic factors and results in patients outside *Barcelona Clínic Liver Cancer* (BCLC) criteria [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2022.

BACKGROUND: BCLC is a worldwide recognized guideline to stage and standardize treatment allocation for hepatocellular carcinoma (HCC), however, many centers criticize its restrictive recommendations for liver resection, and have published good results after a more liberal policy for resection indication. The liver surgery unit of Hospital das Clinicas of the University of Sao Paulo School of Medicine has adopted a more liberal attitude to indicate liver resection for HCC in the past decades. OBJECTIVES: This study aimed to evaluate the results and prognostic factors of patients who underwent liver resection with curative intent for HCC, with focus on patients outside BCLC recommendations. RESULTS: 150 patients submitted to HCC resection between April 2008 to November 2018 were evaluated. Results were evaluated and compared facing both 2010 and 2018 BCLC versions. Overall (OS) and disease-free (DFS) 5-year survival were 47.7% and 39.7%, respectively. OS was independently negatively influenced by the presence of portal hypertension, more than one nodule, or the presence of satellite nodules, whereas DFS was independently influenced by alpha-fetoprotein high levels and the presence of more than one HCC nodule. The 5-year survival rates after resection in patients with none, 1, 2, or 3 risk

factors as proposed by the BCLC as contraindications to resection (portal hypertension, portal invasion, and more than one nodule) were analyzed. Nodule size and the presence of portal invasion alone, did not impact prognosis. If the BCLC 2010 and 2018 recommendations had been followed, 46.7% and 26.7% of patients, respectively, would not receive potentially curative treatment. Median OS and DFS for patients with one BCLC contraindication factor were 43.3 and 15.1 months, respectively. The presence of two risk factors had a negative impact on OS and DFS, although some patients presented long-term survival. The only patient with three risk factors presented a poor outcome. CONCLUSIONS: Selected patients with one BCLC contraindication factor may undergo resection with good results, whereas those with two factors should be allocated for hepatectomy only in favorable scenarios. Patients with three risk factors do not appear to benefit from resection.

Descriptors: Hepatocellular carcinoma. Liver resection. Prognosis. Treatment outcome. Hepatectomy.

Introdução

O carcinoma hepatocelular (CHC) é o mais incidente câncer primário de fígado no mundo,[1] sendo o quinto mais diagnosticado em adultos do sexo masculino[2] e o nono no sexo feminino (2,4 homens:1 mulher), mais frequentemente, na quarta e quinta décadas de vida.[3-5] Nos últimos anos vem ocorrendo um aumento de sua incidência, com estimativa anual de 500.000 a 1 milhão de casos no mundo.[1] Ainda mais importante do que a alta incidência é sua alta letalidade, uma vez que representa a quarta causa de morte relacionada a câncer no mundo, com 700.000 mortes anuais.[1,6,7] Na Ásia e na África subsaariana, o CHC é a primeira causa de óbito por câncer.[6] Nos Estados Unidos, a incidência tem aumentado nas últimas três décadas, resultando em 6,7 casos/100.000 habitantes em 2012 e 11.073 mortes em 2016.[8] Na América Latina, estima-se a incidência anual de 38.000 casos de CHC.[9] Em 2019, dados do Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) demonstram que os tumores hepáticos foram a sexta causa de mortalidade entre as neoplasias no Brasil, com 10.902 óbitos registrados.[10]

Em relação à sua etiologia, o CHC ocorre, entre 80 e 90% das vezes, em indivíduos com cirrose hepática estabelecida.[11] Em aproximadamente 54% dos casos reportados no mundo, o CHC foi atribuído à infecção pelo vírus da hepatite B (VHB), o qual eleva em 15 a 20 vezes o risco de desenvolvimento do mesmo.[12-14] No entanto, em regiões com bom controle de sua endemia, através da vacinação, como América do Norte, América do Sul e partes da

Europa, uma porcentagem muito menor dos casos de CHC é atribuída ao VHB; nos EUA, 10 a 16% dos casos estão relacionados a este vírus.[15,16]

O segundo principal fator de risco global de CHC é a infecção por vírus da hepatite C (VHC), que passa a ser o principal fator de risco nos países desenvolvidos e naqueles com bom controle do VHB.[15,17] O VHC leva a um aumento de 20 a 30 vezes no risco de desenvolvimento do CHC.[18] A coinfecção por VHB e VHC aumenta ainda mais o risco, assim como a coinfecção por HIV com qualquer um deles.[18] O terceiro principal fator de risco para o desenvolvimento do CHC ainda é considerado o abuso de álcool, principalmente quando este fator está associado à presença de um dos dois vírus de hepatites já citados.[9]

A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) é causa comum e crescente de cirrose hepática, podendo, portanto, ser importante fator de risco para CHC. Embora a incidência de desenvolvimento de CHC na DHGNA seja bem menos frequente (aproximadamente 1/3), quando comparada a um paciente com cirrose por VHC, a mortalidade após o desenvolvimento do câncer se equivale em ambos os grupos.[19] Estudo recente ainda comprovou que o CHC pode ocorrer em pessoas com DHGNA sem cirrose estabelecida, aumentando ainda mais a preocupação a respeito desses pacientes, uma vez que não está ainda bem definido um regime de vigilância e rastreamento nesse grupo, como medida de saúde pública.[20]

Segundo dados do Ministério da Saúde do Brasil, observou-se um aumento da incidência de obesidade na população geral de 11,8% para 18,9% entre os anos de 2006 e 2016, além da presença de sobrepeso em 60,3% da

população, de modo que a DHGNA vem se tornando, claramente, um problema de saúde pública e, consequentemente, deverá haver um aumento da incidência de CHC por esta etiologia.

Em uma coorte recentemente publicada, de pacientes (n=101) operados no Serviço de Cirurgia do Fígado e Hipertensão Portal do HC-FMUSP, a principal etiologia foi a hepatopatia crônica pelo VHC (33,7%), seguida pela cirrose alcoólica (12,9%), VHB (10,9%) e DHGNA (7,9%).[21] Em relação à prevalência anual de CHC entre pacientes cirróticos, no Brasil, um estudo coorte entre 1998 e 2008, com 884 cirróticos compensados em acompanhamento, observou uma incidência de CHC de 2,9% ao ano, sendo que o fator etiológico predominante foi o VHC, com 65,3%.[9]

Outro estudo brasileiro, analisou retrospectivamente 453 pacientes cirróticos entre 2005 e 2014, tendo constatado a incidência de CHC em 2,6% dos pacientes no primeiro ano, 15,4% no quinto ano e 28,8% em dez anos.[22] A média de sobrevida nos pacientes com câncer foi de 17,6 meses, contra 234 meses naqueles sem câncer ($p<0,001$).[22]

O carcinoma hepatocelular é, portanto, responsável por aumentar consideravelmente a mortalidade nos pacientes cirróticos, fazendo com que o maior desafio seja propor a melhor opção de tratamento para cada paciente, uma vez que se trata de um câncer com possibilidade de cura, desde que diagnosticado precocemente e manejado adequadamente. No entanto, gera grande dificuldade o fato, já mencionado, de grande parte dos pacientes apresentarem cirrose hepática,[11] uma doença grave com repercussões sistêmicas, tornando a escolha do melhor tratamento para cada paciente um

desafio aos especialistas, uma vez que há diversas variáveis a serem consideradas, como: estado clínico do paciente; função hepática; presença de hipertensão portal; número, tamanho e extensão do tumor; disponibilidade de órgãos e infraestrutura para transplante.[23-26]

Muitos algoritmos foram criados na tentativa de padronizar o estadiamento e alocação de tratamento para pacientes com CHC, sendo o mais reconhecido, adotado pela *American Association for the Study of Liver Diseases* (AASLD) e pela *European Association for the Study of the Liver* (EASL), o *Barcelona Clínic Liver Cancer* (BCLC),[27,28] criado em 1999 e que vem sendo atualizado desde então.[24,29]

O algoritmo divide o carcinoma hepatocelular em 5 estágios. O estágio 0, ou “muito precoce”, abrange pacientes com nódulo único de até 2cm, com função hepática preservada e grau 0 pelo ECOG *Performance Status* (PS). A escala do *Performance Status*, desenvolvida pelo *Eastern Cooperative Oncology Group*, é amplamente utilizada para avaliar a progressão de doenças crônicas, principalmente cânceres, ajudando a graduar de forma padronizada como os hábitos de vida do paciente são afetados pela doença.[11] Dessa forma, auxilia na determinação do prognóstico e da melhor opção de tratamento para o paciente.

O estágio A do CHC, ou “precoce”, corresponde a pacientes com função hepática preservada e PS grau 0 (sem alterações das atividades diárias após o início da doença) com um a três nódulos hepáticos com, no máximo, 3 centímetros cada (em casos de dois ou três nódulos).

Os pacientes com estágios BCLC 0 ou A deveriam, segundo o algoritmo, ser tratados com ablação por radiofrequência, ressecção cirúrgica ou transplante hepático, a depender da quantidade de nódulos, da presença de hipertensão portal ou aumento de bilirrubinas, além de doenças associadas ou outros critérios que interferem na elegibilidade para transplante.[23,24,28,29]

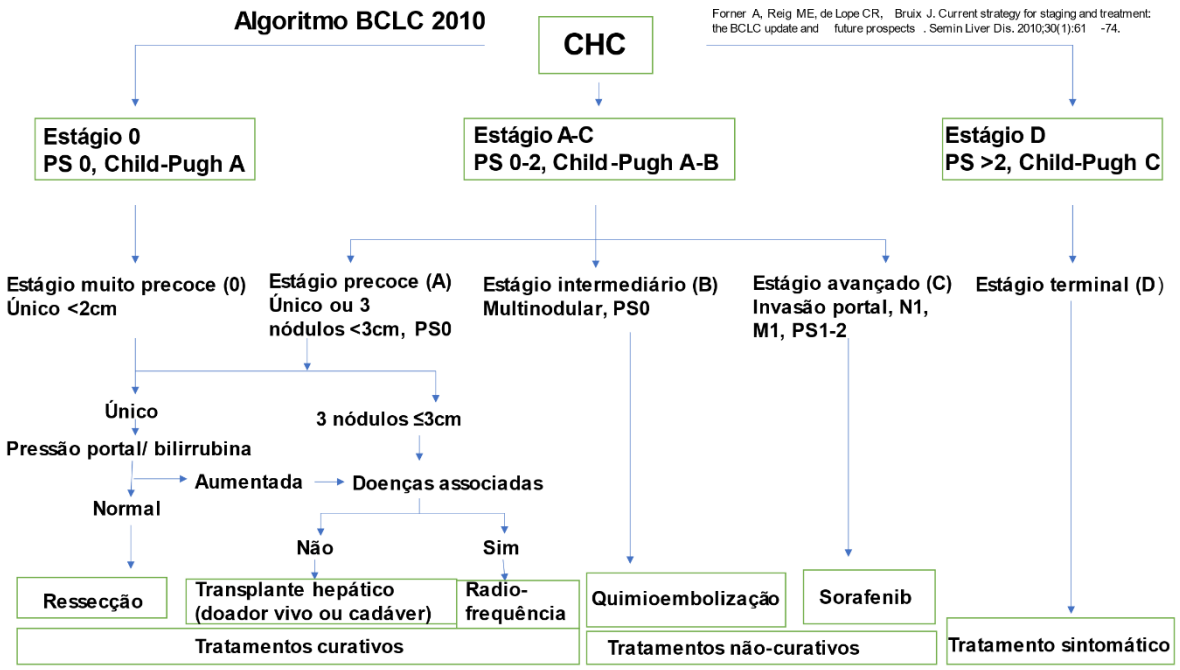
O estágio “intermediário” ou BCLC B compreende os pacientes com múltiplos nódulos, mas com função hepática e *Performance Status* preservados. O algoritmo preconizava, até a versão de 2018, a quimioembolização como única opção de tratamento para esse grupo, uma terapia de caráter paliativo.[23,24,28,29]

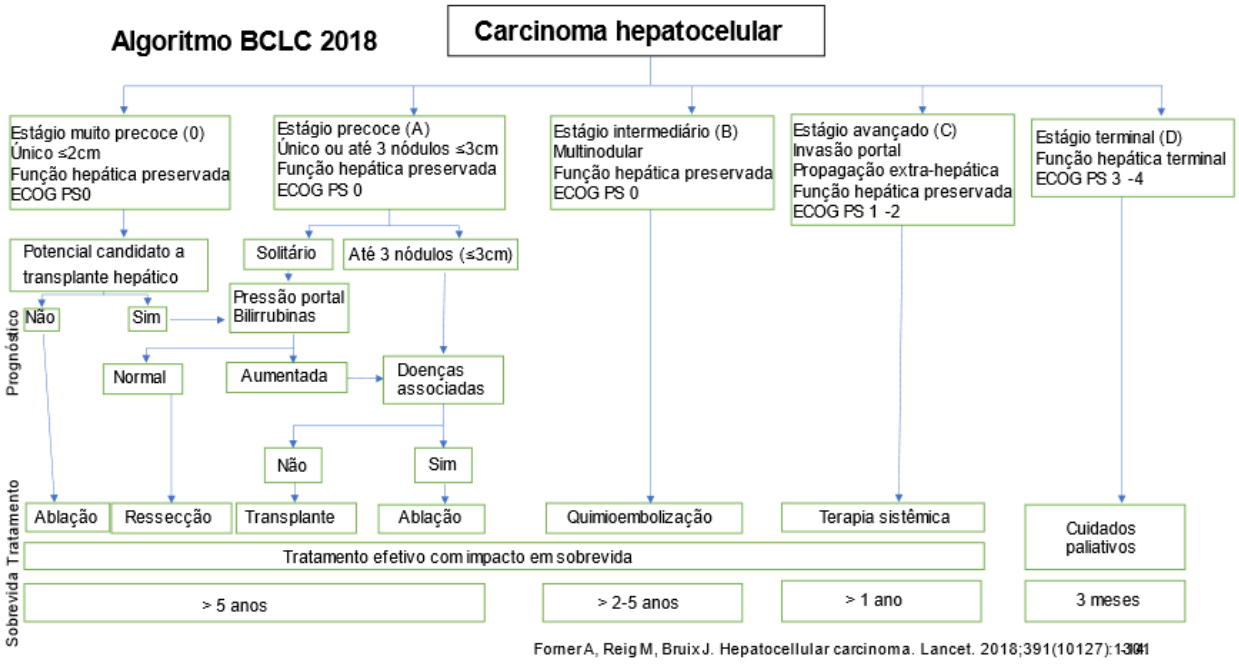
O estágio C ou “avançado” corresponde a pacientes com invasão tumoral do sistema porta ou presença de doença extra-hepática, com função hepática preservada e, eventualmente, já com alterações na rotina e na capacidade de trabalho (PS 1 a 2). Para esses pacientes, seria indicado o tratamento sistêmico (quimioterapia).[23,24,28,29]

O último estágio, “terminal” ou D, corresponde aos pacientes com CHC que já se encontram com disfunção hepática terminal e com alteração acentuada no índice do *Performance Status* (3 a 4), com limitação ou incapacidade de realizar cuidados pessoais e mobilidade reduzida. Para estes são sugeridas apenas medidas de suporte.[23,24,28,29]

A principal modificação entre o algoritmo BCLC de 2010 e o de 2018 foi o término da limitação de tamanho do nódulo para indicação de ressecção cirúrgica. Ao passo que em 2010 a indicação para ressecção era apenas para nódulos únicos de até 5cm, o BCLC 2018 retirou a restrição de tamanho,

aumentando as indicações de hepatectomia.[24,30] Abaixo estão apresentados ambos os algoritmos.





