

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
FACULDADE DE MEDICINA

**JOSÉ DONIZETI DE MEIRA JÚNIOR**

**Avaliação do Escore Plaqueta-Albumina (PAL) como  
preditor de risco e sobrevida pós-operatória em pacientes com  
carcinoma hepatocelular submetidos a ressecção hepática**

**São Paulo**

**2023**

**JOSÉ DONIZETI DE MEIRA JÚNIOR**

**Avaliação do Escore Plaqueta-Albumina (PAL) como  
preditor de risco e sobrevida pós-operatória em pacientes com  
carcinoma hepatocelular submetidos a ressecção hepática**

Versão Original

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**

**2023**

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

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

©reprodução autorizada pelo autor

Meira Júnior, José Donizeti de  
Avaliação do Escore Plaqueta-Albumina (PAL) como  
preditor de risco e sobrevida pós-operatória em  
pacientes com carcinoma hepatocelular submetidos a  
resseção hepática / José Donizeti de Meira Júnior. -  
- São Paulo, 2023.  
Tese (doutorado)--Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo.  
Programa de Ciências em Gastroenterologia.  
Orientador: Paulo Herman.

Descritores: 1.Carcinoma hepatocelular  
2.Hepatectomia 3.Prognóstico 4.Função hepática  
5.Albumina 6.Plaquetas 7.Bilirrubina 8.Análise de  
sobrevida

USP/FM/DBD-108/23

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

A Deus, fonte de toda inteligência, sabedoria, bondade e amor.

À minha família, inspiração e suporte, que me possibilitou chegar até aqui.

## AGRADECIMENTOS

---

A minha família, que não mediu esforços para me dar todas as condições de perseguir meus sonhos, e com isso chegar até aqui.

Ao meu pai, José Donizeti de Meira, meu primeiro e grande exemplo de médico, cirurgião, e de pessoa honrada, digna, ética e esforçada, que me inspirou a seguir esta nobre carreira e a tratar dos pacientes com o maior cuidado, zelo e carinho.

À minha mãe, Maria Angelina Tavian de Meira, meu grande porto-seguro, fonte de todo carinho, amor, cuidado e dedicação, e exemplo de bondade, perseverança e compaixão, cujas orações e fé inabalável me levaram a mais longe do que eu uma vez imaginara.

A minha irmã, Isabela Tavian de Meira, por ser exemplo de personalidade, de educação, de simpatia, e carinho, e por sempre acreditar em mim. Aos meus avós, “Coteco”, Inês, Ângelo e Maria, por acreditarem no potencial transformador dos estudos, e por instituírem a família pautada na honestidade e no trabalho. A Ana Paula, minha parceira, por compreender todo esforço e dedicação e por me incentivar na busca dos meus sonhos.

Ao Prof. Dr. Paulo Herman, referência desde os princípios da minha caminhada cirúrgica, pelo acolhimento que me prestou quando era recém chegado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, e por tantas oportunidades a mim oferecidas durante a residência de Cirurgia do Aparelho Digestivo, em especial por este Doutorado, do qual foi orientador presente, e pelo fellowship em Cirurgia Hepato-Pancreato-Biliar da Americas Hepato-Pancreato-Biliary Association (AHPBA). Grande exemplo de líder, professor, cirurgião e pessoa.

Aos professores, doutores e amigos do serviço de Cirurgia do Fígado e Hipertensão Portal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Dr. Fabrício Ferreira Coelho, Dr. Jaime Arthur Pirola Kruger, Dr. Fábio Ferrari Makdissi, Dr. Gilton Marques Fonseca, Dr. Vagner Birk Jeismann, por me ensinarem a arte da Cirurgia de Fígado com tanta dedicação, ética e propriedade, e por me apoiarem e incentivarem também na produção acadêmica e científica.

Também aos professores, assistentes e amigos do serviço de Cirurgia do Pâncreas e Vias Biliares, e do serviço de Transplante de Órgãos do Aparelho Digestivo, em conjunto com os do serviço de Cirurgia do Fígado já mencionados, por terem me recebido tão bem como primeiro *fellow* de Cirurgia Hepato-Pancreato-Biliar da instituição, e por terem me ensinado tanto sobre esta tão nobre e desafiadora especialidade.

Aos professores Luiz Augusto Carneiro D'Albuquerque e Sérgio Carlos Nahas pela direção do Departamento de Gastroenterologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, modelos de seriedade e dedicação.

Aos Coordenadores de grupo da Divisão de Cirurgia do Aparelho Digestivo do Departamento de Gastroenterologia do HCFMUSP, dos serviços de Fígado, Pâncreas e Vias Biliares, Transplante Hepático, Esôfago, Estômago, Obesidade, Cólon e Reto, e do ICESP, e também aos médicos assistentes, por terem me acolhido tão bem nesta casa, e por terem me formado Cirurgião do Aparelho Digestivo, sempre prezando pela seriedade e ética no cuidado com o paciente, pelo primor técnico e acadêmico, e pela humanidade.

À família do Departamento de Gastroenterologia, sejam preceptores, colegas, residentes, enfermeiros(as), instrumentadores(as), e funcionários(as), sem os quais nada seria possível; e aos pacientes, foco principal de todo trabalho realizado nesta instituição, por confiarem a nós seu bem mais precioso, e assim ensinar-nos a sermos melhores pessoas, médicos e cirurgiões.

“Para ser grande, sê inteiro: nada  
Teu exagera ou exclui.  
Sê todo em cada coisa. Põe quanto és  
No mínimo que fazes.  
Assim em cada lago a lua toda  
Brilha, porque alta vive.”

**Fernando Pessoa**

## RESUMO

---

Meira Júnior JD. *Avaliação do Escore Plaqueta-Albumina (PAL) como preditor de risco e sobrevida pós-operatória em pacientes com carcinoma hepatocelular submetidos a ressecção hepática* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2023.

**Introdução:** O tratamento do carcinoma hepatocelular (CHC) é complexo e requer abordagem multidisciplinar. A ressecção cirúrgica é a modalidade de escolha em pacientes com função hepática preservada e, comparada ao transplante, tem critérios menos restritivos para sua indicação, sendo aplicável imediatamente e sem necessidade de fila de espera. Entretanto, requer seleção criteriosa dos pacientes, a qual pode ser realizada com o auxílio de diversos métodos, como o escore de Child-Pugh, o “*Model for End-Stage Liver Disease*” (MELD) e o escore Albumina-Bilirrubina (ALBI). Neste contexto, o escore plaqueta-albumina (PAL) foi desenvolvido para prever a morbidade e sobrevida após ressecção de CHC, porém ainda não foi testado ou aplicado na população ocidental. O objetivo do presente estudo é avaliar a capacidade do escore PAL de prever morbimortalidade pós-operatória e sobrevida tardia em população ocidental e compará-lo com os escores de Child-Pugh, MELD e ALBI. **Métodos:** Estudo de coorte retrospectivo observacional de 182 pacientes com CHC submetidos a ressecção hepática entre 2008 e 2019. **Resultados:** A taxa de complicações pós-operatórias foi de 43,9% e a mortalidade perioperatória ocorreu em 13 casos (7,1%). A sobrevida global dos pacientes em 5 anos foi de 49,8%. Os pacientes foram classificados em 2 grupos: escore PAL I (110 pacientes) e escore PAL II-III (72 pacientes). A morbidade pós-operatória foi maior nos pacientes com escore PAL II-III (OR 1,98,  $p = 0,032$ ), escore ALBI II-III (OR 2,05,  $p = 0,028$ ), MELD > 10 (OR 2,71,  $p = 0,042$ ), nos pacientes submetidos a hepatectomias maiores (OR 2,55,  $p = 0,005$ ) e a cirurgias abertas (OR 2,96,  $p < 0,001$ ), e naqueles que receberam hemotransfusão perioperatória (OR 10,1,  $p < 0,001$ ). Insuficiência hepática pós-operatória (PHLF) ocorreu em 36 pacientes (19,8%) e sua incidência foi maior em pacientes com escore PAL II-III (OR 3,50,  $p = 0,001$ ) e ALBI II-III (OR 3,46,  $p = 0,001$ ). Escore PAL II-III ( $p =$  OR 3,3,  $p = 0,036$ ) foi o único escore associado à maior mortalidade perioperatória, a qual também foi associada a necessidade de reoperação (OR 10,06,  $p = 0,042$ ), a PHLF (OR 5,63,  $p = 0,005$ ) e a transfusão perioperatória (OR 3,81,  $p = 0,027$ ). O escore PAL foi fator prognóstico independente para sobrevida global na análise multivariada ( $p = 0,018$ ). **Conclusões:** O escore PAL mostrou-se uma ferramenta amplamente acessível e de fácil aplicação para prever complicações pós-operatórias, mortalidade perioperatória, PHLF e sobrevida após ressecção hepática por CHC. Foi tão eficaz quanto o MELD e o ALBI para prever complicações perioperatórias. Assim como o ALBI, foi capaz de prever a ocorrência de PHLF. Dentre os escores estudados, foi o único capaz de prever mortalidade perioperatória.

**Palavras-chave:** Carcinoma hepatocelular. Hepatectomia. Prognóstico. Função hepática. Albumina. Plaquetas. Bilirrubina. Análise de sobrevida.



## ABSTRACT

---

Meira Júnior JD. *Evaluation of Platelet-Albumin (Pal) score as a predictor of postoperative risk and survival in patients with hepatocellular carcinoma submitted to liver resection* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2023.

**Introduction:** Treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) is complex and requires a multidisciplinary approach. Surgical resection is the modality of choice in patients with preserved liver function, and when compared to liver transplantation, has less restrictive criteria, and is applicable immediately with no waiting list. However, resection requires a careful selection of patients. Numerous scores can help in this selection, such as Child-Pugh score, Model for End-Stage Liver Disease (MELD) and Albumin-Bilirubin (ALBI) score. In this scenario, Platelet-Albumin (PAL) score was developed to predict mortality and survival after HCC resection, but was never applied in the western population. The aim of this study is to evaluate the power of PAL score in predicting postoperative morbidity and mortality and to compare it with other scores such as Child-Pugh, MELD and ALBI. **Methods:** Observational retrospective cohort study with 182 patients with HCC submitted to liver resection between 2008 and 2019. Patients were classified in 2 groups: PAL score I (110 patients) and PAL score II-III (72 patients) and their outcomes were compared. **Results:** Postoperative complications occurred in 43.9% of patients, and perioperative mortality was observed in 13 cases (7.1%). Global survival was 49.8% in 5 years. Morbidity was higher in patients with PAL score II-III (OR 1.98,  $p = 0.032$ ), ALBI score II-III (OR 2.05,  $p = 0.028$ ), MELD > 10 (OR 2.71,  $p = 0.042$ ), in those submitted to major hepatectomies (OR 2.55,  $p = 0.005$ ), open surgeries (OR 2.96,  $p < 0.001$ ), and in those who received perioperative transfusion (OR 10.1,  $p < 0.001$ ). Post-hepatectomy liver failure (PHLF) occurred in 36 patients (19.8%), and was associated with PAL score II-III (OR 3.50,  $p = 0.001$ ) and ALBI score II-III (OR 3.46,  $p = 0.001$ ). PAL score II-III (OR 3.3,  $p = 0.036$ ) was the only score associated with perioperative mortality, which was also associated to need for reoperation (OR 10.06,  $p = 0.042$ ), PHLF (OR 5.63,  $p = 0.005$ ) and perioperative transfusion (OR 3.81,  $p = 0.027$ ). PAL score was an independent prognostic factor for global survival in the multivariate analysis ( $p = 0.018$ ). **Conclusions:** PAL score is a widely accessible and easily applicable tool to predict postoperative complications, PHLF, perioperative mortality and survival after liver resection due to HCC, and it was as good as MELD and ALBI to predict postoperative complications, as good as ALBI to predict PHLF, and was the only score able to predict perioperative mortality.

**Keywords:** Hepatocellular carcinoma. Hepatectomy. Prognosis. Liver function. Albumin. Platelet. Bilirubin. Survival analysis.

# LISTAS

---

## FIGURAS

- Figura 1** - Fluxograma de seleção dos pacientes operados por carcinoma hepatocelular incluídos no estudo .....42
- Figura 2** - Via de Acesso para a realização de hepatectomias por CHC – HCFMUSP .....47
- Figura 3** - Sobrevidas Global e Livre de Doença dos pacientes submetidos a hepatectomias por CHC – HCFMUSP .....47
- Figura 4** - Curvas ROC dos escores PAL, ALBI e MELD para os desfechos morbidade, PHLF e mortalidade perioperatória após hepatectomia por CHC – HCFMUSP .....60
- Figura 5** - PAL score e Sobrevida Global em pacientes submetidos a hepatectomia por CHC – HCFMUSP .....65
- Figura 6** - PAL score e Sobrevida Livre de Doença em pacientes submetidos a hepatectomia por CHC – HCFMUSP .....65

## TABELAS

<b>Tabela 1</b> -	Características clínico-patológicas de pacientes submetidos a ressecção curativa de CHC – HCFMUSP .....	45
<b>Tabela 2</b> -	Características de base dos pacientes submetidos a hepatectomia por CHC – HCFMUSP .....	49
<b>Tabela 3</b> -	Análise dos fatores de risco para complicações perioperatórias em pacientes submetidos a hepatectomia por CHC - HCFMUSP .....	52
<b>Tabela 4</b> -	Especificação das complicações perioperatórias dos pacientes submetidos a hepatectomia por CHC conforme o grupo de escore PAL – HCFMUSP .....	53
<b>Tabela 5</b> -	Fatores de risco para insuficiência hepática pós-operatória (PHLF) após hepatectomia por CHC – HCFMUSP .....	54
<b>Tabela 6</b> -	Fatores de risco para mortalidade perioperatória após hepatectomia por CHC – Análise univariada - HCFMUSP .....	56
<b>Tabela 7</b> -	Fatores associados à mortalidade perioperatória após hepatectomia menor por CHC – HCFMUSP .....	57
<b>Tabela 8</b> -	Análise dos principais desfechos pós-operatórios em pacientes classificados como Child-Pugh A de acordo com o escore PAL após ressecção hepática por CHC – HCFMUSP .....	58
<b>Tabela 9</b> -	Área sob a curva ROC dos escores de função hepática para os desfechos cirúrgicos de curto prazo em pacientes submetidos a hepatectomias por CHC – HCFMUSP .....	59
<b>Tabela 10</b> -	Poder preditivo dos escores de função hepática para os desfechos cirúrgicos de curto prazo em pacientes submetidos a hepatectomias por CHC – HCFMUSP .....	60
<b>Tabela 11</b> -	Fatores associados com sobrevida livre de doença e sobrevida global – análise univariada HCFMUSP .....	62
<b>Tabela 12</b> -	Análise multivariada da sobrevida global e livre de doença em pacientes submetidos a hepatectomia para CHC – HCFMUSP .....	64

## SIGLAS E ABREVIATURAS

AFP -	Alfa-feto proteína
AJCC -	<i>American Joint Comitee on Cancer</i>
ALBI -	Albumina-bilirrubina
ALICE -	Albumina-verde de indocianina
ASA -	<i>American Society of Anesthesiologists</i>
ASC -	Área sob a curva
BCLC -	<i>Barcelona Clinic Liver Cancer</i>
CAPPesq -	Comissão de ética para análise de projetos de pesquisa
CCI -	Índice de comorbidade de Charlson
CHC -	Carcinoma hepatocelular
cm -	Centímetros
dL -	Decilitro
DNA -	Ácido Desoxirribonucleico
E -	Especificidade
EHNA -	Esteatose Hepática Não-Alcoólica
g -	Gramas
HCFMUSP -	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HR -	<i>Hazard ratio</i>
IGR15 -	Depuração do verde de indocianina em 15 minutos
IC95% -	Intervalo de Confiança de 95%
IMC -	Índice de massa corpórea
INR -	<i>International normalized ratio</i>
ISGLS -	<i>International Study Group of Liver Surgery</i>
MELD -	<i>Model for end stage liver disease</i>
mg -	Miligrama
min -	Minuto(s)
mL -	Mililitro
mm -	Milímetro
ng -	Nanograma
OR -	<i>Odds ratio</i>
PAL -	Plaqueta-albumina

PHLF -	<i>Post-Hepatectomy Liver Failure</i>
PVE -	<i>Portal Vein Embolization</i>
RFA -	Ablação por radiofrequência
RM -	Ressonância Magnética
RNA -	Ácido Ribonucleico
ROC -	<i>Receiver operator characteristic</i>
RVN -	Razão de verossimilhança negativa
RVP -	Razão de verossimilhança positiva
S -	Sensibilidade
SBRT -	Radioterapia esterotáxica corporal
SG -	Sobrevida Global
SLD -	Sobrevida Livre de Doença
TACE -	Quimioembolização transarterial
TC -	Tomografia computadorizada
VHB -	Vírus da Hepatite B
VHC -	Vírus da Hepatite C

# SUMÁRIO

---

1 INTRODUÇÃO .....	14
1.1 Epidemiologia .....	15
1.2 Etiopatogenia .....	16
1.3 Rastreamento .....	17
1.4 Diagnóstico .....	18
1.5 Tratamento .....	19
1.5.1 Ressecção cirúrgica .....	20
1.5.2 Transplante hepático .....	23
1.5.3 Terapias locorregionais .....	24
1.5.4 Terapia sistêmica .....	25
1.6 Fatores e Escores Prognósticos .....	25
2 JUSTIFICATIVA .....	29
3 OBJETIVOS .....	31
4 MÉTODOS .....	33
4.1 Análise de subgrupo .....	38
4.2 Seguimento .....	38
4.3 Análise estatística .....	39
5 RESULTADOS .....	41
6 DISCUSSÃO .....	66
7 CONCLUSÕES .....	86
8 REFERÊNCIAS .....	88

# 1 INTRODUÇÃO

---

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 Epidemiologia

O carcinoma hepatocelular (CHC) é o tumor maligno primário mais comum do fígado <sup>(1)</sup>. No Ocidente, 80 a 90% dos CHC ocorrem em fígados cirróticos; já em algumas regiões do oriente, onde a hepatite B crônica é importante fator etiológico, este número cai para aproximadamente 60% <sup>(2)</sup>. Sua incidência tem crescido de forma significativa nas últimas décadas, impulsionada principalmente pela presença endêmica do vírus da hepatite B (VHB) em diversas regiões do sudeste asiático e África, disseminação do vírus da hepatite C (VHC), alcoolismo e aumento da obesidade e esteato-hepatite não alcoólica (EHNA), especialmente nos países do ocidente <sup>(3)</sup>.

Atualmente, o CHC representa a sexta neoplasia com maior incidência no mundo, com predomínio em homens (2-4 homens: 1 mulher) e em indivíduos acima dos 60 anos. Em 1990, a frequência mundial de diagnósticos anuais dessa neoplasia era de aproximadamente 437.000 casos/ano, já em 2012 o número de casos novos estimados saltou para 782.000, e em 2020, para 905.677 novos casos por ano <sup>(4)</sup>. Com relação à mortalidade, representa a terceira maior causa de morte entre as neoplasias, com aproximadamente 830.180 casos por ano <sup>(4)</sup>. Trata-se de neoplasia de elevada letalidade, cuja relação mortalidade/incidência é de 0,86. O Brasil tem incidência intermediária desta patologia, sendo reportada em 4,7 casos por 100.000 habitantes, com



aproximadamente 12.500 casos novos por ano <sup>(5)</sup>. Em 2020, dados do Sistema de Informação sobre Mortalidade demonstram que os tumores hepáticos foram a sétima causa de mortalidade entre as neoplasias no Brasil, com 10.764 óbitos registrados <sup>(6)</sup>.

## 1.2 Etiopatogenia

Embora multifatorial, o principal fator associado ao desenvolvimento da carcinogênese do CHC é a lesão hepática inflamatória crônica, que pode ser provocada por infecções por vírus hepatotrópicos (hepatites virais), insultos bioquímicos por substâncias como o álcool, medicamentos e aflatoxinas (toxinas produzidas por *Aspergillus sp*), e distúrbios metabólicos como os relacionados à hemocromatose e esteatohepatite não alcoólica <sup>(7)</sup>. Aproximadamente 1 em cada 3 pacientes com hepatopatia crônica desenvolverão CHC no decorrer de sua vida, sendo o risco anual de 1 a 8%, a depender da etiologia da hepatopatia <sup>(8)</sup>.

O VHB tem seu material genético composto por DNA e se integra ao genoma do hepatócito, ativando a transcrição de oncogenes que irão iniciar e promover a carcinogênese, podendo levar ao surgimento do CHC mesmo sem a instalação de hepatopatia crônica e cirrose <sup>(9)</sup>. Por outro lado, o VHC, um vírus de RNA, promove a carcinogênese de modo indireto, induzindo inflamação hepática crônica, a qual provoca lesão hepatocelular e regeneração subsequente, levando a mutações e alterações displásicas <sup>(10, 11)</sup>. A patogênese do CHC relacionado à EHNA ainda não foi completamente

esclarecida, porém a principal hipótese é a de que múltiplos insultos sejam os responsáveis pela fisiopatologia tanto do dano hepatocelular, quanto pelo mecanismo da carcinogênese, mesmo em fígados não cirróticos<sup>(12-14)</sup>.

A etiologia mais frequentemente relacionada ao CHC no mundo é a infecção crônica pelo VHB (54% do total de casos, 10-16% dos casos nos Estados Unidos)<sup>(15)</sup>, seguida pela infecção crônica pelo VHC (31% dos casos), e outras causas correspondendo a 15% dos casos<sup>(16)</sup>. Na América do Sul, as etiologias mais frequentes são VHC (48%), cirrose alcoólica (22%), VHB (14%) e EHNA (9%)<sup>(17)</sup>.

Em nosso meio, Paranaguá-Vezozzo *et al.*<sup>(18)</sup> estudaram 884 pacientes cirróticos, seguidos no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), por 5 anos. Durante o seguimento, 8,1% desenvolveram CHC. A incidência anual de CHC foi de 2,9%, sendo a incidência acumulada de 1,7% em 1 ano, 5,2% em 2 anos, 8,6% em 3 anos, 12,4% em 4 anos e 14,3% em 5 anos. Em uma coorte de pacientes<sup>(19)</sup> (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 EHNA (7,9%).

### 1.3 Rastreamento

A utilização de protocolos de rastreamento em pacientes portadores de hepatopatia crônica para detecção precoce do CHC é associada à melhora de sobrevida destes pacientes<sup>(20, 21)</sup>. Atualmente em nosso Serviço esse

rastreamento é realizado com ultrassonografia de abdome a cada 6 meses associado a dosagem de alfa-feto proteína (AFP) sérica <sup>(22)</sup>. O emprego deste protocolo permite diagnosticar até 80% dos CHC de forma precoce, e, portanto, com maiores possibilidades de tratamento potencialmente curativo <sup>(18)</sup>.

## 1.4 Diagnóstico

O desenvolvimento dos métodos de diagnóstico por imagem, notadamente a tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM) de abdome, permitem atualmente a confirmação do diagnóstico através destes exames para lesões maiores de 1 cm e com características típicas, dispensando em muitos casos o diagnóstico histopatológico – padrão ouro <sup>(23)</sup>.

Em pacientes com hepatopatia crônica, TC demonstrando nódulo hepático maior que 1 cm com captação rápida do contraste na fase arterial e lavagem rápida deste na fase portal ou tardia (fluxo rápido ou “wash-out”) permite o diagnóstico com sensibilidade de até 82% e especificidade de 90% <sup>(23)</sup>. A RM é mais sensível especialmente para lesões menores, e o aspecto típico do CHC nesta modalidade é o de nódulo com hiper-realce em fase arterial com lavagem rápida do meio de contraste extracelular, e, quando utilizado, ausência de captação do contraste hepato-específico (ácido gadoxético) pelo nódulo. Lesões bem diferenciadas podem apresentar captação do contraste hepato-específico de modo semelhante ao parênquima normal adjacente, dificultando o diagnóstico. A sensibilidade da RM pode chegar a 95% para lesões maiores que 2 cm <sup>(23)</sup>.

A avaliação histopatológica não é rotineiramente realizada no pré-operatório, sendo reservada, principalmente, para lesões entre 1 e 2 cm com achados de imagem incharacterísticos <sup>(22)</sup>.

## 1.5 Tratamento

Como mencionado, o CHC é uma neoplasia que tem por característica acometer pacientes portadores de hepatopatia crônica e síndrome da hipertensão portal, condições clínicas que têm impacto fundamental na abordagem cirúrgica do paciente. Dessa forma, com o objetivo de determinar o melhor tratamento possível, é preciso levar em consideração, no estadiamento do CHC, não apenas as características tumorais, mas também o grau de comprometimento da função hepática, presença de hipertensão portal, e o *status performance* clínico do paciente. O sistema de estadiamento da *American Joint Comitee on Cancer (AJCC)* <sup>(24)</sup> descreve a extensão do CHC em aspectos puramente anatômicos, sem levar em conta a reserva funcional hepática. O sistema de estadiamento BCLC (*Barcelona Clinic Liver Cancer*) <sup>(25, 26)</sup> tem como principal mérito estadiar os pacientes portadores de CHC e auxiliar na definição do tipo de tratamento a ser oferecido, porém sem considerar ressecção para pacientes com evidência de hipertensão portal, invasão portal ou doença multinodular. Recentemente foi demonstrado por nosso grupo que pacientes selecionados com apenas uma (ou até com duas, em cenários muito favoráveis) das contraindicações à ressecção descritas pelo BCLC se beneficiam de ressecção cirúrgica <sup>(27)</sup>. Já as diretrizes japonesas, por

outro lado, se baseiam na função hepática e nas características do tumor para escolher a melhor proposta terapêutica, e consideram ressecção para casos selecionados mesmo na presença de hipertensão portal <sup>(28)</sup>. Entretanto, por se basearem de modo estrito na depuração do verde de indocianina, essas diretrizes estão sujeitas às desvantagens deste método, e podem deixar de indicar hepatectomias potencialmente seguras em até 5,8% dos casos <sup>(29)</sup>.

Percebe-se que o tratamento do CHC é complexo, que a seleção dos pacientes para a melhor forma de tratamento deve levar em conta múltiplos fatores, e que, por estas razões, a abordagem multidisciplinar e individualizada destes pacientes é a que tem mostrado os melhores resultados a médio e longo prazo <sup>(20, 30)</sup>. Dentre as modalidades consideradas com potencial curativo destacam-se a ressecção cirúrgica, o transplante hepático, e as terapias ablativas loco regionais, como a ablação por radiofrequência (RFA) <sup>(31-33)</sup>.

### **1.5.1 Ressecção Cirúrgica**

A ressecção cirúrgica tem papel de destaque dentro do algoritmo de tratamento dos pacientes com CHC, sendo a modalidade de escolha em pacientes com função hepática compensada <sup>(31)</sup>. Comparada ao transplante de fígado, a ressecção tem um custo menor, critérios menos restritos para sua indicação, e é aplicável imediatamente, sem necessidade de fila de espera como no transplante <sup>(33)</sup>.

O desafio da ressecção cirúrgica para o CHC é a avaliação pré-operatória otimizada, de modo a indicar a ressecção equilibrando as características tumorais e a função hepática. Ressecção ampla com o objetivo

de promover a cura com menor risco de recorrência, porém que exceda o limite funcional hepático, pode levar à insuficiência hepática; por outro lado, ressecção demasiadamente cautelosa com intuito de reduzir o risco de insuficiência hepática pode levar a um maior risco de recidiva <sup>(34)</sup>. Daí a importância de aperfeiçoar a avaliação pré-operatória de modo a entender qual extensão de ressecção o paciente é capaz de suportar, para que se obtenha o melhor equilíbrio entre o risco de recidiva tumoral e o risco de insuficiência hepática.

Nos pacientes com hepatopatia crônica e/ou cirróticos a ressecção hepática pode ser indicada naqueles com doença oligonodular (até 3 nódulos), função hepática preservada (Child-Pugh A) e ausência, ou sinais incipientes, de hipertensão portal (varizes esofágicas de fino calibre e plaquetas acima de 100.000/mL), desde que haja volume de remanescente hepático suficiente (acima de 40%) <sup>(31, 33)</sup>. Existem estratégias que podem ser utilizadas para aumentar o volume do fígado remanescente, ampliando, portanto, a possibilidade de indicação de ressecção cirúrgica, tais como embolização da veia porta (*PVE*, da sigla em inglês para *Portal Vein Embolization*), ou embolização portal associada a embolização das veias supra-hepáticas (método também denominado de deprivação venosa total hepática) <sup>(35)</sup>. Quando tais métodos são utilizados e há hipertrofia do remanescente hepático futuro, isto é um sinal indireto da capacidade de regeneração hepática e demonstra boa capacidade funcional do fígado remanescente <sup>(33)</sup>. Foi demonstrado que a velocidade de crescimento do remanescente hepático em até 8 semanas após a embolização portal é um determinante importante para

os desfechos pós-hepatectomia, e que velocidade de crescimento do remanescente acima de 2% por semana indica menor risco de insuficiência hepática pós-operatória (PHLF, do inglês “post-hepatectomy liver failure”) e menor mortalidade em 90 dias <sup>(36)</sup>.

A ressecção anatômica, na qual se resseca todo o segmento correspondente a um pedículo portal, é recomendada como o tratamento ideal para o CHC devido ao padrão de disseminação portal da doença, com melhores resultados oncológicos <sup>(37-39)</sup>. Entretanto, para pacientes com lesões pequenas, menores que 2 cm, é aceitável a realização de ressecções não anatômicas tendo em vista a importância da preservação de parênquima especialmente na população cirrótica, e a menor incidência de complicações em hepatectomias menores. Vale ressaltar que nestes casos é importante manter uma margem de ressecção de ao menos 1 cm <sup>(40)</sup>.