O BCLC vem sendo aplicado por grande parte dos centros do mundo nas últimas décadas, no entanto alguns centros importantes vêm fazendo questionamentos a respeito da aplicabilidade dele de forma global, uma vez que alguns fatores indispensáveis para os bons resultados têm caráter regional (como disponibilidade de órgãos para transplantes hepáticos) ou inerente a cada serviço (como a disponibilidade de ablação por radiofrequência, quimioembolização, terapia sistêmica ou mesmo experiência em cirurgia hepática).[31]

Há três formas de tratamento consideradas curativas para o CHC. As terapias ablativas, sendo radiofrequência a mais utilizada e estudada,[28] com potencial curativo para tumores menores de 3,0cm. No entanto, nos tumores maiores de 3,0cm, multifocais ou próximos a grandes estruturas vasculares ou biliares, os resultados não são muito satisfatórios.[6,28,29] Estudos recentes sugerem uma evolução do método de ablação, agora por micro-ondas, ao invés da radiofrequência, muito mais rápida e mais potente, com potencial para melhores resultados em nódulos maiores de 3,0cm e próximos a estruturas vasculares.[32] No entanto, este método ainda carece de mais estudos comparativos com a radiofrequência.

O transplante hepático seria a melhor alternativa terapêutica para os pacientes com hepatopatia crônica e CHC, pois trata a doença hepática e a neoplasia simultaneamente, no entanto não há órgãos disponíveis para todos os pacientes com CHC. Desta forma, o transplante é o tratamento de escolha para pacientes com função hepática comprometida e aqueles com hipertensão portal clinicamente significativa, no entanto, sua indicação está restrita a critérios muito

seletivos como os Critérios de Milão (um tumor de até 5 cm ou até três nódulos de até 3cm).[28,33] Os critérios para a indicação do transplante, como o de Milão, não só selecionam pacientes que se beneficiarão de forma significativa com o procedimento com resultados semelhantes aos transplantados sem neoplasia,[34,35] mas também são uma medida restritiva em resposta à escassez de órgãos.[34-38]

A ressecção cirúrgica é considerada o tratamento de escolha para tumores ressecáveis em pacientes sem cirrose hepática ou com função hepática preservada (Child-Pugh A), sem hipertensão portal clinicamente significativa (plaquetas acima de 100.000 e gradiente de pressão do sistema porta <10mmHg).[6,28] Para pacientes com hepatopatia preconiza-se um volume de remanescente hepático mínimo de 40%.[39] A medida do volume remanescente hepático pode ser facilmente estimada através de exames de imagem (tomografia ou ressonância magnética) e, em casos com volume inferior a 40%,[39] a embolização portal do segmento a ser ressecado pode levar à hipertrofia do fígado remanescente e evitar a insuficiência hepática pós-operatória.[28] Em pacientes com a função hepática comprometida mas sem insuficiência hepática estabelecida (Child-Pugh B), ressecções econômicas (nodulectomias ou segmentectomias) podem ser realizadas com bons resultados em localidades onde a lista de transplante é muito longa (> 6-9 meses).[40,41] Comparada ao transplante de fígado, a ressecção tem menor custo, critérios menos restritos para sua indicação e é aplicável imediatamente, sem necessidade de fila de espera (que ocorre no transplante).[31]

Os índices de morbidade e mortalidade após ressecção hepática vêm reduzindo no decorrer das últimas décadas. Antes dos anos 1980, ressecção hepática estava associada a índices de mortalidade acima de 10%. A melhor compreensão da anatomia hepática, associada ao desenvolvimento de novas técnicas cirúrgicas e anestésicas, o melhor cuidado pós-operatório e a adequada seleção de pacientes fizeram esse número cair para taxas ao redor de 5% nos centros com maior volume de cirurgias nos Estados Unidos.[42]

Estudos atuais demonstram que a sobrevida global (SG), em cinco anos, de pacientes com CHC submetidos à ressecção cirúrgica com intenção curativa situa-se ao redor de 50 a 75% e a sobrevida livre de doença (SLD) ao redor de 30 a 55%.[31,43-47] Assim, a ressecção hepática é um procedimento terapêutico potencialmente curativo que pode ser realizado prontamente após sua indicação (sem necessidade de longo tempo ou fila de espera), com custos menores quando comparado ao transplante hepático, sendo uma boa alternativa em pacientes com função hepática preservada. Além disso, a ressecção mostrou-se um procedimento seguro nos últimos anos com bons resultados a longo prazo e baixas taxas de mortalidade em centros especializados.[47] Por outro lado, a principal desvantagem da ressecção é a alta taxa de recidiva, que pode chegar a 50% em 3 anos e a 80% em 5 anos.[48,49] Portanto, a ressecção deve ser reservada para pacientes com função hepática preservada e um acompanhamento próximo é necessário para esse grupo de pacientes.

Embora o BCLC seja amplamente aplicado em vários serviços pelo mundo, alguns centros especializados e com grande experiência no tratamento do CHC têm obtido resultados promissores ao adotar uma postura menos

restritiva no que se refere à indicação de ressecção em comparação às preconizadas pelo BCLC. O grupo do hospital da Universidade de Xi'an Jiaotong, na China, analisou 2060 pacientes tratados por CHC entre janeiro de 2008 e dezembro de 2013, comparando tratamentos cirúrgicos e não-cirúrgicos em todos os estágios do BCLC. O número de tumores, tamanho e a invasão vascular foram documentados de acordo com exames radiológicos e depois confirmados pela análise intraoperatória e anatomopatológica. O estudo demonstrou que a ressecção cirúrgica aumentou a sobrevida dos pacientes nos estágios precoce, intermediário e avançado do BCLC, quando comparada com tratamentos não cirúrgicos inicialmente sugeridos pelo algoritmo do BCLC.[50] Um estudo multicêntrico europeu, publicado em 2009 por Capussotti e cols., demonstrou bons resultados da ressecção de CHC em pacientes fora do critério preconizado pela EASL e AASLD.[51] Pacientes selecionados com tumores de grandes dimensões, com invasão portal e com mais de um nódulo apresentaram sobrevida muito superior do que se tivessem sido submetidos apenas ao tratamento paliativo, como o preconizado pelo BCLC. Os autores concluem que bons resultados podem ser obtidos mesmo em pacientes com doença avançada e, portanto, as indicações de ressecção devem ser ampliadas para não privar pacientes que podem se beneficiar de uma terapêutica mais radical. Adicionalmente, outro estudo chinês randomizado, conduzido por Yin e cols., comparou a ressecção cirúrgica à quimioembolização intra-arterial para pacientes com nódulos múltiplos de CHC fora dos critérios para transplante, demonstrando melhor sobrevida nos pacientes submetidos à hepatectomia.[52]

Em uma série de 101 casos submetidos à ressecção de CHC no Serviço do Hospital das Clínicas da FMUSP, mesmo com 41,8% dos pacientes fora dos

Critérios de Milão (tumores mais avançados), foi demonstrada sobrevida global de 49,9% em 5 anos, com sobrevida livre de doença em 5 anos de 40,7%.[31] Outro estudo do mesmo serviço demonstrou que há possibilidade de bons resultados após ressecção em pacientes classificados como BCLC B ou C.[53]

A possibilidade de submeter pacientes com tumores avançados, como aqueles com tumores de grandes dimensões, múltiplos, com hipertensão portal e até com invasão vascular portal, a cirurgias potencialmente curativas, ao invés do tratamento exclusivamente paliativo, vem sendo debatida na literatura. Autores, principalmente da Europa e da Ásia, como Chang e cols., Glantzounis e cols., Guglielmi e cols. e Guo e cols., demonstraram melhor sobrevida após a ressecção hepática nestes casos com tumores avançados, mas com boas condições clínicas e função hepática preservada, quando comparados àqueles submetidos ao tratamento paliativo.[25-27,31,38,44,50,52-57] Chang e cols. documentaram longa sobrevida após a ressecção em pacientes com tumores grandes ou gigantes;[54] Glantzounis e cols. publicaram uma revisão com sobrevida satisfatória para pacientes com doença multinodular ou invasão vascular do sistema porta;[55] Guglielmi e cols., em outra revisão, encontraram boa sobrevida em pacientes selecionados com nódulos múltiplos ou grandes, assim como resultados satisfatórios em pacientes com invasão vascular tumoral, com resultados superiores às terapias paliativas;[25] Guo e cols. encontraram sobrevida satisfatória em pacientes submetidos à ressecção por CHC em diferentes estágios do BCLC.[50]

Na Ásia, em 2014, foi introduzido um algoritmo mais liberal para indicação de ressecção hepática por CHC, o Hong Kong Liver Cancer (HKLC) guideline,

que, apesar de ter sido criado com foco em pacientes asiáticos com doença hepática predominantemente relacionada ao vírus da hepatite B, tem atualmente sua aplicação ampliada às demais etnias e etiologias.[58] Este algoritmo sugere decisão individualizada e recomenda ressecção hepática para pacientes Child-Pugh A com até 3 tumores de até 5cm, com ou sem invasão vascular.[58] O estadiamento e, especialmente, o tratamento do CHC seguem sendo assuntos muito debatidos mundialmente e estão longe de um consenso definitivo.

Justificativa

Desta forma, propusemos um estudo para avaliar o resultado do tratamento cirúrgico do CHC nos pacientes do Serviço de Cirurgia do Fígado e Hipertensão Portal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Nosso Serviço, desde o início dos anos 2000, tem sido mais liberal que o algoritmo proposto pelo BCLC para indicar ressecção hepática como tratamento de escolha para pacientes selecionados com tumores volumosos ou múltiplos, com hipertensão portal ou com invasão do sistema porta. Acreditamos, desde o início dos anos 2000, que as limitações impostas pelo BCLC à indicação de ressecção cirúrgica excluem diversos pacientes que poderiam ser submetidos a tratamento potencialmente curativo. Para corroborar esta hipótese, decidimos comparar nossos resultados com as recomendações propostas pelo BCLC. Ao fazer esse estudo, poderemos contribuir para criar diretrizes a serem seguidas pelo Serviço, a partir da análise crítica dos nossos resultados e avaliar os fatores com impacto no prognóstico, definindo quais pacientes se beneficiarão da ressecção cirúrgica ao invés dos tratamentos, muitas vezes paliativos, sugeridos pelo BCLC.

Objetivos

Primários

- Avaliar os resultados da ressecção hepática em pacientes com contraindicação à hepatectomia pela diretriz *Barcelona Clínic Liver Cancer* (BCLC).
- Definir quais pacientes, dentre os que seriam encaminhados para outras formas de tratamento pelas recomendações do BCLC, poderiam se beneficiar da ressecção.

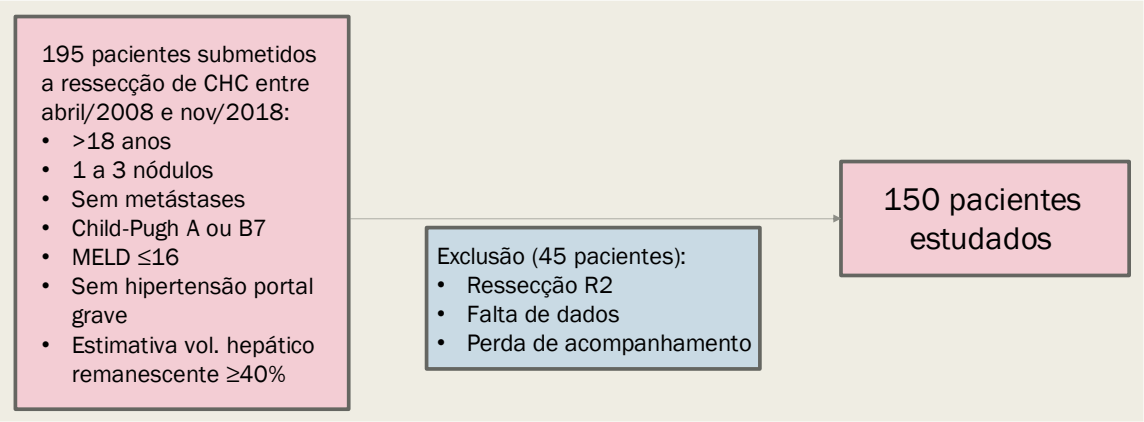
Secundários

- Avaliar os resultados da ressecção hepática com intuito curativo de pacientes portadores de carcinoma hepatocelular e identificar os fatores prognósticos para sobrevida.