Estudos atuais demonstram que a sobrevida global (SG) em cinco anos de pacientes com CHC submetidos à ressecção cirúrgica com intenção curativa situa-se em torno de 50 a 75% e a sobrevida livre de doença (SLD), ao redor de 30 a 55% <sup>(33, 37, 41)</sup>. A principal desvantagem da ressecção é o risco de recidiva, que pode alcançar 50% em 3 anos <sup>(33)</sup>. Entretanto, nesta situação, o paciente ainda poderia ser submetido a transplante hepático de “resgate” caso a doença, previamente à ressecção, estivesse dentro dos critérios de Milão, com resultados de sobrevida a longo prazo semelhantes aos pacientes indicados primariamente ao transplante <sup>(42)</sup>.

### 1.5.2 Transplante Hepático

O transplante hepático teoricamente é o tratamento ideal para o CHC, pois trata não apenas o tumor, mas também seu principal fator de risco - a hepatopatia crônica <sup>(33)</sup>. É indicado para pacientes com hepatopatia avançada ou descompensada, com insuficiência hepática crônica (Child-Pugh B ou C) e/ou hipertensão portal. Para poder ser submetido ao transplante, o paciente, em nosso meio, deve se enquadrar dentro dos critérios de Milão, ou seja: ter um nódulo de até 5 cm ou até 3 nódulos de até 3 cm e, ausência de invasão vascular tumoral <sup>(33)</sup>. Entretanto, devido a baixa disponibilidade de órgãos, desproporcional à demanda, uma das principais desvantagens do transplante é a existência de uma longa fila de espera. Durante a espera pelo órgão pode haver progressão da doença ou piora da função hepática, de modo que o paciente pode perder a indicação do procedimento (*"dropout"*) <sup>(33)</sup>. A perda da possibilidade de realizar o transplante durante a espera por órgão pode variar de 20 a 50% dos casos incluídos em lista <sup>(43, 44)</sup>.

A questão da perda de indicação na fila de espera para o transplante é tão importante que, na classificação de posição na fila de transplantes no Brasil, há um sistema de pontuação diferenciado para os pacientes incluídos por CHC que os classifica em uma situação especial de acordo com o tempo de espera. Assim que são incluídos na fila, os pacientes com CHC recebem uma pontuação especial de Model for End-Stage Liver Disease (MELD) de 20. Após 3 meses na fila, o MELD passa automaticamente para 24; e, após 6 meses, para 29 <sup>(45)</sup>.



Caso haja previsão de que o paciente permaneça mais de 6 meses na fila de espera deve-se programar uma terapia para conter a evolução ou tratar o CHC (terapia ponte), para evitar a possibilidade de progressão da doença e a perda da chance de transplantar <sup>(46)</sup>. Os principais tratamentos ponte para o transplante incluem a quimioembolização transarterial (TACE), RFA ou alcoolização <sup>(46)</sup>.

### **1.5.3 Terapias Locorregionais**

A principal terapia locorregional utilizada para o tratamento do CHC é a RFA, bem indicada para o tratamento definitivo de lesões precoces, solitárias, de até 2 a 3 cm, especialmente de localização central no parênquima, ou para pacientes com perfil de comorbidades elevado para se considerar ressecção cirúrgica e não candidatos a transplante hepático <sup>(27, 28, 47)</sup>. Também pode ser utilizada como tratamento ponte para o transplante. Para lesões de até 2 cm e com localização não favorável à ressecção cirúrgica, a RFA pode ser considerada como a abordagem de escolha <sup>(48, 49)</sup>.

A TACE pode ser utilizada especialmente para tumores maiores que 3 cm ou multifocais como forma de controle local antes da cirurgia, ou como tratamento ponte para o transplante hepático <sup>(20, 27)</sup>.

Para pacientes com contraindicação à RFA ou à TACE, a radioterapia estereotáxica corporal (SBRT) pode ser utilizada como tratamento locorregional, seja para melhor controle local da doença antes de abordagem cirúrgica, ou como tratamento ponte para transplante <sup>(49)</sup>.

Vale destacar que tais terapias, por estarem associadas a menor tempo de internação e a menor taxa de complicações, foram importantes durante o período mais crítico da pandemia do coronavírus, contribuindo com o controle da doença até que os serviços de cirurgia e transplante retomassem suas atividades normais <sup>(49)</sup>.

#### **1.5.4 Terapia Sistêmica**

Para pacientes com doença metastática ou localmente avançada e refratária ou sem possibilidade de tratamento locorregional, a terapia sistêmica com sorafenib, um inibidor multiquinase, foi a primeira linha de tratamento sistêmico por muitos anos <sup>(50)</sup>, até que em 2020 foi publicado um estudo de fase III demonstrando superioridade da combinação de atezolizumab (um inibidor de *checkpoint*) associado a bevacizumab (um inibidor da angiogênese) <sup>(51)</sup>. A partir de então, a combinação atezolizumab-bevacizumab passou a ser a primeira linha de tratamento para pacientes Child-Pugh A com doença metastática ou irressecável e refratária ou sem possibilidade de tratamento locorregional <sup>(52)</sup>.

Ainda não há trabalhos demonstrando o benefício da terapia sistêmica (adjuvância) após a ressecção.

#### **1.6 Fatores e Escores Prognósticos**

Os fatores prognósticos oncológicos clássicos de pacientes submetidos à ressecção do CHC foram extensamente estudados, sendo os mais comuns:

níveis séricos de alfa-feto proteína, tamanho e número de nódulos, grau de diferenciação celular, existência de nódulos satélites, e invasão micro ou macrovascular<sup>(53, 54)</sup>. No entanto, nos últimos anos novas maneiras de refinar o entendimento do prognóstico dos pacientes com CHC tem sido buscadas, especialmente por meio de variáveis pré-operatórias, já que os principais fatores prognósticos conhecidos são acessíveis apenas após a análise microscópica do espécime cirúrgico no pós-operatório. Desta forma, espera-se que tais marcadores possam auxiliar tanto na escolha da melhor terapêutica (definindo qual paciente teria maior benefício da ressecção cirúrgica ou de outra forma de tratamento), quanto no manejo pós-operatório, inclusive trazendo à discussão novos protocolos de acompanhamento pós-operatório, além de possíveis tratamentos adjuvantes<sup>(55)</sup>.

A gravidade da hepatopatia é fundamental na escolha da modalidade terapêutica. Sua avaliação, também importante para predizer complicações pós-operatórias, pode ser feita através de diversos métodos<sup>(56)</sup>, incluindo a tradicional classificação clínico-laboratorial de Child-Pugh<sup>(57, 58)</sup>, avaliação da depuração do verde de indocianina<sup>(59)</sup>, e através do emprego de escores mais recentes, tais como o ALBI<sup>(60)</sup> (baseado na avaliação da albumina e bilirrubina) e o ALICE<sup>(61)</sup> (baseado na avaliação da albumina e depuração do verde de indocianina).

O escore de Child-Pugh é um sistema de classificação bem estabelecido e baseado apenas em dados clínicos e laboratoriais<sup>(57, 58)</sup>. Espera-se que pacientes classificados como Child-Pugh A tenham bons resultados pós-operatórios após ressecções hepáticas por apresentarem função hepática

preservada. Entretanto, mesmo pacientes classificados como Child-Pugh A podem apresentar PHLF <sup>(62)</sup>. Por outro lado, é possível realizar ressecções menores em pacientes classificados como Child-Pugh B de forma segura. Desta forma, um escore que permita um refinamento na avaliação de risco pré-operatório destes pacientes (especialmente os Child-Pugh A e B7) seria útil.

O escore MELD <sup>(63)</sup>, mais utilizado para o transplante de fígado, também é útil por predizer o risco de complicações pós-operatórias. Já foi demonstrado que ressecções hepáticas podem ser realizadas com segurança em pacientes com escore MELD menor que 10 <sup>(64)</sup>.

O escore ALBI demonstrou melhor poder preditivo para o desfecho cirúrgico quando comparado à classificação de Child-Pugh; entretanto, a maioria dos candidatos ao tratamento cirúrgico se apresenta com valores normais de bilirrubina <sup>(65)</sup>. Além disso, o teste da depuração do verde de indocianina é pouco disponível em nosso meio, o que torna o cálculo do escore ALICE nem sempre possível para estratificar de forma precisa o risco de complicações e a sobrevida.

Visando estabelecer um novo escore pré-operatório que permitisse avaliar a função hepática e que fosse capaz de predizer a morbimortalidade dos pacientes submetidos à ressecção de CHC tanto a curto quanto a longo prazo, Shindoh et al., <sup>(65)</sup> em 2019 no Japão, estudaram 889 casos de CHC operados entre 1995 e 2013. Estabeleceram, então, um modelo matemático que levava em conta a concentração sérica de albumina e a dosagem de plaquetas para estimar o risco de complicações cirúrgicas e a sobrevida dos pacientes operados, e validaram sua eficácia em uma coorte, tratada entre

2014 e 2017, com 310 pacientes no mesmo serviço. O escore Plaqueta-Albumina (PAL) se provou útil para estratificar a sobrevida e a morbidade cirúrgica dos pacientes submetidos a ressecção de CHC. Os autores também enfatizaram que o PAL escore poderia ser utilizado para prever a sobrevida independentemente do estadiamento oncológico do CHC <sup>(65)</sup>.

## **2 JUSTIFICATIVA**

---

## 2 JUSTIFICATIVA

A busca por um melhor manejo peri-operatório dos pacientes com hepatopatia crônica e portadores de CHC envolve o desenvolvimento de escores que estratifiquem e possam prever o risco cirúrgico, colaborando para a utilização de estratégias para redução da morbimortalidade pós-operatória desses pacientes. Além da capacidade de prever complicações peri-operatórias, alguns destes escores podem ter também a capacidade de prever resultados tardios (sobrevida).

Neste contexto, diante de um tema atual, o escore PAL tem mostrado resultados promissores, tanto no que se refere ao impacto nos resultados precoces como tardios, porém baseados em casuísticas predominantemente orientais. Vale ressaltar que este escore se baseia em exames rotineiros pré-operatórios e de baixo custo.

Desta forma, justifica-se a realização de um estudo clínico em um centro terciário ocidental que avalie o escore PAL como ferramenta para prever a morbimortalidade e sobrevida em pacientes portadores de CHC submetidos à ressecção hepática com intenção curativa.

## **3 OBJETIVOS**

---



### **3 OBJETIVOS**

O objetivo primário do presente estudo foi avaliar a capacidade do PAL score de prever a morbidade e mortalidade pós-operatórias e a sobrevida tardia nos pacientes submetidos à ressecção cirúrgica de CHC em nosso meio.

O objetivo secundário foi comparar o PAL score com outros escores empregados rotineiramente em nosso serviço, tais como Child-Pugh, MELD e ALBI em relação à morbidade e mortalidade pós-operatórias e sobrevida tardia.

## **4 MÉTODOS**

---

## 4 MÉTODOS

O protocolo de pesquisa do presente estudo foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq 4.228.790) do HCFMUSP.

Foram estudados, a partir de um banco de dados eletrônico prospectivo (Research Electronic Data Capture [REDCap])<sup>(66)</sup> mantido pelo Serviço de Cirurgia do Fígado e Hipertensão Portal do HCFMUSP, pacientes consecutivos com diagnóstico anatomopatológico de CHC, submetidos à ressecção hepática com intenção curativa, no período de janeiro de 2008 a julho de 2019.

Os critérios de inclusão no estudo foram: pacientes maiores de 18 anos com doença uni ou oligonodular (até 3 nódulos) e ausência de doença metastática extra-hepática. Em relação ao número de nódulos, foram submetidos à ressecção pacientes com 2 ou 3 nódulos apenas quando tinham contraindicação ao transplante (por exemplo: fora do critério de Milão) e, quando restritos a um mesmo segmento ou setor do fígado. Foram considerados elegíveis pacientes com CHC com função hepática compensada: Child-Pugh A (ou Child-Pugh B em casos em que foi necessária ressecção menor periférica) e MELD  $\leq$  10 (ou maior em casos em que foi necessária ressecção menor periférica), sem hipertensão portal clinicamente significativa (ou com varizes de fino calibre e plaquetas  $> 100.000/\text{mm}^3$ ), volume do remanescente de pelo menos 40% do volume hepático total, e níveis séricos de bilirrubina  $< 2,0 \text{ mg/dL}$ <sup>(67-69)</sup>.

Os critérios de exclusão foram: pacientes com doença extra-hepática, ressecção com margens comprometidas ou incompletas (ressecções R1 ou R2), pacientes submetidos a tratamento sistêmico ou locorregional anterior (quimioembolização arterial, radiofrequência ou alcoolização), pacientes com dados incompletos que impossibilitaram sua inclusão para análise dos desfechos pretendidos.

A avaliação pré-operatória foi realizada de modo padronizado, incluindo avaliação clínica, exames laboratoriais e exames de imagem axiais contrastados. O diagnóstico de hepatopatia crônica ou cirrose foi realizado com base na história clínica, exames laboratoriais e exames de imagem como ultrassonografia ou tomografia computadorizada. Todos os pacientes foram submetidos à tomografia computadorizada e/ou ressonância magnética de abdômen, e o diagnóstico se baseou em critérios radiológicos bem estabelecidos <sup>(70)</sup>. O estadiamento de todos os pacientes foi complementado com tomografia de tórax. A biópsia pré-operatória não foi utilizada rotineiramente, sendo indicada apenas quando persistiu dúvida diagnóstica depois de esgotados todos os métodos não invasivos. A indicação do procedimento cirúrgico foi realizada após discussão do caso em reunião multidisciplinar semanal.

As variáveis clínico-laboratoriais estudadas foram: idade, sexo, índice de massa corpórea (IMC), classificação ASA (*American Society of Anesthesiologists*) <sup>(71)</sup>, índice de comorbidades de Charlson (CCI) <sup>(72)</sup>, presença e etiologia de hepatopatia crônica, presença de hipertensão portal, tamanho e número das lesões, e exames laboratoriais. A avaliação da presença de

hipertensão portal foi feita através da observação de sinais compatíveis nos exames de imagem axiais e endoscopia digestiva alta. Para todos os portadores de hepatopatia foram calculados o Child-Pugh e MELD pré-operatórios. Para todos os pacientes foram calculados o PAL e o ALBI escore. Os exames laboratoriais estudados foram: hemograma completo; ureia (mg/dL); creatinina (mg/dL); tempo de protrombina (expresso pelo *international normalized ratio* [INR]); bilirrubina total e frações (mg/dL); albumina (g/dL) e alfa-feto proteína (AFP) (ng/mL).

As cirurgias foram realizadas por cirurgiões da equipe de Cirurgia do Fígado do HCFMUSP, experientes em ressecções hepáticas abertas e laparoscópicas. Com relação ao intra e pós-operatório as informações de interesse foram: tipo de ressecção (anatômica ou não anatômica), via de acesso (aberta ou laparoscópica), tempo cirúrgico, perda sanguínea estimada, necessidade de transfusão de hemoderivados, tempo de internação hospitalar, complicações perioperatórias e mortalidade perioperatória. As hepatectomias foram definidas como “estendidas” quando foram ressecados 5 ou mais segmentos hepáticos contíguos; “maiores” quando foram ressecados 3 ou 4 segmentos hepáticos contíguos; e “menores” quando foram ressecados até 2 segmentos hepáticos <sup>(73)</sup>.

Morbidade perioperatória foi definida como qualquer complicação ocorrendo nos primeiros 90 dias após a cirurgia e foi estratificada de acordo com a classificação de Dindo-Clavien <sup>(74)</sup>. PHLF foi definida como um aumento na razão normalizada internacional do tempo de protrombina (INR) e hiperbilirrubinemia concomitante a partir do 5º dia de pós-operatório <sup>(75)</sup>.

Mortalidade perioperatória foi definida como morte que ocorreu durante a internação hospitalar do procedimento cirúrgico ou nos primeiros 90 dias após a ressecção.

Das peças cirúrgicas foram estudados: número de nódulos, tamanho do maior nódulo (aferido em milímetros [mm]), grau de diferenciação histológica do tumor, presença de nódulos satélites e presença de invasão vascular.

Os pacientes foram classificados de acordo com as já conhecidas Classificações de MELD <sup>(63)</sup> e Child-Pugh <sup>(57, 58)</sup>. Foram realizadas análises de subgrupos nos pacientes classificados como Child-Pugh A, e nos submetidos a hepatectomias menores para comprovar o poder de predizer desfechos do escore PAL mesmo nesta população.

O escore ALBI foi calculado através da fórmula:

$$ALBI = \left( \log_{10} \text{bilirubin} \left[ \frac{\mu\text{mol}}{L} \right] \times 0.66 \right) + \left( \text{albumin} \left[ \frac{g}{L} \right] \times -0.085 \right).$$

Os pacientes foram classificados como ALBI grupo I quando o escore foi  $\leq -2.60$ ; ALBI grupo II quando o escore foi de  $-2.60$  a  $\leq -1.39$ ; e ALBI grupo III quando o escore foi  $> -1.39$ , como definido por Johnson et al. <sup>(60)</sup>.

O escore PAL foi calculado através da fórmula:

$$PAL = \left( -0.777 \times \text{albumin} \left[ \frac{g}{dL} \right] \right) - \left( 0.575 \times \log_{10} (\text{platelet count}) [10^4 / \mu L] \right).$$

Os pacientes foram classificados em PAL grupo I quando o escore calculado foi  $\leq - 3.77$ ; PAL grupo II quando  $> - 3.77$  e  $\leq - 3.04$ , e PAL grupo III quando  $> - 3.04$  <sup>(65)</sup>.

#### **4.1 Análise de subgrupos**

As variáveis de interesse foram estudadas em subgrupos de acordo com a estratificação do PAL escore, conforme proposta descrita por Shindoh et al <sup>(65)</sup>. Para cada subgrupo foram estudados os escores a partir dos pontos de corte definidos e validados pelo autor, para determinar se estes tiveram relação com os desfechos clínicos e oncológicos. Para fins estatísticos, devido ao baixo número de pacientes com PAL escore III e ALBI escore III, os pacientes com PAL escore II e III foram agrupados em um só grupo, bem como os pacientes com ALBI escore II e III. Também foram analisados subgrupos de pacientes submetidos apenas a hepatectomias menores e de pacientes classificados como Child-Pugh A, para estudar o desempenho do escore PAL nestes cenários, considerados ideais para ressecção hepática.

#### **4.2 Seguimento**

O seguimento ambulatorial foi realizado de forma trimestral no primeiro ano e semestral nos anos seguintes à cirurgia. Considerou-se perda de seguimento a ausência em consulta por mais de 12 meses consecutivos. Os dados coletados durante o seguimento dos pacientes foram: ocorrência de

recidiva (confirmada através de exame de imagem e/ou anatomopatológico), data da recidiva, ocorrência de óbito, data do óbito, e data da última consulta.

A SG foi definida como o intervalo de tempo entre a ressecção hepática e a data do óbito ou da última consulta, e a SLD como o intervalo de tempo entre ressecção hepática e o diagnóstico da recidiva tumoral ou última consulta do paciente. As curvas de sobrevida foram calculadas pelo método de Kaplan-Meier e comparadas através de teste de log-rank (Mantel-Cox).

### **4.3 Análise estatística**

A análise descritiva dos dados foi realizada por meio da média, desvio padrão, mediana e quartis para as variáveis contínuas e cálculo de proporções para as variáveis categóricas. Para a comparação das variáveis quantitativas, o teste de Kolmogorov-Smirnoff com correção Lilliefors foi utilizado para avaliar a normalidade de sua distribuição. Foi utilizado o Teste t quando a distribuição seguiu a normalidade e o Teste não paramétrico de Mann-Whitney quando este pressuposto não foi seguido. Para as variáveis categóricas foi utilizado o teste Exato de Fisher ou o teste Qui-Quadrado. Para fins de comparação e análise estatística, os grupos PAL II e III e ALBI II e III foram avaliados conjuntamente.

O ponto de corte utilizado para os escores PAL e ALBI foi o mesmo já desenvolvido e validado pelos autores em grandes casuísticas. A acurácia diagnóstica de cada ponto de corte foi avaliada a partir da quantificação da área sobre a curva (ASC) ROC, sendo calculadas a sensibilidade e



especificidade, além das razões de verossimilhança positiva e negativa. Os escores MELD, ALBI, e PAL foram comparados por meio das curvas ROC construídas. Por ser qualitativo, o escore de Child-Pugh não pode ser incluído nesta comparação. A comparação das ASC foi realizada pelo método proposto por DeLong et al. <sup>(76)</sup>.

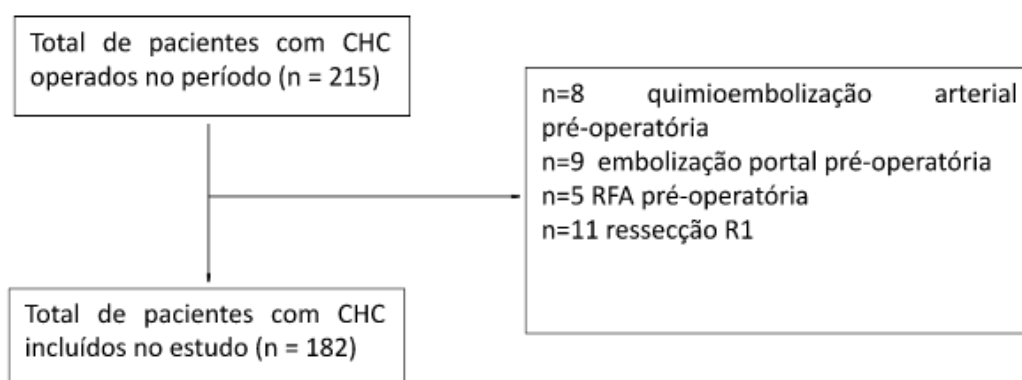
Foram realizadas análises uni e mutivariada para identificação dos fatores relacionados com a sobrevida dos pacientes. A regressão de Cox, com método stepwise (condicional backward) de seleção de variáveis, foi utilizada para a identificação de fatores preditivos independentes associados com a SG e a SLD e sumarizada pelo HR e intervalo de confiança de 95% (IC95%). Todos os testes levaram em consideração um  $\alpha$  bidirecional de 0,05, sendo realizados com apoio computacional dos softwares R (R Core Team, Viena, Áustria) e IBM SPSS 26 (Statistical Package for the Social Sciences).

## **5 RESULTADOS**

---

## 5 RESULTADOS

Durante o período de estudo, 215 pacientes foram submetidos à ressecção hepática com intenção curativa por CHC no Serviço de Cirurgia do Fígado e Hipertensão Portal do HCFMUSP. Destes, após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, 182 pacientes foram considerados elegíveis e incluídos para as análises subsequentes.



CHC: carcinoma hepatocelular, RFA: radiofrequência, MELD: Model for End-Stage Liver Disease.

**Figura 1** - Fluxograma de seleção dos pacientes operados por carcinoma hepatocelular incluídos no estudo

A mediana de idade dos pacientes foi de 63 anos (18 a 86 anos), com predomínio do sexo masculino (67,6%) e da etnia branca (62,6%). Com relação à avaliação do perfil de comorbidades e de risco cirúrgico, 103 (56,6%) pacientes foram classificados como ASA II, 73 (40,1%) como ASA III e 6 (3,3%)

como ASA IV; o CCI mediano foi de 6. Ao todo, 153 pacientes (84%) apresentavam hepatopatia crônica. As etiologias mais comuns foram VHC (50,5%), uso de álcool (17,6%) e VHB (14,3%). A maioria dos pacientes foi classificada como Child-Pugh A5 (162 – 89,0%), 15 (8,3%) foram classificados como A6, 3 (1,6%) como B7 e 2 (1,1%) como B8. A mediana do MELD dos pacientes foi de 8 (6 – 16). O escore ALBI médio foi de -2,65 ( $\pm$  0,87), e o PAL médio foi de -3,75 ( $\pm$  0,78). De acordo com o escore PAL, 110 pacientes (60,4%) foram classificados como PAL I, 56 (30,8%) como PAL II, e 16 (8,8%) como PAL III. Com relação ao escore ALBI, 119 pacientes (65,4%) foram classificados como ALBI I, 55 (30,2%) como ALBI II, e 8 (4,4%) como ALBI III. Hipertensão portal foi identificada em 25,8% dos pacientes.

Do total de pacientes incluídos, 155 (85,2%) apresentavam um nódulo, 21 (11,5%) dois nódulos e 6 (3,3%) três nódulos, sendo a mediana do tamanho do maior nódulo de 43,5 mm. Nódulos satélites estavam presentes em 39 casos (21,4%), 35 casos (19,2%) tinham grau de diferenciação pouco diferenciado, e invasão vascular estava presente em 100 casos (54,9%). As características clínico-patológicas de pacientes submetidos a ressecção curativa de CHC estão apresentadas na Tabela 1.

Das 182 hepatectomias realizadas, 124 (68,1%) foram ressecções anatômicas regradas, sendo 49 (26,9%) hepatectomias maiores, e 6 (3,3%) hepatectomias estendidas. Até dezembro de 2012, 76% das cirurgias foram realizadas por via convencional; já a partir de janeiro de 2013, 35% das cirurgias ocorreram por via convencional e 65% foram videolaparoscópicas (Tabela 1 e Figura 2).

Complicações perioperatórias foram observadas em 80 pacientes (43,9%), sendo 45 (56,2%) delas classificadas como Dindo-Clavien I ou II. As complicações mais frequentes foram PHLF (36 pacientes – 19,8%), fístula biliar (16 pacientes – 8,8%) e complicações de ferida operatória (14 pacientes – 7,7%). O tempo de internação mediano foi de 7 dias (2 - 54 dias). Reoperações foram necessárias em 5 pacientes (2,7%), 3 por infecções intra-abdominais (sendo uma por choque séptico secundário a uma coleção intra-abdominal, e que evoluiu a óbito), 1 por hematoma cavitário, e 1 por PHLF com necessidade de transplante hepático e que evoluiu a óbito. Mortalidade perioperatória ocorreu em 13 casos (7,1%) – sete destes pacientes apresentaram PHLF, seis das quais ocorreram em associação a complicações infecciosas (sepse de foco pulmonar, sepse de foco abdominal e infecção de corrente sanguínea), e um faleceu após ser submetido a transplante hepático na tentativa de tratamento da PHLF; dos outros seis pacientes, 4 faleceram por complicações infecciosas não associadas à PHLF (2 por sepse de foco abdominal, e 2 por sepse de foco pulmonar), um por choque hemorrágico e um por infarto agudo do miocárdio.

Considerando todos os pacientes incluídos na coorte, a SG dos pacientes operados foi de 82% em 1 ano, 66% em 3 anos, 49,8% em 5 anos e 37% em 10 anos, enquanto a SLD foi de 74,6% em 1 ano, 50,9% em 3 anos, 44,9% em 5 anos e 32% em 10 anos (Figura 3).

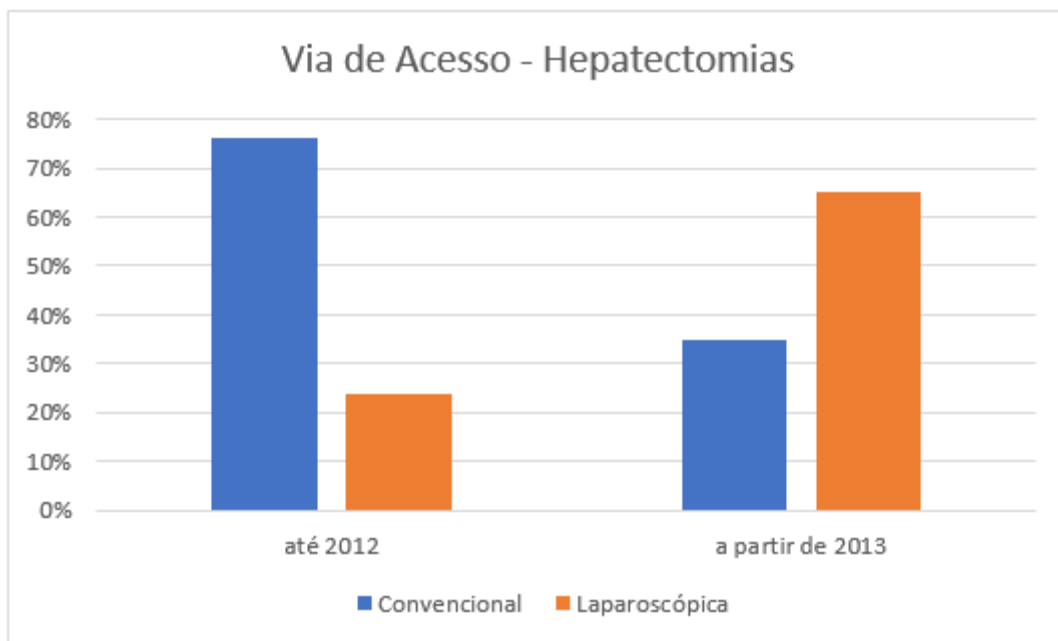
**Tabela 1 - Características clínico-patológicas de pacientes submetidos a ressecção curativa de CHC – HCFMUSP.**

Característica	Total = 182	
Sexo	Feminino	59 (32,4%)
	Masculino	123 (67,6%)
Idade (anos)	Média (DP)	61,2 (11,3)
	Mediana (intervalo)	63 (18 – 86)
Etnia	Branca	114 (62,6%)
	Não-Branca	68 (37,4%)
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Média (DP)	25,4 (4,3)
	Mediana (intervalo)	25,2 (15,6 – 38,1)
Hepatopatia crônica	Não	29 (15,9%)
	Sim	153 (84,1%)
Etiologia	VHC	92 (50,5%)
	Uso de Álcool	32 (17,6%)
	VHB	26 (14,3%)
Child-Pugh	A5	162 (89,0%)
	A6	15 (8,3%)
	B7	3 (1,6%)
	B8	2 (1,1%)
MELD	Média (DP)	8,4 (2,4)
	Mediana (intervalo)	8 (6 – 16)
Escore PAL	I	110 (60,4%)
	II	56 (30,8%)
	III	16 (8,8%)
Escore ALBI	I	119 (65,4%)
	II	55 (30,2%)
	III	8 (4,4%)
ASA	II	103 (56,6%)
	III	73 (40,1%)
	IV	6 (3,3%)
CCI	Média (DP)	5,86 (0,34)
	Mediana (intervalo)	6 (3 – 12)
Alfa-feto proteína (ng/mL)	Mediana (intervalo)	18,95 (1,2 - 60500)
Número de nódulos	Média (DP)	1,21 (0,66)
	1 nódulo	155 (85,2%)
	2 nódulos	21 (11,5%)
	3 nódulos	6 (3,3%)
Tamanho do maior nódulo (mm)	Mediana (intervalo)	43,5 (5 - 260)