Materiais e métodos

Foi realizado um estudo de coorte retrospectivo baseado em banco de dados prospectivo de todos os pacientes do Serviço de Cirurgia do Fígado e Hipertensão Portal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo submetidos à ressecção cirúrgica de CHC entre abril de 2008 e novembro de 2018. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Instituição (CAAE nº 05892819.4.0000.0068).

Os critérios de inclusão foram: pacientes maiores de 18 anos, com doença uni ou oligonodular (até 3 nódulos) e ausência de disseminação extra-hepática. Pacientes com doença hepática crônica e função hepática preservada foram considerados elegíveis nas seguintes situações: Child-Pugh A (ou B7, em casos de ressecções menores e periféricas) e MELD (Model of End-stage Liver Disease) ≤10 (foram incluídos pacientes com MELD até 16, apenas para ressecções de nódulos periféricos), sem hipertensão portal significativa, com varizes de fino calibre e plaquetas ≥100.000U/mm^3 (foram incluídos pacientes com plaquetas pouco abaixo de 100.000U/mm^3, submetidos à ressecção de nódulos periféricos), além de estimativa de volume do remanescente hepático ≥ 40%.[26] Os critérios de exclusão foram: ressecção R2, presença de invasão de tronco da veia porta, pacientes não acompanhados no pós-operatório e falta de dados no prontuário/banco de dados.



Todos os pacientes foram submetidos à avaliação clínica, laboratorial e a exames de imagem pré-operatórios, que incluíam tomografia computadorizada (TC) ou ressonância nuclear magnética (RNM) de abdome com contraste venoso, além de TC de tórax. O diagnóstico pré-operatório foi baseado nas características da imagem[28,59]; a biópsia foi indicada somente nos casos com diagnósticos duvidosos após os exames de imagem.

Nos pacientes em que uma ressecção hepática maior era prevista, a medida do volume residual estimado do fígado (volumetria) por TC ou RNM era realizada. Quando o volume estimado era inferior a 40%, indicava-se uma embolização portal seletiva pré-operatória, por radiologia intervencionista, com o objetivo de causar hipertrofia do fígado residual.

Hipertensão portal foi definida pela presença de circulação colateral ou esplenomegalia nos exames de imagem, contagem baixa de plaquetas e/ou presença de varizes esofágicas na endoscopia. Quando a TC ou RNM apresentavam sinais de hipertensão portal, era realizada uma endoscopia digestiva alta. Na presença de varizes esofágicas, realizava-se esclerose e/ou ligadura elástica antes do procedimento cirúrgico.

Todos os pacientes tiveram seus casos e exames discutidos em uma reunião semanal multidisciplinar, onde a conduta era definida.

As seguintes características foram avaliadas no pré-operatório: idade, sexo, Índice de Massa Corporal (IMC), exames laboratoriais que incluíam marcadores tumorais, etiologia da doença hepática, presença de doença crônica/cirrose hepática, presença de hipertensão portal, classificações de Child-Pugh e MELD, número, tamanho e localização dos nódulos, presença de nódulos satélites ou pseudocápsula tumoral, invasão tumoral de sistema porta.

A presença de invasão do sistema porta foi avaliada através dos exames de imagem pré-operatórios e aqueles com invasão vascular do tronco portal foram excluídos do tratamento cirúrgico.

Foram também avaliadas as características perioperatórias, como: tipo de ressecção (anatômica x não-anatômica; menor x maior); via de acesso (aberta x laparoscópica); morbidade pós-operatória segundo a Classificação de Clavien-Dindo,[60] e mortalidade em até 90 dias.

Hepatectomia maior foi definida como ressecção de três ou mais segmentos contíguos.[61] Ressecção anatômica foi definida como a retirada de segmento, setor ou lobo hepático após a ligadura do pedículo Glissoniano correspondente.[62] Para tumores muito precoces (≤ 2cm), ressecções não-anatômicas foram indicadas; em tumores maiores, houve preferência por ressecções anatômicas.

O seguimento foi realizado de acordo com o protocolo do Serviço, com coleta de exames laboratoriais e estudos de imagem a cada 4 a 6 meses, após

a ressecção. Recidiva tumoral foi determinada pela presença de evidência radiológica de CHC e/ou aumento de alfafetoproteína sérica.

A sobrevida global (SG) foi definida como o período entre a ressecção e o óbito ou a data mais recente de acompanhamento. Mortes por causas não relacionadas com a cirurgia foram consideradas eventos censurados. A sobrevida livre de doença (SLD) foi definida como o tempo entre a ressecção hepática e o diagnóstico de recidiva em qualquer local ou a data mais recente de acompanhamento ou óbito.

Os resultados foram avaliados e comparados com as diretrizes propostas pelos BCLC 2010 e 2018, uma vez que as ressecções hepáticas analisadas ocorreram até 2018. Por uma questão didática, dividimos as curvas de sobrevida atuarial dos pacientes ressecados conforme aquela que teria sido a alocação proposta pelo BCLC em 3 grupos: ressecção (concordante com nossa conduta); outras terapias potencialmente curativas (transplante ou ablação); tratamentos paliativos (quimioembolização ou terapia sistêmica).

Para avaliar como a associação de fatores de risco em nosso estudo pode ter afetado o prognóstico dos pacientes, fizemos uma comparação entre pacientes que apresentassem nenhum, 1, 2 ou 3 dos principais fatores de risco que constituíam contraindicações à ressecção cirúrgica, segundo as diretrizes propostas pelo BCLC, como: hipertensão portal, invasão tumoral do sistema porta, presença de mais de um nódulo de CHC.

Análise estatística

Dados contínuos foram expressos através de mediana, média e desvio padrão (DP). Variáveis categóricas foram expressas através de frequências absolutas e porcentagens. Na análise de sobrevida, foram construídas as curvas de sobrevida pelo método de Kaplan-Meier e as curvas comparadas pelo teste de log-rank. Medidas de associação como hazard ratio (HR) foram calculadas pela regressão de Cox univariada com intervalos de confiança de 95% (IC95%). Modelo de regressão de Cox múltipla foi calculado para as variáveis independentes que individualmente apresentavam valor de $p \leq 0,2$, associadas à sobrevida global e livre de doença e apresentados os valores de HR e IC95%.

O nível descritivo $p<0,05$ foi considerado para rejeitar a hipótese nula.

Resultados

Após a aplicação dos critérios de exclusão, 150 pacientes foram incluídos em nosso estudo. Foram excluídos do estudo 45 pacientes dos 195 operados, sendo a maioria por falta de dados em prontuário ou descontinuidade de acompanhamento. As principais características dos pacientes estão discriminadas na Tabela 1.

Tabela 1 - Características dos pacientes submetidos à hepatectomia - 2019

Característica		N	%
Sexo	Feminino	46	30,7%
	Masculino	104	69,3%
Idade na cirurgia (anos)	Média (DP)	62,8 (9,6)	
	Mediana (mín-máx)	63 (32-86)	
Índice de massa corporal (kg/m^2)	Média (DP)	25,4 (4,5)	
	Mediana (mín-máx)	25,1 (15,6-36,7)	
Etnia	Branca	98	73,7%
	Negra	10	7,5%
	Parda	19	14,3%
	Amarela	6	4,5%
Hepatopatia pré-operatória	Não	23	15,3%
	Sim, sem cirrose	44	29,3%
	Sim, com cirrose	83	55,3%
Hepatite B	Não	134	89,9%
	Sim	16	10,1%
Hepatite C	Não	66	44,3%
	Sim	84	55,7%
Álcool	Não	118	79,2%
	Sim	32	20,8%
NASH	Não	139	92,7%
	Sim	11	7,3%
Criptogênica	Não	147	98,0%
	Sim	3	2,0%
Outra hepatopatia	Não	141	94,6%
	Sim	8	5,4%
Hipertensão portal	Não	108	72,0%
	Sim	42	28,0%
Varizes de esôfago	Não	124	82,7%
	Sim	18	12,0%

Child pré-operatório	A		143	95,3%
	B		7	4,7%
MELD pré-operatório	Média (DP)	8,4 (2,5)		
	Mediana (mín-máx)	8 (6-16)		
ASA	I		9	6,0%
	II		113	75,3%
	III		26	17,3%
	IV		2	1,3%
Embolização portal pré-operatória	Não		147	98,0%
	Sim, ramo direito da veia porta		3	2,0%
Quimioembolização arterial pré-operatória	Não		143	95,3%
	Sim		7	4,7%
Plaquetas pré-operatórias	Média (DP)	184273,3 (93329,9)		
	Mediana (mín-máx)	166500 (90000-521000)		
Alfafetoproteína pré-operatória	Média (DP)	1914,73 (8041,94)		
	Mediana (mín-máx)	18,60 (1-60500)		
	≤200		113	76,9%
	>200		34	23,1%
	≤1000		126	85,7%
	>1000		21	14,3%
Tamanho do nódulo (cm)	Média (DP)	6,3 (5,1)		
	Mediana (mín-máx)	4,5 (1,2-27,0)		
	Até 5cm		88	58,7%
	5,1 a 10cm		36	24,0%
	Maior de 10cm		26	17,3%
Presença de nódulos satélites	Não		139	92,7%
	Sim		11	7,3%
Presença de pseudocápsula	Não		124	82,7%
	Sim		26	17,3%
Invasão vascular em tronco portal	Não		150	100,0%
Invasão vascular em ramo portal primário	Não		137	91,3%
	Sim		13	8,7%
Invasão vascular ramo portal secundário - setores	Não		126	84,0%
	Sim		24	16,0%
Invasão vascular ramo portal terciário - segmento	Não		124	82,7%
	Sim		26	17,3%
Presença de mais de um nódulo de CHC	Não		142	94,7%
	Sim		8	5,3%
Via de acesso	"Hand-assisted"		7	4,7%
	Aberta		71	47,3%
	Totalmente videolaparoscópica		45	30,0%
	Vídeoassistida (híbrida)		27	18,0%
Definição da hepatectomia	Hepatectomia menor		108	72,0%
	Hepatectomia maior		42	28,0%
Ressecção anatômica	Não-anatômica		47	31,3%

	Anatômica	91	60,7%
	Anatômica e não-anatômica	12	8,0%
Classificação de Clavien-Dindo	0	84	56,0%
	I	19	12,6%
	II	26	17,3%
	III	5	3,2%
	IV	6	3,9%
	V	10	6,6%
Sangramento estimado	Média (DP)	568,6 (669,5)	
	Mediana (mín-máx)	400 (5-3700)	
Necessidade de transfusão de glóbulos no intra-operatório	Não	120	80,0%
	Sim	30	20,0%
Tempo de internação hospitalar	Média (DP)	10,7 (10,3)	
	Mediana (mín-máx)	7 (1-54)	
Margem livre no laudo anátomo-patológico	Não	8	5,3%
	Sim	142	94,7%
Recidiva	Não	85	56,7%
	Hepática	49	32,7%
	Extra-hepática	9	6,0%
	Ambos	7	4,7%
Óbito	Não	94	62,7%
	Sim	56	37,3%

DP: desvio padrão
mín: valor mínimo
máx: valor máximo

Quarenta e seis pacientes (30,7%) eram do sexo feminino, e 104 (69,3%) do sexo masculino. A idade média foi 62,8 anos, com mediana de 63 anos (32 a 86 anos). Oitenta e três pacientes (55,3%) eram cirróticos, 44 (29,3%) eram portadores de hepatopatia, mas sem cirrose estabelecida; 23 (15,3%) não apresentavam hepatopatia. Apenas sete pacientes (4,7%) tinham Child-Pugh B, sendo que os demais foram classificados como Child-Pugh A. O MELD médio foi de 8,4, com mediana de 8 (6 a 16). Dezessete desses pacientes apresentavam MELD >10 (10 pacientes com MELD 11, 3 com MELD 12, 1 com 13, 1 MELD 14 e 2 com MELD 16) e todos eles foram submetidos a ressecções menores, ou seja, segmentectomias ou nodulectomias periféricas.

As etiologias mais frequentes de doença hepática crônica foram: hepatite C (55,7%), doença alcoólica (20,8%), hepatite B (10,1%) e doença hepática gordurosa não alcoólica (6,7%).

A dosagem de alfafetoproteína sérica foi maior de 200ng/ml em 34 (22,6%) pacientes e >1.000ng/ml em 21 (14%).

Cento e treze pacientes (75,3%) foram classificados como ASA II, 26 (17,3%) como ASA III. Nove pacientes (6,0%) eram ASA I e apenas 2 (1,3%) foram classificados como ASA IV. Estes últimos tiveram impacto negativo significativo na sobrevida global.