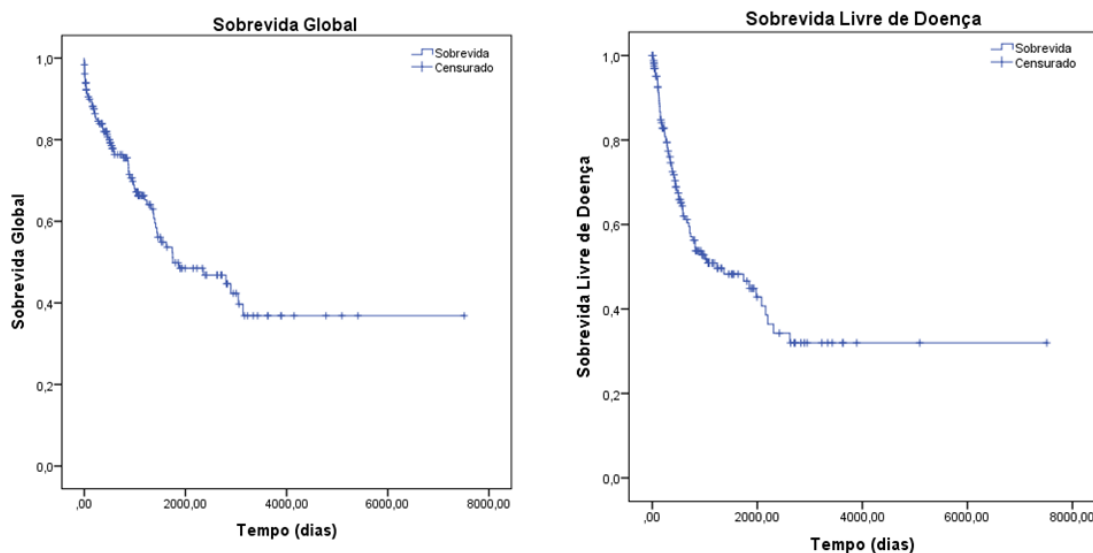
continua

**Tabela 1 - (conclusão) Características clínico-patológicas de pacientes submetidos a ressecção curativa de CHC - HCFMUSP**

<b>Característica</b>		<b>Total = 182</b>
Grau de Diferenciação Tumoral	Bem ou Moderadamente Diferenciado	127 (69,7%)
	Pouco Diferenciado	35 (19,2%)
Nódulos Satélites	Não	143 (78,6%)
	Sim	39 (21,4%)
Invasão Vascular	Não	82 (45,1%)
	Sim	100 (54,9%)
Via de Acesso	Aberta	96 (52,7%)
	Laparoscópica	52 (28,5%)
	Híbrida	34 (18,8%)
Tipo de ressecção	Anatômica	124 (68,1%)
	Não-anatômica	58 (31,9%)
Tamanho da hepatectomia	Estendida	6 (3,3%)
	Maior	49 (26,9%)
	Menor	127 (69,8%)
Tempo cirúrgico (min)	Média (DP)	330 (133)
Sangramento estimado (mL)	Média (DP)	563 (646)
Transfusão perioperatória	Número de pacientes (%)	37 (20,3)
	Média de concentrados por cirurgia (DP)	0,56 (1,5)
Tempo de internação (dias)	Mediana / Média (DP)	7 / 10,4 (10,0)
Complicações perioperatórias		80 (43,9%)
Mortalidade perioperatória		13 (7,1%)
Sobrevida global (meses)	Mediana (I.C. 95%)	58,36 (20,71 – 96,01)
Sobrevida livre de doença (meses)	Mediana (I.C. 95%)	41,06 (13,87 – 68,23)



**Figura 2 -** Via de Acesso para a realização de hepatectomias por CHC – HCFMUSP



**Figura 3 -** Sobrevidas Global e Livre de Doença dos pacientes submetidos a hepatectomias por CHC - HCFMUSP



Para fins estatísticos, devido ao baixo número de pacientes com PAL escore III e ALBI escore III, os pacientes com PAL escore II e III foram agrupados em um só grupo, bem como os pacientes com ALBI escore II e III. O grupo de pacientes com PAL escore I foi comparado ao grupo com PAL escore II-III quanto às características de base, e pudemos observar que os grupos eram relativamente homogêneos. Não houve diferença quanto à idade, sexo, classificação ASA, CCI, extensão da hepatectomia, abordagem cirúrgica (convencional ou laparoscópica), tipo de ressecção (anatômica ou não anatômica), tempo cirúrgico, necessidade de reoperação, perda sanguínea estimada ou hemotransfusão. A única diferença observada entre os grupos foi o MELD, significativamente maior no grupo PAL II-III.

**Tabela 2 -** Características de base dos pacientes submetidos a hepatectomia por CHC - HCFMUSP

Variável	PAL escore I N = 110 (%)	PAL escore II-III N = 72 (%)	Valor de p
<b>Sexo</b>			0,236 <sup>1</sup>
Feminino	32 (29,1)	27 (37,5)	
Masculino	78 (70,9)	45 (62,5)	
<b>Idade</b>			0,684 <sup>3</sup>
Média	60,83	61,76	
Mediana	63,50	60,50	
<b>Etnia</b>			0,11 <sup>1</sup>
Não Branco	36 (32,7)	32 (44,4)	
Branco	74 (67,3)	40 (55,6)	
<b>Índice de Massa Corpórea</b>			0,181 <sup>3</sup>
Média	25,82	24,84	
Mediana	25,55	24,73	
<b>MELD</b>			< 0,001 <sup>1</sup>
≤ 10	105 (95,5)	54 (75,0)	
> 10	5 (4,5)	18 (25,0)	
Média	7,94	9,08	0,013 <sup>3</sup>
<b>ASA</b>			0,168 <sup>2</sup>
II	65 (59,1)	33 (45,8)	
III	42 (38,2)	35 (48,6)	
IV	3 (2,7)	4 (5,6)	
<b>CCI</b>			0,139 <sup>2</sup>
3	11 (10,0)	2 (2,8)	
4	15 (13,6)	14 (19,4)	
5	28 (25,5)	9 (12,5)	
6	25 (22,7)	19 (26,4)	
7	17 (15,5)	14 (19,4)	
8	9 (8,2)	7 (9,7)	
9	3 (2,7)	4 (5,6)	
≥ 10	2 (1,8)	3 (4,2)	
<b>Hepatopatia crônica</b>			0,306 <sup>1</sup>
Não	20 (18,2)	9 (12,5)	
Sim	90 (81,8)	63 (87,5)	

continua

**Tabela 2 -** Características de base dos pacientes submetidos a hepatectomia por CHC – HCFMUSP (conclusão)

Variável	PAL escore I N = 110 (%)	PAL escore II-III N = 72 (%)	Valor de p
Child-Pugh			0,081 <sup>2</sup>
A	109 (99,1)	68 (94,4)	
B	1 (0,9)	4 (5,6)	
Alfa-feto proteína			0,503 <sup>1</sup>
< 1000 ng/mL	94 (85,5)	64 (88,9)	
≥ 1000 ng/mL	16 (14,5)	8 (11,1)	
Número de nódulos			0,527 <sup>1</sup>
1	94 (85,5)	61 (84,7)	
2-3	16 (14,5)	11 (15,3)	
Tamanho do maior nódulo			0,164 <sup>2</sup>
≤ 50 mm	61 (55,5)	48 (66,7)	
> 50 mm	49 (44,5)	24 (33,3)	
Abordagem cirúrgica			0,167 <sup>1</sup>
Aberta	52 (47,3)	44 (61,1)	
Totalmente laparoscópica	34 (30,9)	18 (25,0)	
Híbrida	24 (21,8)	10 (13,9)	
Extensão da hepatectomia			0,698 <sup>1</sup>
Menor	74 (67,3)	53 (73,6)	
Maior	32 (29,1)	17 (23,6)	
Estendida	4 (3,6)	2 (2,8)	
Tipo de ressecção			0,187 <sup>1</sup>
Não-Anatômica	31 (28,2)	27 (37,5)	
Anatômica	79 (71,8)	45 (62,5)	
Necessidade de Reoperação			0,650 <sup>2</sup>
Não	106 (96,4%)	71 (98,6%)	
Sim	4 (3,6%)	1 (1,4%)	
Transfusão perioperatória			0,852 <sup>1</sup>
Não	87 (79,1)	58 (80,5)	
Sim	23 (20,9)	14 (19,5)	
Sangramento estimado (mL) [DP]	558 [696]	577 [515]	0,418 <sup>3</sup>
Tempo cirúrgico (min) [DP]	338 [135]	316 [129]	0,284 <sup>3</sup>

<sup>1</sup> Teste qui-quadrado de Pearson; <sup>2</sup> Teste exato de Fisher; <sup>3</sup> Teste de Mann-Whitney

O escore PAL II-III (OR 1,98, IC95% 1,08 - 3,63,  $p=0,032$ ), o escore ALBI II-III (OR 2,05, IC95% 1,10 - 3,82,  $p=0,028$ ), MELD maior que 10 (OR 2,71, IC95% 1,08 - 6,76,  $p=0,042$ ), hemotransfusão (OR 10,1, IC95% 3,95 - 25,89,  $p<0,001$ ), ressecções definidas como hepatectomias maiores ou estendidas (OR 2,55, IC95% 1,33 - 4,88,  $p=0,005$ ) e abordagem convencional (OR 2,96, IC95% 1,60 - 5,47,  $p<0,001$ ) foram associados a uma maior incidência de complicações perioperatórias (Tabela 3). O escore de Child-Pugh não foi associado com morbidade pós-operatória ( $p=1,0$ ). As complicações perioperatórias estão detalhadas na Tabela 4.

**Tabela 3 -** Análise dos fatores de risco para complicações perioperatórias em pacientes submetidos a hepatectomia por CHC - HCFMUSP

	Morbidade perioperatória		Valor de p
	Não N = 102 (%)	Sim N = 80 (%)	
<b>PAL escore</b>			0,032 <sup>1</sup>
I	69 (67,6)	41 (51,2)	
II-III	33 (32,4)	39 (48,8)	
<b>MELD pré-operatório</b>			0,042 <sup>1</sup>
≤ 10	94 (92,2)	65 (81,2)	
> 10	8 (7,8)	15 (18,8)	
<b>Child-Pugh</b>			1,0 <sup>2</sup>
A	99 (97,1)	78 (97,5)	
B	3 (2,9)	2 (2,5)	
<b>ALBI escore</b>			0,028 <sup>1</sup>
I	74 (72,5)	45 (56,2)	
II-III	28 (27,5)	35 (43,8)	
<b>Abordagem cirúrgica</b>			0,000 <sup>1</sup>
Aberta	41 (40,2)	55 (68,8)	
Totalmente laparoscópica	39 (38,2)	13 (16,2)	
Híbrida	22 (21,6)	12 (15,0)	
<b>Extensão da hepatectomia</b>			0,005 <sup>2</sup>
Menor	80 (78,4)	47 (58,8)	
Maior	21 (20,6)	28 (35,0)	
Estendida	1 (1,0)	5 (6,2)	
<b>Transfusão perioperatória</b>			< 0,001 <sup>1</sup>
Não	96 (94,1)	49 (61,2)	
Sim	6 (5,9)	31 (38,8)	

<sup>1</sup> Qui-quadrado de Pearson; <sup>2</sup> Teste exato de Fisher

**Tabela 4 -** Especificação das complicações perioperatórias dos pacientes submetidos a hepatectomia por CHC conforme o grupo de escore PAL – HCFMUSP

	Escore PAL		Valor de p
	I N = 110 (%)	II – III N = 72 (%)	
Complicações totais	41 (37,3)	39 (54,1)	0,032 <sup>1</sup>
Pneumonia	4 (3,6)	4 (5,6)	0,714 <sup>2</sup>
Infecção / Deiscência de ferida operatória	9 (8,2)	5 (6,9)	0,759 <sup>1</sup>
Trombose	2 (1,8)	3 (4,2)	0,386 <sup>2</sup>
Sangramento	0 (0,0)	2 (2,8)	0,155 <sup>2</sup>
Fístula biliar	13 (11,8)	3 (4,2)	0,075 <sup>1</sup>
PHLF	13 (11,8)	23 (31,9)	0,001 <sup>1</sup>
Dindo-Clavien			0,657 <sup>1</sup>
I - II	21 (19,1)	24 (33,3)	
≥ IIIa	20 (18,2)	15 (20,8)	

<sup>1</sup> Qui-quadrado de Pearson; <sup>2</sup> Teste exato de Fisher; PHLF: insuficiência hepática pós-operatória

A fístula biliar ocorreu em 16 pacientes (8,8%) e, todas as fístulas tiveram resolução espontânea, sem necessidade de intervenções.

Trinta e seis pacientes (19,8%) desenvolveram PHLF. A ocorrência de PHLF foi significativamente maior em pacientes com PAL escore II-III (OR = 3,50; IC95% 1,63 – 7,50, p=0,001), e ALBI escore II-III (OR 3,46, IC95% 1,63 – 7,36, p=0,001). O escore de Child-Pugh (OR= 2,80, IC95% 0,45 – 17,4, p=0,257) e o MELD pré-operatório (OR=1,51, IC95% 0,55 – 4,17, p=0,409) não apresentaram relação com PHLF (Tabela 5). Ascite pós-operatória ocorreu em 27 (75%) dos 36 pacientes com PHLF, e 6 pacientes (16%) apresentaram algum grau de encefalopatia. A extensão da hepatectomia e a necessidade de transfusão não apresentaram relação com PHLF (Tabela 5). A correlação entre PHLF e os escores PAL e ALBI também foi confirmada quando avaliados

apenas os pacientes classificados como Child-Pugh A (P=0,003 e P=0,003, respectivamente).