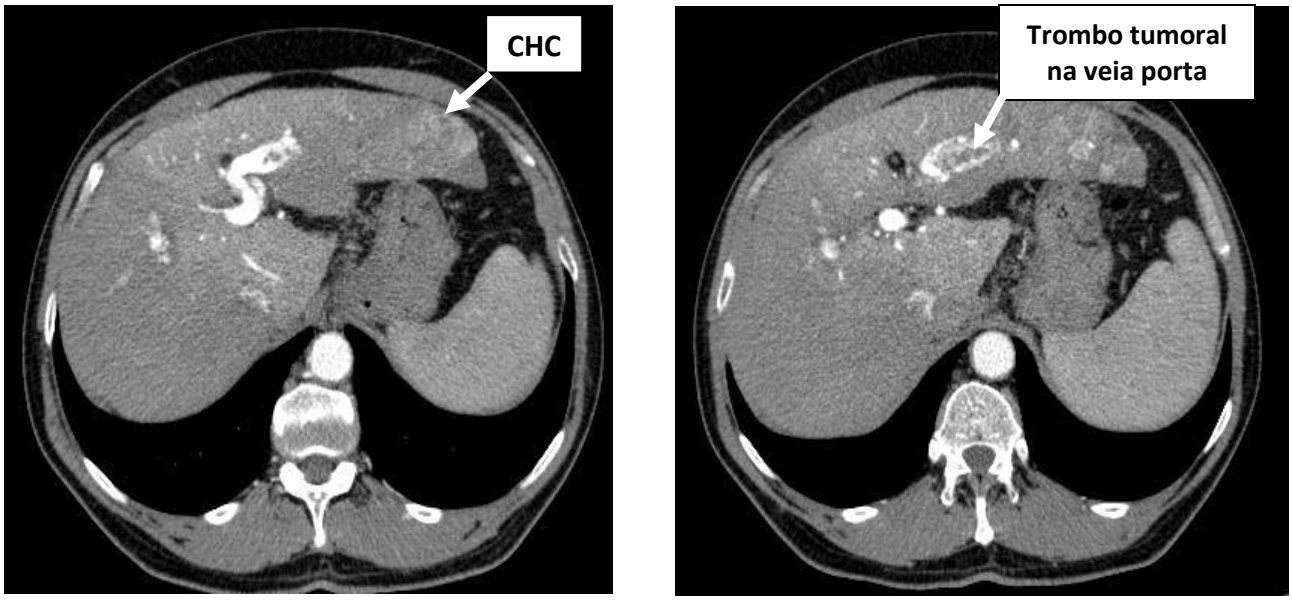
A mediana do tamanho do nódulo tumoral hepático avaliado nos exames de imagem foi 4,5 centímetros (1,2 a 27,0cm). Oito pacientes (5,3%) apresentavam mais de um nódulo de CHC; sete deles apresentavam 2 nódulos e um tinha 3 nódulos. Todos os pacientes com mais de um CHC tinham nódulos restritos a um setor ou lobo hepático e estavam fora dos critérios de Milão.

Ao se avaliar as características dos nódulos hepáticos nos exames de imagem, observamos que 26 (17,3%) apresentavam pseudocápsula e 11 (7,3%) nódulos satélites. Abaixo, imagem de carcinoma hepatocelular com presença de pseudocápsula e nódulos satélites.

Figura 1. Ressonância magnética demonstrando nódulo de CHC no segmento 8 com pseudocápsula e nódulos satélites.

A presença de invasão vascular do sistema porta foi detectada, através de TC ou RNM, em 26 pacientes (17,3%), sendo metade desses casos em ramo primário, 11 em secundário e, em dois, terciário. Abaixo, imagem de carcinoma hepatocelular invasivo do sistema porta.

Figura 2. Ressonância magnética demonstrando CHC em setor lateral esquerdo do fígado, com trombo tumoral no ramo lateral esquerdo da veia porta.



A hipertensão portal foi diagnosticada em 42 pacientes (28%). Dezoito desses pacientes (12%) apresentavam varizes de esôfago de fino calibre, que foram tratadas através de endoscopia pré-operatória.

Vinte e um pacientes (14,0%) apresentavam plaquetas entre 90.000 e 100.000/mm^3. Todos eles apresentavam nódulos únicos e menores de 7 cm, função renal e hepática preservadas e, foram submetidos a hepatectomias menores.

Três pacientes, com volume do fígado residual < 40%, foram submetidos a embolização portal direita no pré-operatório, com a finalidade de aumentar o volume do remanescente hepático. Todos apresentaram hipertrofia do fígado residual.

A Tabela 1 apresenta os tipos de ressecção realizados, a via de acesso e a Classificação de Clavien-Dindo para complicações pós-operatórias. Trinta pacientes (20%) necessitaram de transfusão de hemoderivados no período intraoperatório. Sessenta e seis pacientes (44%) apresentaram complicações, sendo que, em 7,1% dos casos, estas foram classificadas como Clavien-Dindo 3 e 4. As principais complicações pós-operatórias foram ascite (22 casos; 14,7%), fístula biliar (15; 10%), pneumonia (7; 4,7%) e infecção de ferida operatória (6; 4%).

Ainda na Tabela 1, os dados referentes às características do nódulo correspondem aos laudos dos exames de imagem pré-operatórios, e não ao exame anatomopatológico da cirurgia.

A mortalidade pós-operatória em 90 dias ocorreu em 10 pacientes (6,7%), sendo metade por septicemia, 2 por choque hipovolêmico (sangramento e SIRS no pós-operatório), 2 por peritonite e uma por infarto agudo do miocárdio.

O tempo médio de acompanhamento foi de 32,1 meses (mediana 23,95 meses, variando de 6 a 136,28 meses). A incidência de recidiva da doença foi de 43,3% (65 pacientes), com tempo mediano de 12,68 meses (variando de 3 a 127,87 meses). A mediana de SG foi 57,4 meses, enquanto a de SLD foi de 30,4 meses. Em 5 anos, a estimativa de SG foi de 47,7% e a da SLD foi de 39,7%.

Variáveis com possível impacto nas SG e SLD foram avaliadas através de análise univariada e expostas na Tabela 2. As variáveis que demonstraram impacto significativo na redução da SG foram: hipertensão portal, ASA IV, elevação da alfafetoproteína, presença de nódulos satélites e mais de um nódulo de CHC no exame de imagem. Variáveis que impactaram de modo significativo a SLD foram: níveis elevados de alfafetoproteína, mais de um nódulo de CHC e a presença de nódulos satélites na imagem. Em negrito estão os valores de p nas situações de significância estatística.

Tabela 2 - Sobrevida global e livre de doença dos pacientes submetidos à hepatectomia - 2019

Variável		Sobrevida global				Sobrevida livre de doença			
		HR	IC95%		Valor de p	HR	IC95%		Valor de p
			Inferior	Superior			Inferior	Superior	
Sexo	Feminino	1				1			
	Masculino	1,03	0,59	1,81	0,917	1,05	0,63	1,75	0,858
Idade (anos)		1,02	0,99	1,05	0,221	0,99	0,96	1,01	0,401
Índice de massa corporal (kg/m^2)		0,98	0,92	1,04	0,570	0,95	0,90	1,01	0,105
Etnia	Branca	1				1			
	Negra	2,38	0,98	5,80	0,056	1,63	0,69	3,88	0,267
	Parda	1,22	0,47	3,15	0,684	1,52	0,68	3,42	0,312
	Amarela	0,58	0,14	2,42	0,451	0,64	0,20	2,10	0,464
Hepatopatia pré-operatória	Não	1				1			
	Sim, sem cirrose	0,81	0,30	2,14	0,669	2,38	0,90	6,30	0,081
	Sim, com cirrose	1,29	0,54	3,09	0,563	2,26	0,89	5,76	0,088
Hepatite B	Não	1				1			
	Sim	0,35	0,11	1,11	0,075	0,78	0,35	1,71	0,531
Hepatite C	Não	1				1			
	Sim	2,01	1,14	3,53	**0,016**	1,50	0,91	2,46	0,113
Álcool	Não	1				1			
	Sim	1,23	0,67	2,25	0,509	1,15	0,64	2,06	0,630
NASH	Não	1				1			
	Sim	0,73	0,23	2,36	0,604	0,79	0,29	2,19	0,652
Criptogênica	Não	1				1			
	Sim	1,09	0,15	7,88	0,935	1,02	0,14	7,36	0,987
Outra hepatopatia	Não	1				1			
	Sim	0,66	0,20	2,16	0,496	3,57	1,61	7,94	**0,002**
Hipertensão portal	Não	1				1			
	Sim	2,42	1,43	4,10	**0,001**	1,56	0,93	2,64	0,092
Varizes de esôfago	Não	1				1			
	Sim	1,88	0,98	3,61	0,059	1,63	0,82	3,21	0,162
Child-Pugh	A	1				1			
	B	1,31	0,40	4,21	0,655	1,78	0,55	5,73	0,332
MELD		1,00	0,90	1,10	0,936	0,93	0,83	1,04	0,219
ASA	I	1				1			
	II	2,98	0,41	21,69	0,282	1,78	0,56	5,71	0,330
	III	3,12	0,40	24,24	0,278	0,62	0,16	2,51	0,507
	IV	17,66	1,09	287,30	**0,044**	5,58	0,57	54,58	0,139
Embolização portal pré-operatória	Não	1				1			
	Sim, direito sem segm IV	0,79	0,11	5,74	0,815	0,05	0,00	45,12	0,383
Plaquetas pré-operatórias		1,00	1,00	1,00	0,587	1,00	1,00	1,00	0,255
Alfafetoproteína pré-operatória		1,00	1,000	1,000	**0,001**	1,00	1,00	1,00	**0,000**
	≤200	1				1			
	>200	1,62	0,88	2,99	0,123	1,23	0,68	2,22	0,503
	≤1000	1				1			

	>1000	1,95	0,98	3,89	0,058	1,45	0,71	2,93	0,307
Tamanho do nódulo principal (cm)		1,03	0,98	1,09	0,207	1,01	0,96	1,06	0,702
	Até 5cm	1				1			
	5,1 a 10cm	1,15	0,60	2,19	0,675	1,00	0,55	1,81	0,993
	Maior de 10cm	1,56	0,78	3,11	0,205	0,96	0,48	1,93	0,911
Presença de nódulos satélites	Não	1				1			
	Sim	2,33	1,05	5,17	**0,037**	2,71	1,33	5,53	**0,006**
Presença de pseudocápsula	Não	1				1			
	Sim	1,18	0,58	2,41	0,650	0,89	0,44	1,80	0,750
Invasão vascular de sistema porta	Não	1				1			
	Sim	1,75	0,85	3,61	0,130	1,56	0,77	3,19	0,218
Presença de mais de um nódulo de CHC	Não	1				1			
	Sim	2,97	1,26	7,04	**0,013**	5,09	2,28	11,38	**0,000**
Via de acesso	"Hand-assisted"	1				1			
	Aberta	2,64	0,36	19,39	0,340	0,91	0,28	3,00	0,875
	Totalmente videolaparoscópica	1,65	0,21	12,82	0,631	1,23	0,36	4,19	0,736
	Vídeoassistida (híbrida)	2,15	0,27	16,88	0,465	1,32	0,38	4,58	0,661
Definição da hepatectomia	Minor hepatectomy	1				1			
	Major hepatectomy	0,76	0,40	1,44	0,401	0,69	0,38	1,26	0,233
Ressecção anatômica	Não-anatômica	1				1			
	Anatômica	0,64	0,37	1,11	0,112	0,62	0,37	1,04	0,072
	Ambas	0,42	0,13	1,40	0,159	0,36	0,13	1,05	0,060
Sangramento estimado		1,00	0,999	1,001	0,846	1,00	1,00	1,00	0,604
Necessidade de transfusão de glóbulos no intra-operatório	Não	1				1			
	Sim	1,53	0,83	2,81	0,171	0,97	0,51	1,86	0,933
Tempo de internação hospitalar		1,036	1,013	1,060	**0,002**	1,01	0,99	1,04	0,327
Margem livre no laudo anátomo-patológico	Não	1				1			
	Sim	0,35	0,12	0,98	**0,045**	0,29	0,11	0,83	**0,020**

HR: hazard ratio; IC95%: intervalo de confiança de 95%

NA: não avaliável

*p<0,05

A análise multivariada está apresentada na Tabela 3. Fatores de risco que de forma independente impactaram a SG foram: presença de hipertensão portal, mais de um nódulo de CHC ou nódulos satélites nos exames de imagem. Fatores de risco independentes para SLD foram aumento de alfafetoproteína e presença de mais de um nódulo de CHC.

Tabela 3 - Análise multivariada de SG e SLD de pacientes submetidos à hepatectomia - 2019

Sobrevida global				
Variáveis	**HR**	**IC95% inferior**	**IC95% superior**	**Valor de p**
Hipertensão portal (ref: não)	2,57	1,50	4,38	0,001
Presença de mais de um nódulo CHC (ref: não)	2,58	1,09	6,14	0,032
Presença de nódulos satélites (ref: não)	2,63	1,17	5,94	0,020

Sobrevida livre de doença				
Variáveis	**HR**	**IC95% inferior**	**IC95% superior**	**Valor de p**
Alfafetoproteína pré-operatória (contínua)	1,00	1,00	1,00	0,002
Presença de mais de um nódulo CHC (ref: não)	3,14	1,20	8,18	0,019

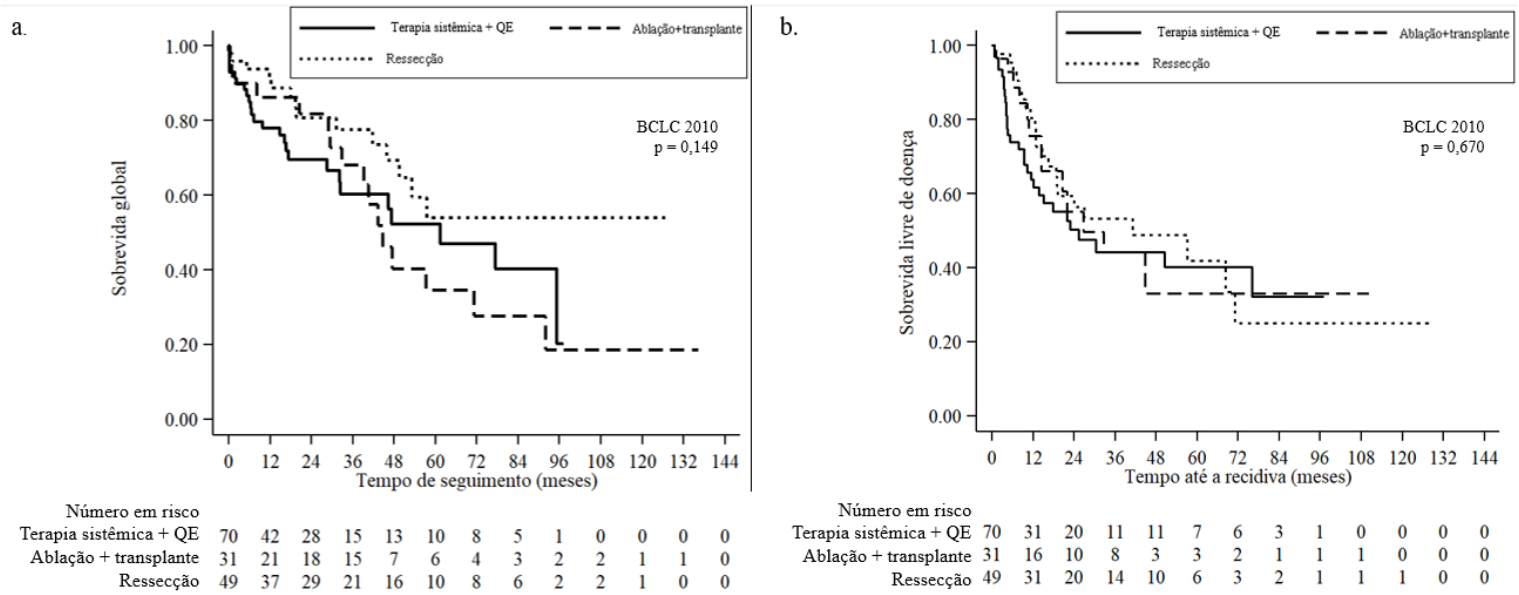
Na Tabela 4, simulamos qual tratamento teria sido proposto pelos algoritmos BCLC 2010 e 2018 aos pacientes do nosso estudo, que foram submetidos à ressecção cirúrgica. Se as recomendações do BCLC 2010 tivessem sido seguidas, 70 pacientes (46,7%) não teriam sido submetidos a tratamento potencialmente curativo. Se as recomendações do BCLC 2018 tivessem sido seguidas, 40 pacientes (26,7%) não teriam sido submetidos a tratamento potencialmente curativo.

Tabela 4 - Simulação de recomendação de tratamento, de acordo com os algoritmos BCLC 2010 e 2018, para os pacientes submetidos à ressecção hepática por carcinoma hepatocelular - 2019

Tratamento recomendado BCLC 2010	**Número de pacientes**	**%**	**Tratamento recomendado BCLC 2018**	**Número de pacientes**	**%**
Ressecção	49	32,7	Ressecção	76	50,7
Ablação	18	12	Ablação	28	18,7
Transplante	13	8,7	Transplante	6	4
Quimioembolização	43	28,7	Quimioembolização	13	8,7
Tratamento sistêmico	27	18	Tratamento sistêmico	27	18

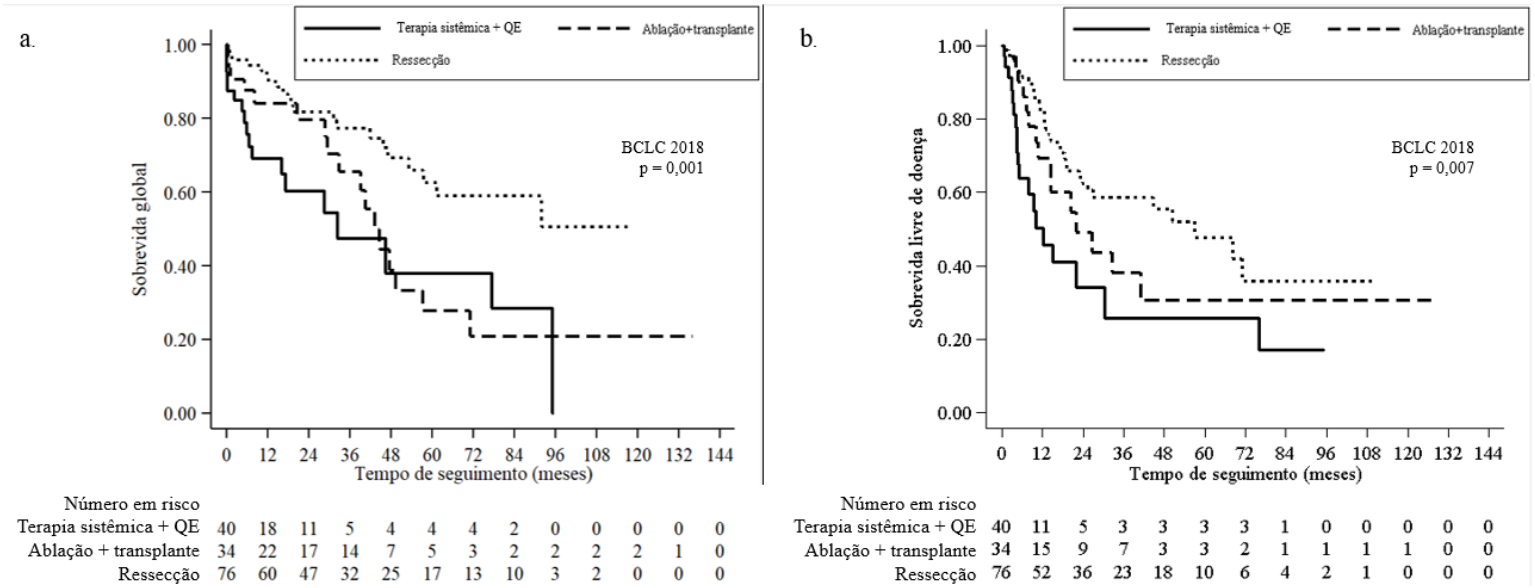
As Figuras 3a e 3b demonstram as curvas de SG e SLD dos pacientes ressecados conforme as supostas orientações terapêuticas caso o BCLC 2010 fosse seguido, divididos em 3 grupos: ressecção (concordante com nossa conduta); outras terapias potencialmente curativas (transplante ou ablação); e tratamentos paliativos (quimioembolização ou terapia sistêmica).

Figura 3 (a e b). SG (a) e SLD (b) dos pacientes submetidos à ressecção hepática, divididos em grupos, de acordo com uma suposta alocação de tratamento como sugerida pelo algoritmo BCLC 2010: pacientes ressecados em concordância com o BCLC (linha pontilhada fina); pacientes ressecados que teriam sido submetidos a tratamento paliativo (linha contínua); pacientes ressecados que teriam sido submetidos a outras terapias potencialmente curativas, como ablação ou transplante (linha pontilhada grossa). QE = quimioembolização.



As Figuras 4a e 4b demonstram as curvas de SG e SLD dos pacientes ressecados conforme as supostas orientações terapêuticas caso o BCLC 2018 fosse seguido, divididos em 3 grupos: ressecção (concordante com nossa conduta); outras terapias potencialmente curativas (transplante ou ablação); e tratamentos paliativos (quimioembolização ou terapia sistêmica).

Figura 4 (a e b). SG (a) e SLD (b) dos pacientes submetidos à ressecção hepática, divididos em grupos, de acordo com uma suposta alocação de tratamento como sugerida pelo algoritmo BCLC 2018: pacientes ressecados em concordância com o BCLC (linha pontilhada fina); pacientes ressecados que teriam sido submetidos a tratamento paliativo (linha contínua); pacientes ressecados que teriam sido submetidos a outras terapias potencialmente curativas, como ablação ou transplante (linha pontilhada grossa). QE = quimioembolização.



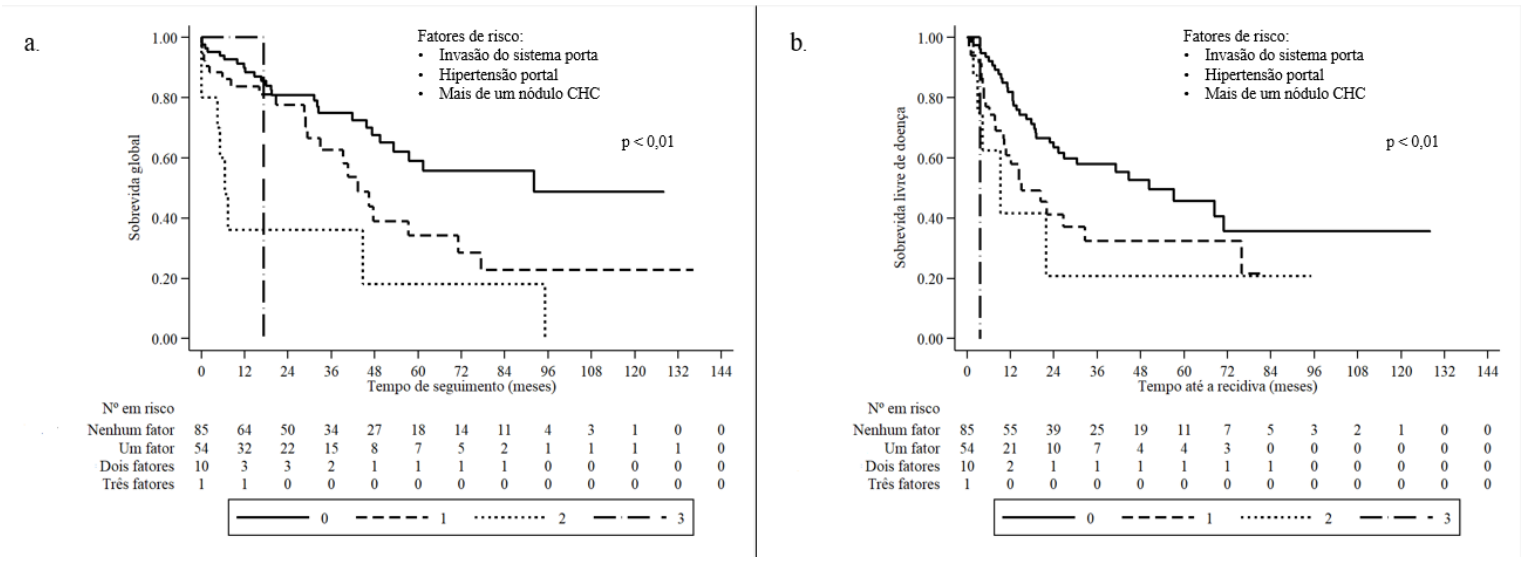
A análise das curvas de sobrevida global e livre de doença, conforme a orientação de tratamento do BCLC 2010 demonstra que não houve diferença significativa entre a sobrevida dos pacientes ressecados em concordância com o BCLC e dos pacientes ressecados, mas que o BCLC contraindicaria a cirurgia (Figuras 3a e 3b). As medianas da SG e SLD para pacientes ressecados que teriam sido submetidos à ablação ou transplante se o BCLC 2010 fosse seguido, foram de 44,7 e 26,7 meses, respectivamente. Em 5 anos, esse grupo teve 34,6% de SG e 33,1% de SLD. Para o grupo de pacientes ressecados que teriam sido submetidos a terapias paliativas, as medianas de SG e SLD foram de 61,5 e 25,3 meses, respectivamente; a SG em 5 anos foi de 52,2% e a SLD foi de 40,3%. Já o grupo que seria submetido à ressecção, em concordância com nossa conduta, apresentou SG média de 84,2 meses (mediana não avaliável) e mediana de SLD de 41,1 meses; em 5 anos, a SG foi de 54% e a SLD foi de 41,9%.

A análise das curvas de sobrevida global e livre de doença descritas acima, conforme a orientação de tratamento do BCLC 2018, demonstra que os pacientes ressecados em concordância com o BCLC tiveram maior SG e SLD quando comparados com aqueles para os quais o BCLC contraindicaria a cirurgia (Figuras 4a e 4b). As medianas da SG e SLD para pacientes ressecados que teriam sido submetidos à ablação ou transplante se o BCLC 2018 fosse seguido, foram de 43,3 e 21,9 meses, respectivamente. Em 5 anos, esse grupo teve 27,8% de SG e 30,6% de SLD. Para o grupo de pacientes ressecados que teriam sido submetidos a tratamento sistêmico ou quimioembolização, as medianas de SG e SLD foram de 32,5 e 12,2 meses, respectivamente; a SG em 5 anos foi de 38,0% e a SLD foi de 25,7%. Já o grupo que seria submetido à

ressecção, em concordância com nossa conduta, apresentou SG média de 79,9 meses (mediana não avaliável) e mediana de SLD de 57,1 meses; em 5 anos, a SG foi de 62,6% e a SLD foi de 47,8%.

O impacto do número de fatores de risco em nosso estudo, entre os considerados pelo BCLC de 2010 como contraindicações à ressecção cirúrgica (invasão tumoral do sistema porta, hipertensão porta e múltiplos nódulos), sobre a SG e a SLD encontra-se apresentado nas Figuras 5a e 5b.