**Tabela 5 -** Fatores de risco para a insuficiência hepática pós-operatória (PHLF) após hepatectomia por CHC – HCFMUSP

	Insuficiência Hepática Pós-Hepatectomia (PHLF)		Valor de p
	Não	Sim	
	N = 146 (%)	N = 36 (%)	
<b>PAL escore</b>			0,001 <sup>1</sup>
I	97 (66,4)	13 (36,1)	
II-III	49 (33,6)	23 (63,9)	
<b>MELD pré-operatório</b>			0,409 <sup>2</sup>
≤ 10	129 (88,4)	30 (83,3)	
> 10	17 (11,6)	6 (16,7)	
<b>Child-Pugh</b>			0,257 <sup>2</sup>
A	144 (97,9)	34 (94,4)	
B	3 (2,1)	2 (5,6)	
<b>ALBI escore</b>			0,001 <sup>1</sup>
I	104 (71,2)	15 (41,7)	
II-III	42 (28,8)	21 (58,3)	
<b>Abordagem cirúrgica</b>			0,076 <sup>1</sup>
Aberta	71 (48,6)	25 (69,4)	
Totalmente laparoscópica	46 (31,5)	6 (16,7)	
Híbrida	29 (19,9)	5 (13,9)	
<b>Extensão da hepatectomia</b>			0,594 <sup>2</sup>
Menor	103 (70,5)	24 (66,7)	
Maior	39 (26,7)	10 (27,8)	
Estendida	4 (2,7)	2 (5,6)	
<b>Transfusão Perioperatória</b>			0,089 <sup>1</sup>
Não	120 (82,2)	25 (69,4)	
Sim	26 (17,8)	11 (30,6)	

<sup>1</sup> Qui-quadrado de Pearson; <sup>2</sup> Teste exato de Fisher

A taxa de mortalidade perioperatória foi de 7,1% (n=13). As causas de mortalidade já foram detalhadas. O PAL escore II-III foi significativamente associado com maior risco de mortalidade perioperatória (OR 3,31, IC95%, 1,03 – 10,60, p=0,036). Necessidade de reoperação (OR 10,06, IC95% 1,51 – 66,62, p=0,042), PHLF (OR 5,63, IC95% 1,76 – 17,99, p=0,005) e transfusão perioperatória (OR 3,81 IC95% 1,12 - 12,14, p=0,027) também se correlacionaram de modo significativo com maior mortalidade perioperatória. ALBI escore II-III (P=0,065), Child-Pugh (P=1,0), MELD > 10 (P=0.216), e extensão da hepatectomia (p = 1,0) não apresentaram relação com a mortalidade perioperatória.



**Tabela 6** - Fatores de risco para mortalidade perioperatória após hepatectomia por CHC – Análise univariada - HCFMUSP

	Mortalidade perioperatória		Valor de p
	Não N = 169 (%)	Sim N = 13 (%)	
<b>PAL escore</b>			0,036 <sup>1</sup>
I	106 (62,7)	4 (30,8)	
II-III	63 (37,3)	9 (69,2)	
<b>ALBI escore</b>			0,065 <sup>2</sup>
I	114 (67,5)	5 (38,5)	
II-III	55 (32,5)	8 (61,5)	
<b>Child-Pugh</b>			1,0 <sup>2</sup>
A	164 (97,0)	13 (100,0)	
B	5 (3,0)	0 (0,0)	
<b>MELD</b>			0,216 <sup>2</sup>
≤10	149 (88,2)	10 (76,9)	
>10	20 (11,8)	3 (32,1)	
<b>Extensão da hepatectomia</b>			1,0 <sup>2</sup>
Menor	117 (69,2)	10 (76,9)	
Maior	46 (27,2)	3 (23,1)	
Estendida	6 (3,6)	0 (0,0)	
<b>Transfusão perioperatória</b>			0,027 <sup>2</sup>
Não	138 (81,7)	7 (53,8)	
Sim	31 (18,3)	6 (46,2)	
<b>Necessidade de Reoperação</b>			0,042 <sup>2</sup>
Não	166 (98,2)	11 (84,6)	
Sim	3 (1,8)	2 (15,4)	
<b>PHLF</b>			0,005 <sup>2</sup>
Não	140 (82,8)	6 (46,2)	
Sim	29 (17,2)	7 (53,8)	

<sup>1</sup> Qui-quadrado de Pearson; <sup>2</sup> Teste exato de Fisher; PHLF: insuficiência hepática pós-operatória.

Foram realizadas também duas análises de subgrupo, uma estudando-se apenas os pacientes submetidos a hepatectomias menores, e outra apenas os pacientes classificados como Child-Pugh A.

No subgrupo de pacientes submetidos a hepatectomias menores, o escore PAL manteve sua associação com complicações (OR 2,11, IC95% 1,01 - 4,39,  $p = 0,045$ ), PHLF e mortalidade (OR 6,4, IC95% 1,3 - 31,5,  $p = 0,017$ ) (Tabela 7).

**Tabela 7 -** Fatores associados à mortalidade perioperatória após hepatectomia menor por CHC – HCFMUSP

	Escore PAL		Valor de p
	I N = 74 (%)	II-III N = 53 (%)	
Complicações perioperatórias			0,045 <sup>1</sup>
Não	52 (70,3)	28 (52,8)	
Sim	22 (29,7)	25 (47,2)	
PHLF			0,006 <sup>1</sup>
Não	66 (89,2)	37 (69,8)	
Sim	8 (10,8)	16 (30,2)	
Mortalidade perioperatória			0,017 <sup>2</sup>
Não	72 (97,3)	45 (84,9)	
Sim	2 (2,7)	8 (15,1)	

<sup>1</sup> Qui-quadrado de Pearson; <sup>2</sup> Teste exato de Fisher; PHLF: insuficiência hepática pós-operatória.

Na população de pacientes classificados como Child-Pugh A, o escore PAL manteve sua associação com maior incidência de complicações (OR 1,98, IC95% 1,07 – 3,66,  $p = 0,031$ ), PHLF (OR 3,3, IC95% 1,52 – 7,16,  $p = 0,003$ ) e mortalidade perioperatória (OR 4,00, IC95% 1,18 – 13,56,  $p = 0,034$ ) (Tabela 8). Neste subgrupo não houve associação entre o escore PAL e a sobrevida global ou livre de doença.

**Tabela 8** - Análise dos principais desfechos pós-operatórios em pacientes classificados como Child-Pugh A de acordo com o escore PAL após ressecção hepática por CHC – HCFMUSP

	Escore PAL		Valor de p
	I N = 109 (%)	II-III N = 68 (%)	
Complicações perioperatórias			0,031 <sup>1</sup>
Não	68 (62,4)	31 (45,6)	
Sim	41 (37,6)	37 (54,4)	
PHLF			0,003 <sup>1</sup>
Não	96 (88,1)	47 (69,1)	
Sim	13 (11,9)	21 (30,9)	
Mortalidade perioperatória			0,034 <sup>2</sup>
Não	105 (96,3)	59 (86,8)	
Sim	4 (3,7)	9 (13,2)	

PHLF: insuficiência hepática pós-operatória.

Os escores foram comparados através de curvas ROC. O escore PAL teve a maior ASC para os desfechos estudados, embora a diferença entre as ASC não tenha sido significativa utilizando o método de DeLong <sup>(76)</sup> para comparação entre as áreas. O PAL escore foi o único que apresentou uma ASC significativamente maior que 0,5 na análise do desfecho mortalidade perioperatória (Tabela 9 e Figura 4). A acurácia do escore PAL para predizer complicações perioperatórias foi de 57,5%, para predizer PHLF foi de 64,5%, e para predizer mortalidade perioperatória foi de 65%. A acurácia do escore ALBI para predizer morbidade, PHLF e mortalidade foi de 45%, 45% e 47%, respectivamente. Já a acurácia do MELD foi de 58,5%, 50% e 56%, respectivamente. Os demais dados de sensibilidade, especificidade, e razão de verossimilhança positiva e negativa estão demonstrados na Tabela 10.

**Tabela 9** - Área sob a curva ROC dos escores de função hepática para os desfechos cirúrgicos de curto prazo em pacientes submetidos a hepatectomias por CHC – HCFMUSP

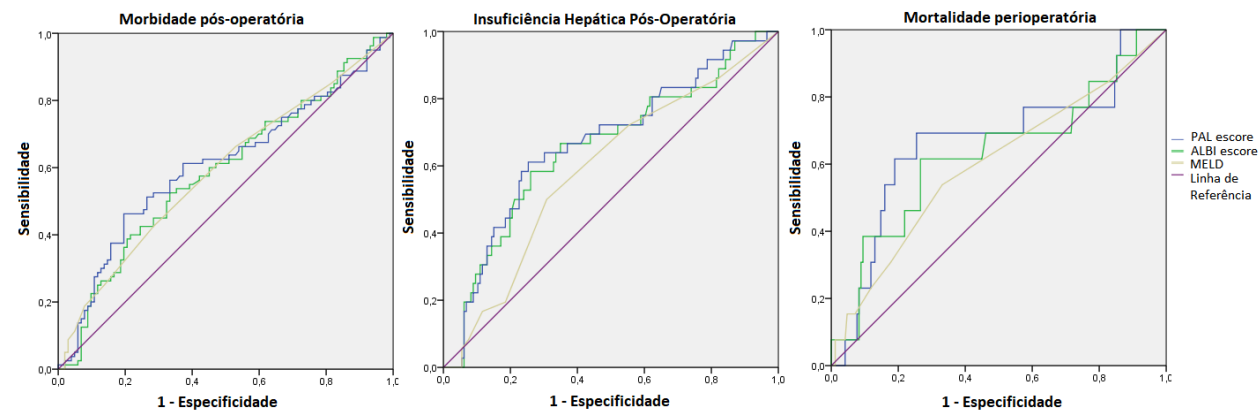
	PAL escore		ALBI escore		MELD	
	ASC (95%IC)	p	ASC (95%IC)	p	ASC (95%IC)	p
Morbidade pós-operatória	0,605 (0,528 – 0,675)	,016	0,603 (0,530 – 0,677)	,015	0,592 (0,517 – 0,674)	,028
PHLF	0,653 (0,549 – 0,757)	,004	0,648 (0,574 – 0,717)	,006	0,590 (0,514 – 0,662)	,096
Mortalidade perioperatória	0,666 (0,507 – 0,840)	,046	0,630 (0,453 – 0,807)	,118	0,599 (0,426 – 0,772)	,234

PHLF: insuficiência hepática pós-operatória; ASC: Área sob a curva

**Tabela 10** - Poder preditivo dos escores de função hepática para os desfechos cirúrgicos de curto prazo em pacientes submetidos a hepatectomias por CHC – HCFMUSP

	PAL escore > -3.77				ALBI escore > -2.6				MELD > 10			
	S	E	RVP	RVN	S	E	RVP	RVN	S	E	RVP	RVN
Morbidade pós-operatória	0,48	0,67	1,45	1,49	0,30	0,60	0,75	1,16	0,25	0,92	3,12	0,81
PHLF	0,63	0,66	1,85	1,51	0,27	0,63	0,72	1,15	0,19	0,81	1	1
Mortalidade perioperatória	0,67	0,63	1,81	1,58	0,30	0,64	0,83	1,09	0,30	0,82	1,66	0,85

PHLF: insuficiência hepática pós-operatória; S: sensibilidade; E: especificidade; RVP: razão de verossimilhança positiva; RVN: razão de verossimilhança negativa



**Figura 4** - Curvas ROC dos escores PAL, ALBI e MELD para os desfechos morbidade, PHLF e mortalidade perioperatória após hepatectomia por CHC - HCFMUSP

Para a análise de sobrevida, a regressão multivariada de Cox foi aplicada com seleção regressiva passo a passo. Inicialmente, todos os fatores que se julgavam relevantes para análise de sobrevida foram incluídos no modelo para análise univariada, na qual a AFP  $\geq$  200 (HR 1,69, IC95% 1,03 - 2,76,  $p = 0,036$ ) e a presença de invasão vascular microscópica (HR 1,76, IC95% 1,01 - 3,07,  $p = 0,04$ ) demonstraram relação significativa com menor sobrevida livre de doença, e a presença de hepatopatia crônica (HR 2,33, IC95% 1,40 - 3,86,  $p = 0,001$ ) e a invasão vascular microscópica (HR 2,27, IC95% 1,24 - 4,15,  $p = 0,007$ ) demonstraram estar associadas com menor sobrevida global. Posteriormente, fatores que demonstraram significância estatística nula ou limitada ( $p > 0,1$ ) com cada indicador prognóstico foram excluídos do modelo. Os fatores testados foram: PAL score, ALBI score, AFP, tamanho do nódulo, adequação aos critérios de Milão, score de Child-Pugh, score MELD, presença de hepatopatia crônica, número de nódulos, presença de nódulos satélites, grau de diferenciação tumoral e presença de invasão vascular microscópica (Tabela 11).

**Tabela 11** - Fatores associados com sobrevida livre de doença e sobrevida global – análise univariada – HCFMUSP

Variável		Sobrevida Livre de Doença		Sobrevida Global	
		HR (IC95%)	Valor de p	HR (IC95%)	Valor de p
PAL escore	I	1		1	
	II-III	0,88 (0,56-1,39)	0,591	1,25 (0,78-2,00)	0,362
ALBI escore	I	1		1	
	II-III	1,01 (0,64-1,61)	0,955	1,45 (0,90-2,33)	0,123
AFP	<200	1		1	
	≥200	1,69 (1,03-2,76)	0,036	1,58 (0,93-2,70)	0,094
Tamanho do nódulo	Numérico	1,00 (0,99-1,00)	0,129	1,00 (0,99-1,00)	0,465
Critério de Milão	Não	1		1	
	Sim	0,73 (0,47-1,14)	0,170	0,76 (0,47-1,22)	0,251
Child-Pugh	A	1		1	
	B	0,82 (0,20-3,35)	0,785	0,70 (0,17-2,88)	0,623
MELD	≤ 10	1		1	
	> 10	0,67 (0,31 – 1,47)	0,324	1,33 (0,70 – 2,53)	0,381
Hepatopatia Crônica	Não	1		1	
	Sim	1,22 (0,78-1,90)	0,392	2,33 (1,40-3,86)	0,001
Nódulos satélites	Não	1		1	
	Sim	1,1 (0,59 – 2,0)	0,74	0,921 (0,45 – 1,86)	0,81
Número de nódulos	1	1		1	
	2 ou mais	1,2 (0,59 – 2,43)	0,6	1,23 (0,59 – 2,67)	0,54
Invasão Vascular	Não	1		1	
	Sim	1,76 (1,01 – 3,07)	0,04	2,27 (1,24 – 4,15)	0,007
Grau de Diferenciação Tumoral	Bem ou Moderadamente Diferenciado	1		1	
	Pouco Diferenciado	1,68 (0,91 – 3,08)	0,09	0,80 (0,41 – 1,58)	0,53

HR: hazard ratio; IC95%: intervalo de confiança de 95%. AFP = Alfa-feto proteína

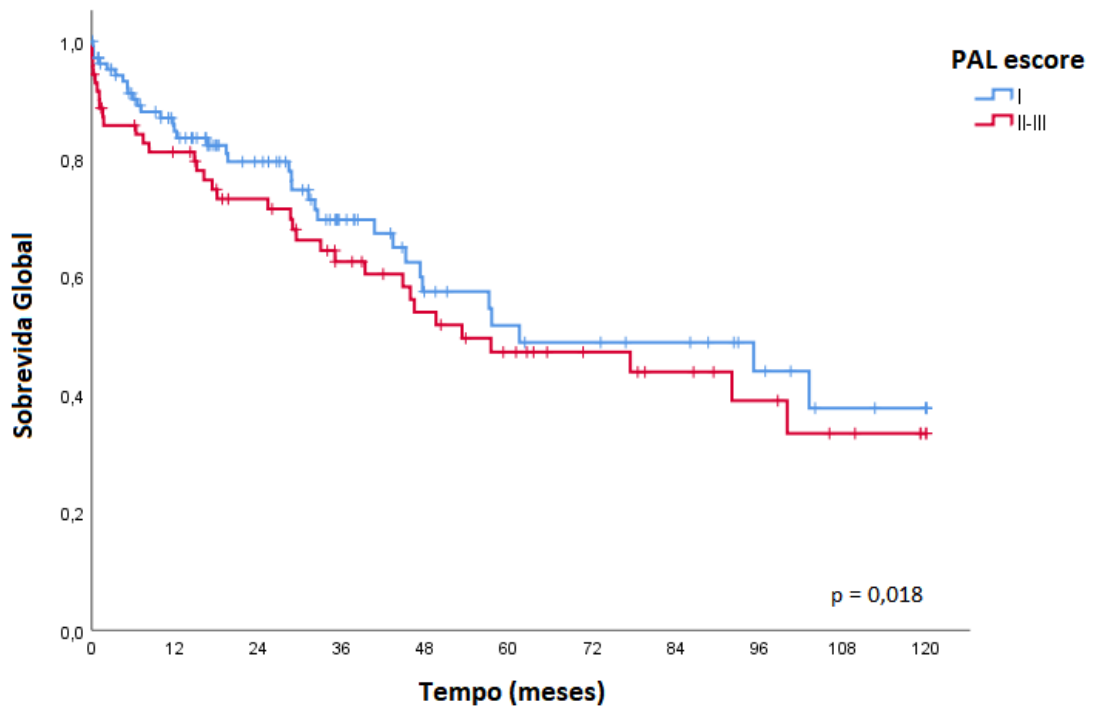
O PAL escore II-III foi um fator prognóstico independente para a SG (HR= 1,85, IC95% 1,11 – 3,08, p=0,018) na análise multivariada (Tabela 11 e Figuras 5 e 6), mas não foi associado à SLD. Os escores ALBI, MELD e Child-Pugh não foram fatores preditivos para SG (HR= 1,31, IC95% 0,591 – 2,907, p=0,506; HR= 1,163, IC95% 0,598–2,261, p=0,656; e HR= 0,513, IC95% 0,119 – 2,207, p=0,370; respectivamente). Os escores ALBI, MELD e Child-Pugh não se correlacionaram com a SLD. Valores iguais ou maiores que 200 ng/ml de AFP foram associados com menor SG.