Figura 5 (a e b). SG (a) e SLD (b) dos pacientes submetidos à ressecção, de acordo com a presença de nenhum, 1, 2 ou 3 fatores de risco, entre: hipertensão portal, invasão tumoral do sistema porta e mais de um nódulo de CHC.



A sobrevida global média e mediana no grupo de pacientes com um fator de risco (54 pacientes; 36%) foi de 58,7 e 43,3 meses, respectivamente, contra 82,6 e 92,1 meses do grupo sem fatores de risco. Já a sobrevida livre de doença média e mediana, para pacientes com um fator de risco, foi de 33,9 e 15,1 meses, respectivamente, contra 64,5 e 50,4 meses em pacientes sem fatores de risco. Estas diferenças foram estatisticamente significativas.

A presença de dois fatores de risco (10 pacientes, 6,7%) também impactou negativamente as SG e SLD, embora 2 pacientes (20%) tenham apresentado SLD de 22 e 95 meses, respectivamente, e 3 pacientes (30%) SG superior a 33 meses. A SG média e mediana nesse grupo foi de 27,8 e 6,5 meses, enquanto a SLD média e mediana foi de 27,4 e 5,3 meses, respectivamente.

Apenas um paciente apresentava os três fatores de risco e evoluiu com uma curta sobrevida (SG de 17,3 meses e SLD de 3,6 meses).

Discussão

O tratamento do CHC é complexo, por ser necessário considerar diversos fatores relacionados ao paciente e à doença, como estado geral do paciente, função hepática, presença de hipertensão portal, estadiamento do tumor, além de infraestrutura e disponibilidade de órgãos para transplante em cada Serviço. Ressecção hepática, transplante hepático e métodos de ablação tumoral são considerados tratamentos potencialmente curativos, enquanto a quimioembolização transarterial e as terapias sistêmicas são consideradas tratamentos paliativos.[1]

A classificação de BCLC é aceita como bom sistema de estadiamento e indicação de tratamento para o CHC, tendo sido adotada pelas associações europeia e americana de estudos do fígado (EASL e AASLD), devido à sua capacidade de categorizar pacientes de acordo com seu prognóstico, resultando em recomendações de tratamento.[27,28] De acordo com o BCLC (2010 e 2018), a ressecção hepática é limitada apenas aos casos com tumores em estágios iniciais, em doentes sem hipertensão portal, privando pacientes com nódulos múltiplos (2 ou 3, fora dos critérios de Milão) ou de grandes dimensões (>5cm, na versão de 2010) ou com invasão vascular de tratamentos potencialmente curativos.[24,28] Na contramão, muitas publicações desde o início da última década demonstraram que pacientes selecionados submetidos à ressecção hepática por doença multinodular, nódulos grandes, com invasão vascular e com hipertensão portal poderiam se beneficiar da cirurgia.[25,26,31,50,52,54-56,63-66]

Vários centros especializados em cirurgia hepática, especialmente na Ásia e na Europa, adotam uma abordagem cirúrgica mais agressiva quando comparados aos critérios muito restritivos do BCLC. Neste estudo, avaliamos os resultados de ressecção hepática de CHC no Serviço de Cirurgia do Fígado e Hipertensão Portal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, baseados em uma indicação mais liberal adotada há muitos anos neste Serviço, devido a uma longa lista de espera para transplante no Estado de São Paulo (> 9 meses), aos resultados satisfatórios da ressecção hepática e aos benefícios já reportados por outros grupos, principalmente asiáticos.

Apesar do debate sobre qual o melhor tratamento para o CHC, ressecção ou transplante, diversos centros especializados em ambos os procedimentos defendem a ressecção para o tratamento do CHC solitário em pacientes com função hepática preservada em contexto de uma longa lista de espera (≥ 6 a 9 meses). Além disso, foi demonstrado que, para os pacientes dentro dos critérios de Milão, os resultados a longo prazo daqueles transplantados quando o tempo em lista de espera foi superior a 9 meses (análise por intenção de tratamento), foram semelhantes quando comparados aos pacientes submetidos à ressecção.[67] Além disto, a ressecção hepática não impede a realização de um transplante de resgate nos casos de recidiva e oferece a vantagem de uma peça cirúrgica para avaliação histológica e molecular, útil para entender a biologia e a agressividade do tumor.[68]

Ademais, nos últimos anos, o emprego de técnicas minimamente invasivas vem ganhando espaço na cirurgia hepática, em especial, no

tratamento do CHC. Metanálises como a Zhou e cols., entre outros, demonstraram que a ressecção laparoscópica foi associada a menor tempo de internação, diminuição da perda sanguínea e menores taxas de morbidade pós-operatória (especialmente ascite) quando comparada à ressecção hepática aberta.[69-73]

Chama a atenção que a abordagem laparoscópica está associada a uma menor incidência de ascite pós-operatória em comparação com o procedimento aberto em quase todas as séries de hepatectomia laparoscópica, provavelmente como consequência da preservação da parede abdominal e da circulação venosa pelo ligamento redondo.[71-73] Outra vantagem potencial é evitar aderências após a ressecção minimamente invasiva em pacientes com recidiva da doença e candidatos a um futuro transplante de resgate.[74]

Em uma série publicada em 2014 por Herman e cols., com 30 pacientes portadores de CHC submetidos à ressecção laparoscópica, 6,6% dos pacientes apresentaram ascite no pós-operatório.[26] Em nossa casuística, 79 pacientes (52,6%) foram submetidos à ressecção hepática pela via minimamente invasiva que, atualmente, representa a via de acesso preferencial do Serviço para estes pacientes.

Os critérios para indicação de ressecção no Serviço de Cirurgia do Fígado do HCFMUSP, desde 2008, são menos restritivos e incluem pacientes com função hepática preservada e MELD ≤10 (exceções para valores maiores apenas em casos muito favoráveis), com até 3 nódulos (quando fora do Critério de Milão e restritos a um mesmo segmento, setor ou lobo), independentemente do tamanho, com ou sem invasão vascular (considerando que o tronco da veia

porta esteja livre de tumor), desde que sem hipertensão portal clinicamente significativa, ou seja, varizes finas e plaquetas ≥100.000U/mm^3 (aceitando-se valores menores apenas em casos favoráveis) e com volume do remanescente hepático ≥ 40%.

Neste estudo, o tamanho do nódulo e a presença de invasão do sistema porta não mostraram impacto significativo sobre SG ou SLD, ao contrário do que sugeria o algoritmo BCLC em 2010, que não recomendava tratamentos curativos para pacientes com tumores grandes ou com invasão portal.[24] No BCLC de 2018 o tamanho do tumor não foi mais considerado como contraindicação à ressecção, porém, neste algoritmo de 2018 e até mesmo na sua atualização mais recente, de 2022, a presença de invasão do sistema porta segue sendo contraindicação para ressecção cirúrgica e sugere-se tratamento exclusivamente paliativo para estes pacientes.[28,29] A ausência de impacto significativo no prognóstico quando avaliamos o tamanho do nódulo ou na presença de invasão macrovascular do sistema porta são achados surpreendentes, quando comparados à literatura.[54,55] Glantzounis e cols. realizaram uma revisão sistemática de 29 artigos sobre ressecção de CHC com invasão macrovascular e concluíram que a sobrevida é impactada de acordo com a localização da invasão tumoral dos vasos portais (menor no tronco e maior em ramos secundários).[55] Já Chang e cols. avaliaram a sobrevida de pacientes submetidos à ressecção por CHC de diferentes tamanhos, mas sem invasão vascular, concluindo que, quanto maior o tamanho, mais curta foi a sobrevida global.[54] O fato do tamanho do tumor ou a presença de invasão portal não apresentarem impacto significativo no prognóstico de nossos pacientes pode ter sido consequência da seleção dos pacientes para ressecção, evitando-se o

procedimento em pacientes que apresentavam nódulos de grandes dimensões e concomitante invasão de ramos da veia porta.

Como mencionado, nas primeiras versões do algoritmo BCLC (1999-2010), a ressecção do CHC era indicada apenas para pacientes com nódulos únicos de até 5 cm (em 2010, relata-se a possibilidade desse tamanho-limite ser maior em pacientes com hepatite B, porém, ainda assim, não seriam indicações ideais); no entanto, nas versões subsequentes, essa restrição foi retirada.[24,29] Nosso Serviço, desde o início dos anos 2000, não considerava o tamanho de um tumor solitário como contraindicação para ressecção e, como relatado anteriormente, neste estudo, o tamanho do tumor não impactou as SG ou SLD, reforçando este conceito. O tamanho do tumor permanece um fator a ser considerado na avaliação do prognóstico, uma vez que está relacionado a risco aumentado de invasão macrovascular e metástases à distância[54,62,75]; porém a ressecção em casos selecionados pode levar a sobrevida de longo prazo.[25,50,54,55] Chang e cols. documentaram sobrevida global de 35,8% em 5 anos em pacientes submetidos a ressecções de tumores maiores de 10cm e de 41,8% naqueles com nódulos de 5 a 10cm.[54] Guglielmi e cols. fizeram uma revisão sistemática e constataram sobrevida global de 40% em 5 anos após ressecção de tumores de grandes dimensões.[25] Hong e cols. demonstraram sobrevida global de 51,6% em 5 anos, após ressecção de nódulos maiores que 5cm.[46] Portanto, a ressecção hepática de nódulos grandes possibilita sobrevida de longo prazo a muitos pacientes, quando o tumor é passível de ressecção.

A invasão tumoral do sistema porta, uma contraindicação à ressecção segundo o BCLC, é relatada como um dos principais fatores preditivos de sobrevida em pacientes com CHC, estando associada a um risco aumentado de disseminação hepática e extra-hepática.[24,63,64,75] Entretanto, neste estudo, o fato de a presença de invasão macrovascular do sistema porta não ter apresentado impacto nas SG ou SLD se deve provavelmente à seleção de pacientes com função hepática preservada e boas condições clínicas, além da exclusão de indicação de ressecção a pacientes com invasão do tronco da veia porta. Em uma revisão sistemática com 29 estudos que avaliavam pacientes com invasão portal submetidos à ressecção, Glantzounis e cols. relataram uma taxa de sobrevida global em 5 anos de 45%, 19% e 14,5% quando o acometimento era em ramo portal de segunda ordem ou mais distal, ramo de primeira ordem e tronco da veia porta, respectivamente.[55] A ressecção apresentou melhores taxas de sobrevida, quando comparada a estratégias não cirúrgicas e cuidados gerais ao paciente. Liu e cols. compararam a sobrevida de pacientes com CHC e trombose tumoral do sistema porta submetidos à ressecção ou quimioembolização, constatando melhor evolução naqueles submetidos ao procedimento cirúrgico, com 35% de sobrevida em 5 anos.[56] Em nossa casuística, foi indicada ressecção de CHC com invasão portal em pacientes jovens e sem comorbidades, mas, pelo pior prognóstico, evitou-se a ressecção quando a invasão ocorria no tronco portal principal.

A ressecção hepática por múltiplos nódulos de CHC é motivo de muita controvérsia.[25,50,52,55] De acordo com o BCLC, pacientes com mais de um nódulo deveriam ser submetidos a transplante hepático (quando incluídos nos Critérios de Milão), ablação tumoral ou quimioembolização. Na nossa

experiência, optamos pela ressecção de 2 ou 3 nódulos apenas em pacientes em que nódulos estavam restritos ao mesmo setor do fígado e fora dos critérios de Milão, isto é, sem indicação de transplante hepático. Yin e cols. conduziram um estudo randomizado em pacientes com múltiplos nódulos e fora dos critérios para transplante e constataram que, apesar de o número de nódulos ter se provado um fator de risco independente para a SG, a hepatectomia levou a melhor sobrevida quando comparada à quimioembolização, que seria a conduta sugerida pelo BCLC.[52]

De fato, neste estudo, a presença de dois ou três nódulos impactou negativamente as SG e SLD, sendo que, entre os 8 pacientes com mais de um nódulo, 4 recidivaram antes dos 6 meses, não obstante a mediana de SG neste grupo tenha sido 26 meses e a média de 22,75 meses (variando de 5 a 46 meses).

No entanto, apesar de um pior prognóstico após a ressecção, em comparação com doenças uninodulares, Ruzzenente e cols. demonstraram que pacientes com até 3 nódulos ressecados tiveram sobrevida maior que aqueles tratados com ablação ou quimioembolização.[57] Glantzounis e cols., em uma revisão sistemática, avaliaram pacientes com CHC multinodular, comparando aqueles com até 3 nódulos com os com mais de 3 nódulos, demonstrando uma SG mediana em 5 anos de 49% (30-64%) naqueles com até 3 nódulos e 23% (0-54%) entre aqueles com mais de 3 nódulos ressecados.[55] Estes resultados reforçam a teoria de que, em pacientes selecionados e fora de critérios para transplante, a ressecção de até 3 nódulos pode oferecer algum benefício para a sobrevida.

Além de fatores relacionados ao tumor, a presença de hipertensão portal é considerada uma contraindicação à ressecção cirúrgica pelo BCLC, devido ao alto risco de complicações pós-operatórias e menor sobrevida a longo prazo.[24,28,29,76] Em muitos centros, especialmente serviços asiáticos, a hipertensão portal não é considerada contraindicação à ressecção hepática, contanto que ressecções maiores sejam evitadas nesta situação.[50,52,65,66,77] Ishikawa e cols. compararam resultados de ressecções hepáticas por CHC em pacientes com e sem hipertensão portal (HP), constatando SG de 56% e 71% em 5 anos, respectivamente, nestes grupos. Apesar da pior sobrevida em pacientes com HP, os resultados mostraram que muitos pacientes se beneficiaram da ressecção.[65]

Guglielmi e cols. reportaram taxas de mortalidade e morbidade de 0,5% a 4,5% e 38% a 43%, respectivamente, em pacientes com hipertensão portal e de 0,0% a 6,1% e 34,8 a 38,5%, respectivamente, para aqueles sem hipertensão portal. Considerando a evolução a longo prazo dos pacientes, as taxas de SG após 5 anos da ressecção hepática variaram de 48% a 51,5% em pacientes com hipertensão portal e de 61,5% a 65% em pacientes sem. Os autores reforçaram a indicação de ressecção de CHC em casos selecionados com hipertensão portal.[25]

De fato, em nosso estudo, a presença de hipertensão portal está associada a uma menor SG, mas não impactou a SLD. Nossos resultados mostram, como esperado, que o impacto da hipertensão portal é provavelmente relacionado aos resultados perioperatórios (morbidade e mortalidade) e não aos resultados a longo prazo, em que a evolução está relacionada à biologia tumoral.

Desta forma, a presença de hipertensão portal *per si* não deve ser uma contraindicação absoluta à ressecção, contanto que se restrinja a pacientes com função hepática preservada, com varizes esofágicas de fino calibre, contagem de plaquetas ≥ 100.000U/mm^3 e se evite ressecções hepáticas maiores.

Se as recomendações do BCLC 2010 tivessem sido seguidas, 70 pacientes (46,7%) não teriam sido submetidos a tratamento potencialmente curativo, como ressecção, transplante ou ablação. Ademais, se as recomendações do BCLC 2018 tivessem sido seguidas, 40 pacientes (26,7%) não teriam sido submetidos a tratamento potencialmente curativo. Estes dados reforçam o conceito da indicação mais liberal de ressecção, pois, como mencionado, se nosso Serviço se baseasse nas orientações do BCLC 2010 e 2018, aproximadamente metade e um quarto dos pacientes, respectivamente, teriam sido privados de tratamentos potencialmente curativos.

Vale ressaltar que os tratamentos paliativos para o CHC podem ter impacto positivo na sobrevida dos pacientes. A sobrevida global de pacientes classificados como BCLC B, após tratamento com quimioembolização, fica em torno de 60%, 35% e 15% em 1, 3 e 5 anos, respectivamente.[52,78,79] A sobrevida global mediana de pacientes BCLC C tratados com Sorafenib, o tratamento sistêmico preconizado pelo algoritmo no período de estudo, situa-se entre 6 e 10 meses.[80-82] De fato, existem poucos estudos comparando tratamentos paliativos com a ressecção para o CHC em estágio intermediário ou mesmo avançado. Neste cenário, Lu e cols., mostraram recentemente que a ressecção hepática foi superior à quimioembolização para CHC de estágio intermediário.[83] A possibilidade de oferecer a esses pacientes uma opção de

tratamento com potencial curativo e, consequentemente resultados melhores, fez com que adotássemos uma postura mais liberal para a indicação de hepatectomia.

As curvas de sobrevida dos pacientes divididos em grupos conforme a diretriz de tratamento do BCLC 2010 (ressecção, outros tratamentos curativos, tratamento paliativo), demonstram que os pacientes ressecados que teriam sido submetidos a outras formas de tratamento pelo algoritmo e, portanto, com estimativa de sobrevida mais curta, tiveram sobrevidas semelhantes àquelas em que o BCLC propunha ressecção. Essa análise mostra que o algoritmo BCLC de 2010 era muito restritivo nas indicações de tratamentos potencialmente curativos e oferecia tratamentos paliativos a pacientes que poderiam ter prognósticos muito melhores, se tratados com intuito curativo.

Já as curvas de sobrevida dos pacientes divididos em grupos conforme a orientação do BCLC 2018 (ressecção, outros tratamentos curativos, tratamento paliativo), demonstraram que os pacientes ressecados que teriam sido submetidos a outras formas de tratamento pelo algoritmo tiveram sobrevidas inferiores aos que receberiam de fato indicação cirúrgica.

No entanto, devemos ressaltar que os pacientes ressecados que teriam sido alocados para tratamentos curativos (ablação e transplante) se o BCLC 2010 fosse seguido, apresentaram SG e SLD medianas de 44,7 e 26,7 meses, respectivamente. Para o grupo de pacientes ressecados que teriam sido submetidos a terapias paliativas, as medianas de SG e SLD foram de 61,5 e 25,3 meses, respectivamente. Já os pacientes ressecados que teriam sido alocados para ablação ou transplante se o BCLC 2018 fosse seguido apresentaram SG e

SLD medianas de 43,3 e 21,9 meses, respectivamente. Para o grupo de pacientes ressecados que teriam sido submetidos a tratamento sistêmico ou quimioembolização, as medianas de SG e SLD foram de 32,5 e 12,2 meses, respectivamente. Estes bons resultados obtidos após a ressecção do CHC, em especial se confrontados com tratamentos paliativos, reforçam a indicação mais liberal da ressecção hepática.

A evolução do algoritmo BCLC de 2010 a 2018 mostra que ele se tornou mais abrangente para indicação de tratamentos potencialmente curativos, mas, ainda assim, permaneceu restritivo para a indicação de ressecção.

No algoritmo BCLC, a presença de um único fator prognóstico negativo, entre hipertensão portal, invasão tumoral do sistema porta e múltiplos nódulos, contraindica a ressecção cirúrgica. Apesar de reconhecermos a importância do estadiamento e da padronização do tratamento propostos pelo algoritmo, sempre consideramos o BCLC dogmático e restritivo. Neste sentido, avaliamos ser importante fazer uma análise crítica desta postura mais liberal, considerando que estes fatores de risco poderiam de fato impactar significativamente o prognóstico e, portanto, contraindicar a ressecção.

A presença de apenas um fator de risco em nossos pacientes, apesar de ter sobrevida global média e mediana de 58,7 e 43,3 meses, respectivamente, em comparação com 82,6 e 92,1 meses do grupo sem fatores de risco, ainda configura um bom resultado, muito superior aos dados da literatura para tratamentos paliativos, que seriam a indicação do BCLC à maioria destes pacientes.

A presença de dois fatores de risco também impactou negativamente a SG, com média e mediana de 27,8 e 6,5 meses, e a SLD, com média e mediana de 27,4 e 5,3 meses, respectivamente. Apesar do prognóstico desfavorável neste grupo, 2 pacientes (20%) apresentaram SLD de 22 e 95 meses, respectivamente, e 3 pacientes (30%) SG superior a 33 meses. Esses dados demonstram que pacientes com dois fatores de risco deveriam ser avaliados para uma eventual indicação de ressecção apenas quando em cenários favoráveis (jovens, sem comorbidades e boa função hepática).

Apenas um paciente apresentava os três fatores de risco e evoluiu com uma curta sobrevida (SG de 17,3 meses e SLD de 3,6 meses). Esses dados sugerem que pacientes com todos estes fatores de risco provavelmente não se beneficiem da ressecção, embora seja apenas um caso, o que limita nossa análise.

Dessa forma, pacientes com apenas um fator de risco deveriam ser considerados para a ressecção, sempre que a função hepática e as condições clínicas estiverem preservadas. Aqueles com dois fatores deveriam ser avaliados individualmente e muito bem selecionados para a ressecção. Por outro lado, quando se somam os três fatores em um único paciente, o tratamento paliativo parece ser o mais adequado.

Nosso estudo tem algumas limitações, que devem ser mencionadas: a análise é retrospectiva, o número de pacientes incluídos é pequeno e não houve grupo comparativo de pacientes submetidos a outras formas de tratamento com intenção curativa ou estratégias paliativas. Apesar dessas limitações, diversas

hipóteses puderam ser corroboradas, contribuindo para as futuras decisões na indicação de ressecção para pacientes com CHC.

Demonstramos que nosso Serviço agiu acertadamente ao escolher uma indicação mais liberal e menos restritiva para a ressecção cirúrgica do CHC desde o início dos anos 2000. As mudanças que vêm sendo introduzidas no próprio algoritmo BCLC durante a última década corroboram a ideia de menor restrição para a indicação cirúrgica, em consonância com vários centros especializados pelo mundo, incluindo o nosso.[25,26,31,50,52,54-57,84] Embora nesta mais recente atualização (2022) o BCLC considere decisões mais individualizadas em seu algoritmo, ele ainda permanece muito restritivo para a indicação de ressecção cirúrgica do CHC.[29] Devemos ressaltar que, apesar dessas críticas, o BCLC tem grande valor, por ter sido pioneiro na compreensão dos fatores a serem considerados na decisão do tratamento ideal para o paciente com CHC, além de tentar simplificar o seu estadiamento. Ainda assim, os achados apresentados acima demonstram que o algoritmo BCLC deve ser observado com limitações.

Conclusões

1. O tamanho do nódulo e a presença de invasão vascular do sistema porta não tiveram impacto prognóstico nos pacientes deste estudo.
2. Pacientes com apenas um dentre os três fatores que contraindicam a ressecção pelo BCLC (hipertensão portal, mais de um nódulo e invasão vascular do sistema porta) podem se beneficiar da ressecção, enquanto aqueles com dois fatores deverão ser submetidos à hepatectomia apenas em cenários favoráveis.
3. A ressecção hepática com intuito curativo de pacientes portadores de carcinoma hepatocelular propiciou SG e SLD em 5 anos de 47,7% e 39,7%, respectivamente.
4. Fatores que influenciaram negativamente a SG de forma independente foram presença de hipertensão portal, mais de um nódulo de CHC e a presença de nódulos satélites.
5. Fatores que influenciaram negativamente a SLD de forma independente foram alfafetoproteína elevada e a presença de mais de um nódulo de CHC.

Referências

1. Chagas AL, Mattos AA, Carrilho FJ, Bittencourt PL, Vezozzo DCP, Horvat N, et al. Brazilian Society of Hepatology updated recommendations for diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. Arq Gastroenterol. 2020;57(suppl 1):1-20.
2. Stuver S, Trichopoulos D. Cancer of the liver and biliary tract. In: Adami HO, Hunter D, Trichopoulos D, editors. Textbook of Cancer Epidemiology. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 2008.
3. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer 2015; 136:E359.
4. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin. 2005;55:74–108.
5. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Robbins SL, Cotran RS. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2004.
6. Yang JD, Hainaut P, Gores GJ, Amadou A, Plymoth A, Roberts LR. A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology. 2019;16(10):589-604.
7. Global Burden of Disease Liver Cancer Collaboration, Akinyemiju T, Abera S, et al. The Burden of Primary Liver Cancer and Underlying Etiologies From 1990 to 2015 at the Global, Regional, and National Level: Results From the Global Burden of Disease Study 2015. JAMA Oncol 2017; 3:1683.

8. Kim H-s, El-Serag HB. The Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma in the USA. Current Gastroenterology Reports. 2019;21(4):17.
9. Carrilho FJ, Paranaguá-Vezozzo DC, Chagas AL, Alencar RSSM, da Fonseca LG. Epidemiology of Liver Cancer in Latin America: Current and Future Trends. Semin Liver Dis. 2020;40(2):101-10.
10. DATASUS - SIM. Sistema de Informação sobre Mortalidade. Disponível em: http://sim.saude.gov.br
11. Zhang DY, Friedman SL. Fibrosis-dependent mechanisms of hepatocarcinogenesis. Hepatology. 2012;56(2):769-75.
12. Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. Int J Cancer. 2006;118:3030–44.
13. Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, Chien CS. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus. A prospective study of 22707 men in Taiwan. Lancet. 1981;2:1129–33.
14. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. J Viral Hepatol. 2004;11:97–107.
15. El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. Gastroenterology. 2012;142:1264–73.
16. Dorfman JD, Schulick R, Choti MA, Geschwind JF, Kamel I, Torbenson M, et al. Differences in characteristics of patients with and without known risk factors for hepatocellular carcinoma in the United States. World J Gastroenterol. 2007;13:781–4.

17. Yoshizawa H. Hepatocellular carcinoma associated with hepatitis C virus infection in Japan: Projection to other countries in the foreseeable future. Oncology. 2002;62(Suppl 1):8–17.
18. Kruse RL, Kramer JR, Tyson GL, Duan Z, Chen L, El-Serag HB, et al. Clinical outcomes of hepatitis B virus coinfection in a United States cohort of hepatitis C virus-infected patients. Hepatology. 2014;60:1871–8.
19. Bhala N, Angulo P, van der Poorten D, Lee E, Hui JM, Saracco G, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease with advanced fibrosis or cirrhosis: An international collaborative study. Hepatology. 2011;54:1208–16.
20. Yasui K, Hashimoto E, Komorizono Y, Koike K, Arii S, Imai Y, et al. Characteristics of patients with nonalcoholic steatohepatitis who develop hepatocellular carcinoma. Clin Gastroenterol Hepatol. 2011;9(5):428-33.
21. Lopes FL, Coelho FF, Kruger JA, Fonseca GM, Araujo RL, Jeismann VB, Herman P. Influence of Hepatocellular Carcinoma etiology in the survival after resection. Arq Bras Cir Dig. 2016;29(2):105-8.
22. Appel-da-Silva MC, Miozzo SA, Dossin IA, Tovo CV, Branco F, de Mattos AA. Incidence of hepatocellular carcinoma in outpatients with cirrhosis in Brazil: A 10-year retrospective cohort study. World J Gastroenterol. 2016;22(46):10219-25.
23. Forner A, Gilabert M, Bruix J, Raoul JL. Treatment of intermediate-stage hepatocellular carcinoma. Nat Rev Clin Oncol. 2014;11(9):525-35.
24. Forner A, Reig ME, de Lope CR, Bruix J. Current strategy for staging and treatment: the BCLC update and future prospects. Semin Liver Dis. 2010;30(1):61-74.