Pacientes com PAL escore II-III tiveram risco de morrer 1,85 vezes maior quando comparados com PAL I. AFP maior ou igual a 200 foi correlacionada com risco de óbito ao longo do seguimento 85% maior. Além disso, pacientes com invasão vascular microscópica tiveram risco de óbito ao longo do seguimento de 2,22 vezes em relação aos que não apresentavam esta característica anatomopatológica. Pacientes com níveis de AFP  $\geq$  200 ng/mL apresentaram aumento de probabilidade de recidiva em 73% quando comparados com pacientes com valores menores que 200 ng/mL. Invasão vascular microscópica e grau de diferenciação tumoral pouco diferenciado também foram associados a maior risco de recidiva ao longo do seguimento, a saber, 1,71 vezes e 1,81 vezes, respectivamente (Tabela 12). As curvas de SG e SLD de acordo com o escore PAL estão demonstradas nas Figuras 5 e 6, respectivamente.

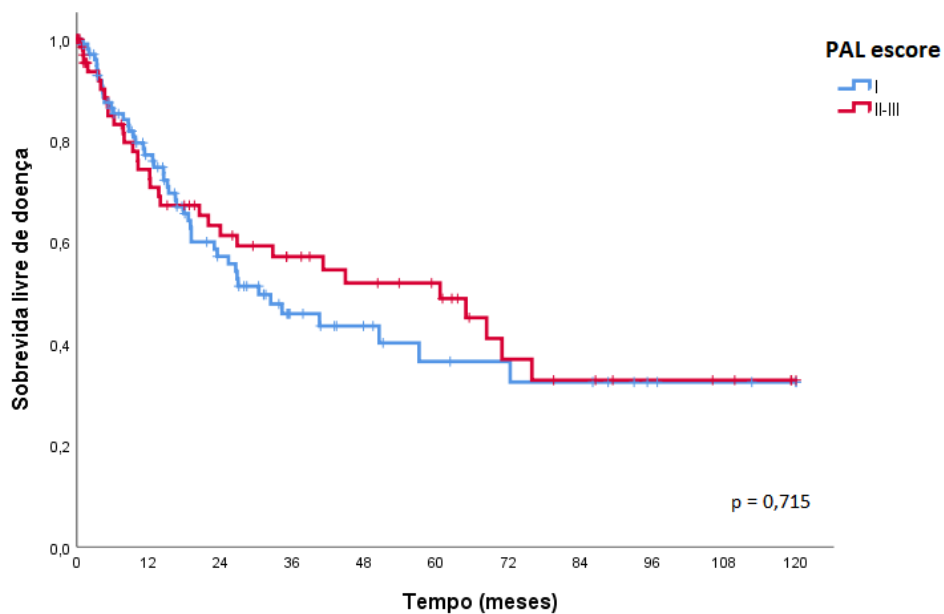


**Tabela 12** - Análise multivariada da sobrevida global e livre de doença em pacientes submetidos a hepatectomia para CHC – HCFMUSP

Variável		HR (IC95%)	Valor de p
<b>Sobrevida Global</b>			
Alfa-feto proteína	<200 ng/mL	1	0,049
	≥200 ng/mL	1,76 (1,00-3,09)	
PAL escore	I	1	0,018
	II-III	1,85 (1,11-3,08)	
Invasão Vascular	Não	1	0,004
	Sim	2,22 (1,28-3,85)	
<b>Sobrevida livre de doença</b>			
Alfa-feto proteína	<200	1	0,035
	≥200	1,73 (1,04-2,88)	
PAL escore	I	1	0,715
	II-III	1,10 (0,66-1,84)	
Invasão Vascular	Não	1	0,034
	Sim	1,74 (1,04-2,93)	
Grau de Diferenciação	Bem ou Moderadamente Diferenciado	1	0,04
	Pouco Diferenciado	1,85 (1,01–3,37)	



**Figura 5** - PAL escore e Sobrevida Global em pacientes submetidos a hepatectomia por CHC – HCFMUSP



**Figura 6** - PAL escore e Sobrevida Livre de Doença em pacientes submetidos a hepatectomia por CHC - HCFMUSP

## **6 DISCUSSÃO**

---

## 6 DISCUSSÃO

Avaliação da função hepática é mandatória para decisões terapêuticas em pacientes com hepatopatia crônica que desenvolvem CHC. Vários escores e classificações podem ser utilizadas para prever os desfechos cirúrgicos destes pacientes <sup>(59-61, 65)</sup>. Entretanto, a avaliação tanto do estadiamento oncológico quanto de parâmetros de função hepática em um único escore é difícil, considerando que a reserva funcional hepática é fortemente correlacionada com a escolha do tratamento <sup>(65)</sup>, e desta forma, com o prognóstico. Shindoh et al. <sup>(65)</sup> demonstraram que o escore PAL, além de ser uma ótima ferramenta para avaliar função hepática, também é um preditor confiável de sobrevida independentemente do estadiamento oncológico do CHC.

O escore PAL utiliza a plaquetometria e a concentração de albumina sérica conforme fórmula logarítmica. Desta forma, utiliza dados facilmente disponíveis, que já fazem parte da avaliação rotineira de pacientes cirróticos e de pacientes em pré-operatório de ressecção hepática, sem acrescentar novos custos à estratificação de risco. Além disso, possui fácil aplicação, pois basta aplicar os dados na fórmula para obter o escore e classificar o paciente.

Plaquetas são fatores chave na progressão do CHC <sup>(77, 78)</sup> e são afetadas pela gravidade da hepatopatia, com correlação invertida com o grau de fibrose hepática. Quanto maior o grau de fibrose hepática, maior resistência ao fluxo venoso portal e, portanto maior hipertensão portal, que por sua vez

leva a esplenomegalia e hiperesplenismo. Uma das manifestações do hiperesplenismo é a plaquetopenia, que ocorre por sequestro de plaquetas no baço, bem como por aumento da destruição das plaquetas sequestradas <sup>(79)</sup>. Outro fator que pode explicar a presença de plaquetopenia no paciente cirrótico é a síntese reduzida de trombopoietina, bem como sua destruição aumentada pelas plaquetas sequestradas no baço <sup>(80)</sup>.

A albumina, proteína mais abundante no plasma humano, é sintetizada exclusivamente no fígado, pelos hepatócitos, que a liberam diretamente no plasma, sem constituir estoque. Em condições fisiológicas, o fígado tem uma grande reserva funcional com relação à síntese de albumina, sendo que apenas 20% a 30% dos hepatócitos são necessários para sintetizar de 9 a 12 g de albumina por dia. Entretanto, frente à grande agressão hepática sofrida pelos portadores de cirrose, com perda de massa hepatocitária, necrose celular e substituição do parênquima sadio por fibrose, ocorre a perda da capacidade de síntese proteica, levando à hipoalbuminemia, frequente nos pacientes cirróticos. Outro fator que contribui para a ocorrência de hipoalbuminemia é a retenção de sódio e água provocada por alterações circulatórias (predominantemente vasodilatação) que ativam o sistema renina-angiotensina-aldosterona <sup>(81)</sup>.

Sendo assim, tanto as plaquetas quanto a albumina são marcadores importantes da reserva funcional hepática, e a plaquetometria se altera precocemente no curso da hepatopatia crônica <sup>(82)</sup>. Desta forma, um escore que leva em consideração albumina e plaquetas pode predizer biologicamente complicações cirúrgicas e sobrevida nestes pacientes.

A avaliação prognóstica de pacientes que serão submetidos a hepatectomias é dependente de diversos fatores, sejam clínicos, laboratoriais e mesmo pós-operatórios, como dados do espécime anatomopatológico. Os escores disponíveis na literatura, tais como o Child-Pugh, MELD e ALBI são fundamentais neste processo de avaliação prognóstica, porém podem não ser suficientes para refinar a avaliação do risco perioperatório de pacientes com hepatopatia incipiente ou leve, especialmente para pacientes Child-Pugh A ou B7 e MELD abaixo de 10. Por isso, o desenvolvimento de um escore que permita o refinamento da avaliação pré-operatória do risco cirúrgico destes pacientes é muito útil.

O escore de Child-Pugh foi desenvolvido inicialmente para estimar o prognóstico de pacientes com cirrose e hipertensão portal submetidos a cirurgia devido a sangramento digestivo por varizes de esôfago<sup>(57, 58)</sup> e, desde então, tem sido utilizado sempre que se refere a hepatopatia crônica. Entretanto, pode-se questionar se seria apropriado para avaliar todos os pacientes com hepatocarcinoma, tendo em vista que uma porcentagem destes pacientes (em nossa casuística 16%) não apresentava cirrose ou hipertensão portal<sup>(83)</sup>. Além disso, algumas das variáveis do escore de Child-Pugh são altamente subjetivas (como o grau de ascite e o grau de encefalopatia), e outras delas podem estar inter-relacionadas (como o nível de albumina e o grau de ascite)<sup>(60)</sup>. Outros estudos também já haviam apontado que o escore de Child-Pugh não permite adequada diferenciação prognóstica entre pacientes com carcinoma hepatocelular, especialmente para aqueles em que se considera ressecção cirúrgica, pois a maioria destes pacientes são

classificados como Child-Pugh A <sup>(60)</sup>. O sistema de estadiamento BCLC <sup>(26)</sup> recomenda a utilização do escore de Child-Pugh, dentre outros, para avaliar a reserva funcional hepática e propor o tratamento para o CHC. Sabe-se que, como regras gerais, não se propõe ressecção para pacientes classificados como Child-Pugh C <sup>(28, 33)</sup>, sendo que maiores taxas de complicações pós-operatórias geralmente são associadas a maiores escores de Child-Pugh (B e C) <sup>(54, 84)</sup>. Entretanto, para os pacientes aos quais se propõe ressecção (Child A e B), outros escores (como o ALBI e o PAL) que buscam predizer o risco de desfechos negativos após hepatectomias por CHC tiveram melhor desempenho que o escore de Child-Pugh para avaliar o prognóstico a longo prazo <sup>(60, 65, 85)</sup>. No estudo atual observamos que os escores ALBI e PAL tiveram correlação com maior número de desfechos do que o escore de Child-Pugh (a saber, complicações pós-operatórias, PHLF, e no caso do PAL escore, mortalidade perioperatória) <sup>(86)</sup>. Em série ocidental de grande instituição americana <sup>(87)</sup>, demonstrou-se que a classificação de Child-Pugh não teve correlação com desfechos cirúrgicos, pois 97,5% da casuística de 412 casos submetidos a ressecção eram classificados como Child-Pugh A, exemplificando a necessidade de um outro escore para refinar a avaliação de risco destes pacientes (majoritariamente Child-Pugh A).

Além do Child-Pugh, o escore MELD também é muito útil na avaliação inicial do paciente com hepatocarcinoma visando estabelecer a melhor opção de tratamento, sendo também incluído no sistema de estadiamento BCLC como método de avaliação da reserva funcional hepática <sup>(26)</sup>. Apesar de utilizado principalmente para a alocação de órgãos na fila de transplante e

inicialmente desenvolvido e validado como um preditor de sobrevida a curto prazo para pacientes cirróticos submetidos a shunt porto-sistêmico transjugular<sup>(63, 88)</sup>, já foi demonstrado que o MELD é um bom preditor de sobrevida a longo prazo nos portadores de cirrose<sup>(88)</sup>. O MELD também foi correlacionado com PHLF e mortalidade perioperatória<sup>(64, 89, 90)</sup> em estudos recentes, embora com menor poder para prever esses desfechos do que o escore ALBI. Sabe-se que ressecções hepáticas podem ser realizadas com segurança em pacientes com MELD abaixo de 10<sup>(64)</sup>. De fato, observou-se correlação entre escore MELD elevado e aumento na incidência de complicações pós-operatórias na coorte estudada. Em nossa experiência, para os 23 pacientes com MELD acima de 10, apenas ressecções hepáticas menores e periféricas foram realizadas, e mesmo assim houve correlação com aumento de complicações. Considerando que em nossa série 87,3% dos pacientes apresentaram MELD abaixo de 10, buscamos outra ferramenta para refinar a avaliação de morbidade pós-operatória.

O verde de indocianina, utilizado em muitos centros ocidentais como um método para avaliar função hepática, é raramente disponível nos centros ocidentais. Consiste na injeção intravenosa de 0,5 mg/kg do verde de indocianina, que é absorvido e depurado no fígado. Em condições de função hepática normal, 97% do verde de indocianina é excretado na bile em 20 minutos<sup>(91)</sup>. Os critérios de Makuuchi<sup>(69)</sup>, amplamente utilizado no oriente, utilizam o nível de ascite, de bilirrubinas e a depuração do verde de indocianina em 15 minutos (ICGR15) para apontar se a hepatectomia pode ou não ser realizada e qual a extensão de ressecção segura para pacientes com



hepatocarcinoma. De acordo com estes critérios, pacientes com ascite fora de controle e bilirrubina igual ou superior a 2,0 mg/dL (apenas devido a cirrose) não podem ser submetidos a hepatectomias. Para pacientes com ascite controlada ou ausente e bilirrubina de até 1,0 mg/dL, é a IGCR15 que dita a extensão de hepatectomia permitida, sendo que até 10% permite realização de trissectomias e hemihepatectomias; de 10 a 19%, setorectomias; 20 a 29%, segmentectomias; 30 a 39% resseções limitadas dentro de um segmento; e 40% ou mais, apenas enucleações.