25. Guglielmi A, Ruzzenente A, Conci S, Valdegamberi A, Vitali M, Bertuzzo F, et al. Hepatocellular carcinoma: surgical perspectives beyond the Barcelona Clinic Liver Cancer recommendations. World J Gastroenterol. 2014;20(24):7525-33.
26. Herman P, Perini MV, Coelho FF, Kruger JAP, Lupinacci, RM, et al. Laparoscopic Resection of Hepatocellular Carcinoma: When, Why, and How? A Single-Center Experience. Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques 2014. p. 223-8.
27. Barman PM, Su GL. Limitations of the Barcelona Clinic Liver Cancer staging system with a focus on transarterial chemoembolization as a key modality for treatment of hepatocellular carcinoma. Clin Liver Dis (Hoboken). 2016;7(2):32-5.
28. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, Zhu AX, Finn RS, Abecassis MM, et al. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the *American Association for the Study of Liver Diseases*. Hepatology. 2018;68(2):723-50.
29. Reig M, Forner A, Rimola J, Ferrer-Fàbrega J, Burrel M, Garcia-Criado Á, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. J Hepatol. 2022;76(3):681-93.
30. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. Lancet 2018;391(10127):1301-14.
31. Herman P, Lopes FeL, Kruger JA, Fonseca GM, Jeismann VB, Coelho FF. Is resection of hepatocellular carcinoma in the era of liver transplantation worthwhile? A single center experience. Arq Gastroenterol. 2016;53(3):169-74.

32. Poggi G, Tosoratti N, Montagna B, Picchi C. Microwave ablation of hepatocellular carcinoma. World J Hepatol. 2015;7(25):2578-89.
33. Mazzaferro V. Squaring the circle of selection and allocation in liver transplantation for HCC: An adaptive approach. Hepatology. 2016;63(5):1707-17.
34. Mazzaferro V. Results of liver transplantation: with or without Milan criteria? Liver Transpl. 2007;13(11 Suppl 2):S44-7.
35. Mazzaferro V. Squaring the circle of selection and allocation in liver transplantation for HCC: An adaptive approach. Hepatology. 2016;63(5):1707-17.
36. Mazzaferro V, Chun YS, Poon RT, Schwartz ME, Yao FY, Marsh JW, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. Ann Surg Oncol. 2008;15(4):1001-7.
37. Pavel MC, Fuster J. Expansion of the hepatocellular carcinoma Milan criteria in liver transplantation: Future directions. World J Gastroenterol. 2018;24(32):3626-36.
38. Bhandare MS, Patkar S, Shetty N, Polnaya A, Kulkarni S, Dusane RR, et al. Liver resection for HCC outside the BCLC criteria. Langenbecks Arch Surg. 2018;403(1):37-44.
39. Guglielmi A, Ruzzenente A, Conci S, Valdegamberi A, Iacono C. How much remnant is enough in liver resection? Dig Surg. 2012;29(1):6-17.
40. Cai X, Liang X, Yu T, Liang Y, Jing R, Jiang W, et al. Liver cirrhosis grading Child-Pugh class B: a Goliath to challenge in laparoscopic liver resection?-prior experience and matched comparisons. Hepatobiliary Surg Nutr. 2015;4(6):391-7.

41. Berardi G, Morise Z, Sposito C, Igarashi K, Panetta V, Simonelli I, et al. Development of a nomogram to predict outcome after liver resection for hepatocellular carcinoma in Child-Pugh B cirrhosis. J Hepatol. 2020;72(1):75-84.
42. Poon RT, Fan ST, Lo CM, Liu CL, Lam CM, Yuen WK, et al. Improving perioperative outcome expands the role of hepatectomy in management of benign and malignant hepatobiliary diseases: analysis of 1222 consecutive patients from a prospective database. Ann Surg. 2004;240(4):698-708.
43. Lee JG, Kang CM, Park JS, Kim KS, Yoon DS, Choi JS, et al. The actual five-year survival rate of hepatocellular carcinoma patients after curative resection. Yonsei Med J. 2006;47(1):105-12.
44. Liu W, Wang K, Bao Q, Sun Y, Xing BC. Hepatic resection provided long-term survival for patients with intermediate and advanced-stage resectable hepatocellular carcinoma. World J Surg Oncol. 2016;14:62.
45. Lin CW, Chen YS, Lin CC, Lee PH, Lo GH, Hsu CC, et al. Significant predictors of overall survival in patients with hepatocellular carcinoma after surgical resection. PLoS One. 2018;13(9):e0202650.
46. Hong SK, Lee KW, Hong SY, Suh S, Hong K, Han ES, et al. Efficacy of Liver Resection for Single Large Hepatocellular Carcinoma in Child-Pugh A Cirrhosis: Analysis of a Nationwide Cancer Registry Database. Front Oncol. 2021;11:674603.
47. 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.

48. Shah SA, Cleary SP, Wei AC, Yang I, Taylor BR, Hemming AW, et al. Recurrence after liver resection for hepatocellular carcinoma: risk factors, treatment, and outcomes. Surgery 2007;141(3):330-9.
49. Saito A, Toyoda H, Kobayashi M, Koiwa Y, Fujii H, Fujita K, et al. Prediction of early recurrence of hepatocellular carcinoma after resection using digital pathology images assessed by machine learning. Mod Pathol. 2021;34(2):417-25.
50. Guo H, Wu T, Lu Q, Li M, Guo JY, Shen Y, et al. Surgical resection improves long-term survival of patients with hepatocellular carcinoma across different Barcelona Clinic Liver Cancer stages. Cancer Manag Res. 2018;10:361-9.
51. Capussotti L, Ferrero A, Viganò L, Polastri R, Tabone M. Liver resection for HCC with cirrhosis: surgical perspectives out of EASL/AASLD guidelines. Eur J Surg Oncol. 2009;35(1):11-5.
52. Yin L, Li H, Li AJ, Lau WY, Pan ZY, Lai EC, et al. Partial hepatectomy vs. transcatheter arterial chemoembolization for resectable multiple hepatocellular carcinoma beyond Milan Criteria: a RCT. J Hepatol. 2014;61(1):82-8.
53. Kikuchi L, Chagas AL, Alencar RSSM, Tani C, Diniz MA, D'Albuquerque LAC, et al. Adherence to BCLC recommendations for the treatment of hepatocellular carcinoma: impact on survival according to stage. Clinics (Sao Paulo). 2017;72(8):454-60.
54. Chang YJ, Chung KP, Chen LJ. Long-term survival of patients undergoing liver resection for very large hepatocellular carcinomas. Br J Surg. 2016;103(11):1513-20.

55. Glantzounis GK, Paliouras A, Stylianidi MC, Milionis H, Tzimas P, Roukos D, et al. The role of liver resection in the management of intermediate and advanced stage hepatocellular carcinoma. A systematic review. Eur J Surg Oncol. 2018;44(2):195-208.
56. Liu PH, Lee YH, Hsia CY, Hsu CY, Huang YH, Chiou YY, et al. Surgical resection versus transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: a propensity score analysis. Ann Surg Oncol. 2014;21(6):1825-33.
57. Ruzzenente A, Capra F, Pachera S, Iacono C, Piccirillo G, Lunardi M, et al. Is liver resection justified in advanced hepatocellular carcinoma? Results of an observational study in 464 patients. J Gastrointest Surg. 2009;13(7):1313-20.
58. Yau T, Tang VY, Yao TJ, Fan ST, Lo CM, Poon RT. Development of Hong Kong Liver Cancer staging system with treatment stratification for patients with hepatocellular carcinoma. Gastroenterology. 2014;146(7):1691-700.e3.
59. Choi J-Y, Lee J-M, Sirlin CB. CT and MR Imaging Diagnosis and Staging of Hepatocellular Carcinoma: Part I. Development, Growth, and Spread: Key Pathologic and Imaging Aspects. September 2014 ed. Radiology 2014. p. 635–54.
60. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. Ann Surg. 2009;250(2):187-96.
61. Fonseca GM, de Mello ES, Faraj SF, Kruger JAP, Coelho FF, Jeismann VB, et al. Prognostic significance of poorly differentiated clusters and tumor budding in colorectal liver metastases. J Surg Oncol. 2018;117(7):1364-75.

62. Kang KJ, Ahn KS. Anatomical resection of hepatocellular carcinoma: A critical review of the procedure and its benefits on survival. World J Gastroenterol. 2017;23(7):1139-46.
63. Jiang JF, Lao YC, Yuan BH, Yin J, Liu X, Chen L, et al. Treatment of hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: advances and challenges. Oncotarget. 2017;8(20):33911-21.
64. Yamamoto Y, Ikoma H, Morimura R, Shoda K, Konishi H, Murayama Y, et al. Post-hepatectomy survival in advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis. World J Gastroenterol. 2015;21(1):246-53.
65. Ishizawa T, Hasegawa K, Aoki T, Takahashi M, Inoue Y, Sano K, et al. Neither multiple tumors nor portal hypertension are surgical contraindications for hepatocellular carcinoma. Gastroenterology. 2008;134(7):1908-16.
66. Ruzzenente A, Valdegamberi A, Campagnaro T, Conci S, Pachera S, Iacono C, et al. Hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with portal hypertension: is liver resection always contraindicated? World J Gastroenterol. 2011;17(46):5083-8.
67. Pelletier SJ, Fu S, Thyagarajan V, Romero-Marrero C, Batheja MJ, Punch JD, et al. An intention-to-treat analysis of liver transplantation for hepatocellular carcinoma using organ procurement transplant network data. Liver Transpl. 2009;15(8):859-68.
68. Gelli M, Sebagh M, Porcher R, Romanelli E, Vibert E, Sa Cunha A, et al. Liver Resection for Early Hepatocellular Carcinoma: Preoperative Predictors of Non Transplantable Recurrence and Implications for Treatment Allocation. Ann Surg. 2020;272(5):820-6.

69. Zhou YM, Shao WY, Zhao YF, Xu DH, Li B. Meta-analysis of laparoscopic versus open resection for hepatocellular carcinoma. Dig Dis Sci. 2011;56(7):1937-43.
70. Tranchart H, Di Giuro G, Lainas P, Roudie J, Agostini H, Franco D, et al. Laparoscopic resection for hepatocellular carcinoma: a matched-pair comparative study. Surg Endosc. 2010;24(5):1170-6.
71. Dagher I, Belli G, Fantini C, Laurent A, Tayar C, Lainas P, et al. Laparoscopic hepatectomy for hepatocellular carcinoma: a European experience. J Am Coll Surg. 2010;211(1):16-23.
72. Aldrighetti L, Guzzetti E, Pulitanò C, Cipriani F, Catena M, Paganelli M, et al. Case-matched analysis of totally laparoscopic versus open liver resection for HCC: short and middle term results. J Surg Oncol. 2010;102(1):82-6.
73. Coelho FF, Kruger JA, Fonseca GM, Araújo RL, Jeismann VB, Perini MV, et al. Laparoscopic liver resection: Experience based guidelines. World J Gastrointest Surg. 2016;8(1):5-26.
74. Laurent A, Tayar C, Andréoletti M, Lauzet JY, Merle JC, Cherqui D. Laparoscopic liver resection facilitates salvage liver transplantation for hepatocellular carcinoma. J Hepatobiliary Pancreat Surg. 2009;16(3):310-4.
75. Yokoo T, Patel AD, Lev-Cohain N, Singal AG, Yopp AC, Pedrosa I. Extrahepatic metastasis risk of hepatocellular carcinoma based on α-fetoprotein and tumor staging parameters at cross-sectional imaging. Cancer Manag Res. 2017;9:503-11.
76. Meira Júnior JD, Fonseca GM, Carvalho Neto FN, Jeismann VB, Kruger JAP, Silva JPM, et al. Platelet-albumin (PAL) score as a predictor of perioperative outcomes and survival in patients with hepatocellular

carcinoma undergoing liver resection in a Western center. Surg Oncol. 2022;42:101752.

77. Makuuchi M, Kosuge T, Takayama T, Yamazaki S, Kakazu T, Miyagawa S, et al. Surgery for small liver cancers. Semin Surg Oncol. 1993;9(4):298-304.
78. Lin CW, Chen YS, Lo GH, Hsu YC, Hsu CC, Wu TC, et al. Comparison of overall survival on surgical resection versus transarterial chemoembolization with or without radiofrequency ablation in intermediate stage hepatocellular carcinoma: a propensity score matching analysis. BMC Gastroenterol. 2020;20(1):99.
79. Zhong JH, Xiang BD, Gong WF, Ke Y, Mo QG, Ma L, et al. Comparison of long-term survival of patients with BCLC stage B hepatocellular carcinoma after liver resection or transarterial chemoembolization. PLoS One 2013;8(7):e68193.
80. Hsiao P, Hsieh KC, Chen YS, Hsu CC, Lo GH, Li YC, et al. Sorafenib with concurrent multiple-line therapies improves overall survival in advanced stage hepatocellular carcinoma. Medicine (Baltimore) 2019;98(25):e16074.
81. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. N Engl J Med. 2008;359(4):378-90.
82. Choi GH, Shim JH, Kim MJ, Ryu MH, Ryoo BY, Kang YK, et al. Sorafenib alone versus sorafenib combined with transarterial chemoembolization for advanced-stage hepatocellular carcinoma: results of propensity score analyses. Radiology 2013;269(2):603-11.
83. Lu L, Zheng P, Wu Z, Chen X. Hepatic Resection. Front Oncol. 2021;11:618937.

84. Glantzounis GK, Karampa A, Peristeri DV, Pappas-Gogos G, Tepelenis K, Tzimas P, et al. Recent advances in the surgical management of hepatocellular carcinoma. Ann Gastroenterol. 2021;34(4):453-65.