Os critérios de Makuuchi <sup>(69)</sup>, que utilizam a ICGR15, mencionados acima, foram utilizados como seleção pré-operatória para uma grande casuística oriental de 1056 hepatectomias sem mortalidade em 8 anos, reportada por Imamura et al em 2003 <sup>(92)</sup>. Nesta casuística, mais da metade dos pacientes apresentavam hepatocarcinoma. Entretanto, vale ressaltar que os critérios de Makuuchi podem superestimar o risco de complicações e PHLF, e, utilizando-os, pode-se deixar de indicar 5,8% de hepatectomias potencialmente seguras <sup>(29)</sup>. Em nossa casuística, utilizamos os critérios de Makuuchi adaptados à realidade brasileira, na qual a ICGR15 não é disponível. Ou seja, utilizamos a ascite e a hiperbilirrubinemia como contraindicações ou restrições à hepatectomia. Entretanto, um novo instrumento para refinamento desta avaliação pré-operatória e que seja mais disponível e de menor custo que a ICGR15 se faz necessário.

Apesar dos bons resultados demonstrados utilizando o fluxograma de Makuuchi, o uso isolado da ICGR15 tem algumas limitações importantes. A primeira delas é sua baixa disponibilidade em centros ocidentais, o que por si

só já limita muito seu uso rotineiro. Além disso, há variáveis que podem afetar o teste, tais como shunts intra-hepáticos, capilarização sinusoidal, e hiperbilirrubinemia. Além disso, em meta-análise recente conduzida por Granieri et al <sup>(93)</sup>, que avaliaram 14 estudos com 4852 pacientes, a ASC da ICGR15 foi de 0,673 para prever o desfecho de PHLF, similar à observada no presente estudo para o escore PAL, e compatível com um baixo poder diagnóstico para este desfecho.

O escore ALBI, desenvolvido em 2015 como uma nova ferramenta para avaliação de função hepática, também é útil para prever sobrevida de pacientes com CHC <sup>(60)</sup>. Quando comparado ao escore de Child-Pugh, o escore ALBI se mostrou uma ferramenta com melhor poder de discriminação para avaliação de sobrevida pós tratamento curativo <sup>(85, 94)</sup>. Wong et al <sup>(90)</sup> demonstraram recentemente uma forte correlação entre a classificação do escore ALBI graus II e III com PHLF e mortalidade em 30 dias, com poder superior ao MELD para prever este desfecho. Takahashi et al <sup>(29)</sup> também demonstraram alto poder do escore ALBI em prever PHLF. A correlação entre ALBI e PHLF foi corroborada por recente revisão sistemática com meta-análise conduzida por Marasco et al <sup>(95)</sup>, que avaliaram 7 estudos com mais de 5.000 pacientes no total, demonstrando maiores taxas de PHLF em pacientes com escore ALBI graus II e III quando comparados aos pacientes com escore ALBI grau I, de forma semelhante ao observado no presente estudo. Outra meta-análise recente com mais de 20.000 pacientes, além de confirmar a correlação entre ALBI e maior PHLF (OR = 2,48), demonstrou também correlação entre ALBI e mortalidade pós-operatória (OR = 2,35) <sup>(96)</sup>. O papel do

escore ALBI já foi consolidado também pelas últimas atualizações do sistema BCLC, que o recomenda como uma das maneiras de se estudar a função hepática, junto com o Child-Pugh e o MELD <sup>(26)</sup>. Entretanto, muitos dos estudos que descreveram boa correlação do escore ALBI com sobrevida a longo prazo foram realizados em pacientes não cirúrgicos, com baixa reserva funcional hepática desde o princípio <sup>(97-99)</sup>. Ainda, o logaritmo da concentração de bilirrubina não foi fator independente de sobrevida em outros estudos <sup>(65, 100)</sup>. Além disso, de acordo com o protocolo de tratamento de nossa instituição, evita-se ressecção hepática em pacientes com níveis de bilirrubina sérica acima de 2 mg/dL - mesmo critério utilizado por Shindoh et al. <sup>(65)</sup> e previamente proposto por Makuuchi et al. <sup>(69)</sup> - o que pode corresponder a um viés para o uso do escore ALBI.

Shindoh et al. <sup>(65)</sup> demonstraram que o escore PAL tem um poder preditivo ainda mais forte do que o do escore ALBI para desfechos cirúrgicos, tanto no curto prazo, como a presença de qualquer complicação, complicações maiores, fístula biliar e ascite refratária no pós-operatório, quanto de longo prazo, promovendo melhor estratificação da sobrevida em pacientes Child-Pugh A e B, independentemente do estadiamento da AJCC. Outro dado do estudo conduzido por Shindoh et al <sup>(65)</sup> que corrobora o uso do escore PAL foi sua correlação com a ICGR15, largamente utilizada como indicadora de função hepática e importante para avaliação pré-operatória de pacientes submetidos a hepatectomia no oriente, como já mencionado anteriormente.

No estudo atual, o escore PAL apresentou a maior área sob a curva ROC no que se refere à avaliação de morbidade, PHLF e mortalidade,

confirmando, portanto, os achados de Shindoh et al.<sup>(65)</sup>. Como o escore PAL não depende da avaliação da concentração sérica de bilirrubina, torna-se uma ferramenta melhor para avaliar desfechos pós-operatórios em casuísticas semelhantes à descrita neste estudo, em que um dos limitantes para a indicação cirúrgica é a hiperbilirrubinemia. É importante ressaltar que a pré-seleção dos pacientes com plaquetas acima de 100.000/mm<sup>3</sup> também influencia nos resultados do escore. Sendo assim, vale destacar que os resultados apresentados são condicionados à seleção inicial dos pacientes, e são válidos para populações semelhantes, que utilizem o mesmo critério de inclusão para indicação cirúrgica.

Embora a diferença entre as áreas sob a curva ROC para os escores PAL, ALBI e MELD não tenha sido significativa de acordo com o método de DeLong<sup>(76)</sup>, é digno de nota que o escore PAL foi o único cuja ASC para avaliação de mortalidade foi significativamente superior a 0,5, e também o único que teve ASC significativamente maior que 0,5 para todos os desfechos estudados. Os valores relativamente baixos das áreas sob as curvas traduzem baixas acurácias; entretanto, predizer desfechos em pacientes complexos submetidos a procedimentos cirúrgicos de grande porte é extremamente difícil, já que há diversas variáveis desconhecidas e não controláveis, especialmente em estudos retrospectivos como o atual. Destaca-se, ainda, que a ASC para predizer morbidade foi muito semelhante entre o estudo atual (ASC = 0,605) e a casuística em que se baseou o desenvolvimento do escore PAL (ASC = 0,603), descrito por Shindoh et al.<sup>(65)</sup>.

O escore PAL é uma ferramenta amplamente acessível que requer apenas exames bioquímicos básicos rotineiramente empregados na avaliação pré-operatória de pacientes com patologias hepáticas. Foi significativamente associado com morbidade, PHLF e mortalidade perioperatória nesta coorte, e também nos dois subgrupos avaliados, de pacientes Child-Pugh A e de pacientes submetidos a hepatectomias menores, demonstrando sua importância nesta população de hepatopatia leve ou incipiente, em que permite refinar ainda mais a estratificação de risco cirúrgico. Os grupos (PAL escore I x PAL escore II-III) foram similares em suas características de base, e a única diferença observada foi o escore MELD, maior no grupo de PAL II-III, o que era esperado considerando que o escore PAL também avalia função hepática, como demonstrado por Shindoh et al <sup>(65)</sup>.

Embora o MELD não tenha sido desenvolvido como uma ferramenta para avaliar a função hepática, pode ser visto como um indicador indireto da reserva funcional do fígado, já que fazem parte de sua fórmula a bilirrubina e o INR, explicando, portanto, o porquê dos maiores valores de MELD no grupo de PAL II-III. Outra possível interpretação seria de que o maior valor de MELD no grupo PAL II-III constitui um eventual viés para a análise de complicações perioperatórias, já que o MELD é um preditor conhecido de piores desfechos pós-operatórios. Entretanto, o escore PAL se mostrou eficaz também para prever disfunção hepática (PHLF) e mortalidade pós-operatória sem qualquer possível viés, já que tais desfechos não foram correlacionados com o MELD.

Quando avaliamos apenas pacientes classificados como Child-Pugh A, dos quais se esperaria um pós-operatório com menor incidência de

complicações, o escore PAL se manteve eficaz para prever complicações, PHLF e mortalidade mesmo neste subgrupo, independentemente da extensão da ressecção hepática, comprovando a intenção de estabelecer um escore útil para refinar a avaliação de risco pré-operatório em pacientes classificados como Child-Pugh A, que são os pacientes considerados ideais para a ressecção cirúrgica.

Realizamos outra análise de subgrupo, desta vez avaliando apenas pacientes submetidos a hepatectomias menores, para remover o possível viés gerado pela maior ocorrência de complicações nas hepatectomias maiores. Mesmo neste subgrupo o escore PAL continuou eficaz para prever complicações, PHLF e mortalidade, todos de modo significativo.

Desta forma, nosso estudo dá suporte ao escore PAL como uma boa opção para auxiliar a estratificação de risco de complicações, PHLF e mortalidade perioperatórias.

A taxa de complicações e de mortalidade perioperatória observada nesta coorte é concordante com outras coortes ocidentais já publicadas<sup>(84, 87, 101-103)</sup>. Em estudo retrospectivo recente, Andreou et al<sup>(101)</sup> apontaram morbidade de 52% e mortalidade de 6% em 90 dias em uma casuística com 79% de pacientes com hepatopatia crônica, similar à nossa casuística, porém com apenas 16% de hepatectomias maiores, pouco mais que a metade do que na nossa série. Estes autores também observaram maior taxa de complicações nas hepatectomias abertas, apesar dos grupos de cirurgia aberta e laparoscópica terem características semelhantes neste estudo. Em nosso estudo, observou-se maior taxa de complicações nas hepatectomias abertas, o

que está de acordo com estudos recentes da literatura <sup>(101, 104)</sup>, entretanto, em nossa casuística – que não foi desenhada para estudar especificamente a diferença entre cirurgia aberta e laparoscópica – essa diferença também pode ser explicada por possível seleção pré-operatória de casos mais complexos e tumores maiores para a abordagem aberta. Fong et al <sup>(87)</sup>, em casuística com 154 hepatectomias por CHC reportaram taxa de complicações pós-operatórias de 45%, similar à encontrada neste estudo, porém com apenas 4,5% de mortalidade – vale destacar que nesta casuística, apenas 65% dos pacientes submetidos a ressecção eram cirróticos. Capussotti et al <sup>(84)</sup>, reportaram casuística europeia de 216 pacientes submetidos a hepatectomias por CHC, sendo 21,3% hepatectomias maiores (significativamente menor do que em nosso estudo), com taxa de complicações pós-operatórias de 38,4%, próxima do que observamos em nossa coorte. Em sua casuística, as complicações foram associadas a Child-Pugh B ou C, transfusão, número de nódulos e tempo de clampeamento do pedículo hepático. Reportaram também mortalidade hospitalar de 8,3%, associada a Child-Pugh B ou C. Grazi et al <sup>(103)</sup> reportaram taxa de complicações de 44% em casuística de 264 hepatectomias por CHC, sendo apenas 7,2% hepatectomias maiores, com 4,9% de mortalidade. Observa-se, portanto, que as taxas de complicações e de mortalidade de nosso estudo estão dentro do esperado pela literatura, considerando a alta proporção de pacientes cirróticos e de hepatectomias maiores em nosso estudo.

Dentre as complicações pós hepatectomia, a PHLF é uma das mais temidas, pois é responsável por aproximadamente metade dos casos de morte

intra-hospitalar pós hepatectomia em algumas séries <sup>(105)</sup>. De fato, em nossa casuística foi observada correlação ente PHLF e risco 5,6 vezes maior de mortalidade perioperatória. A PHLF é definida como aumento na razão normalizada internacional do tempo de protrombina (INR) e hiperbilirrubinemia concomitante a partir do 5º dia de pós-operatório, de acordo com o Grupo Internacional de Estudo de Cirurgia do Fígado (ISGLS) <sup>(75)</sup>, que também a classifica em 3 graus, baseando-se na intervenção necessária a seu tratamento: PHLF grau A, quando não há nenhuma alteração no tratamento do paciente; PHLF grau B, quando há alteração no tratamento do paciente com necessidade de medidas não invasivas; e PHLF grau C, quando há necessidade de medidas invasivas para tratamento do paciente. A incidência reportada de PHLF na literatura é bastante variável, acometendo de 0,7 a 32% dos pacientes, a depender do grau de PHLF considerado na avaliação (alguns trabalhos consideram apenas os graus B e C), da extensão da ressecção hepática, da função hepática pré-operatória, e do manejo perioperatório do paciente <sup>(75, 106, 107)</sup>. Shindoh et al demonstraram que o manejo perioperatório é fundamental, e para pacientes cujo remanescente hepático futuro se encontrava abaixo de 20% em pacientes com fígado normal, ou abaixo de 30% em pacientes com o fígado cirrótico, a taxa de crescimento do remanescente hepático futuro de 2% ou mais por semana após a embolização portal foi capaz de reduzir a taxa de PHLF de 21,6% para 0% em sua casuística, bem como mortalidade perioperatória de 8,1% para 0% <sup>(36)</sup>. Apesar do número elevado de pacientes cirróticos e de hepatectomias maiores realizadas em nossa



casuística, a incidência de PHLF em nossos pacientes se manteve dentro do reportado na literatura.

A ocorrência de PHLF tem sido associada a maior perfil de comorbidades e a evidências pré-operatórias de baixa reserva funcional hepática <sup>(108)</sup>, algo também evidenciado em nossa casuística, na qual a ocorrência de PHLF foi associada aos escores de avaliação de função hepática e risco de complicações (PAL e ALBI). Merece destaque, em nossa casuística, o fato de que não se observou correlação entre PHLF e extensão da ressecção hepática. Isso se deve ao adequado manejo pré-operatório, com discussão multidisciplinar de todos os casos com indicação cirúrgica, e programação do procedimento a ser realizado de forma individualizada, evitando ressecções maiores em pacientes com maior risco de PHLF e considerando sempre a possibilidade de preservação de parênquima, especialmente em lesões de até 2 cm. Outros estudos também apontam que a presença de hipertensão portal <sup>(109)</sup> e de volumes residuais hepáticos menores que 20% a 25% se correlacionam com PHLF <sup>(110, 111)</sup>.

Tendo em vista a gravidade da PHLF no pós-operatório de hepatectomias por CHC, muitos autores buscaram criar ferramentas para predizer com maior assertividade seu risco. A correlação entre ALBI e PHLF, já comentada anteriormente, foi corroborada por vários autores <sup>(29, 90, 95, 96, 112)</sup>. Wang et al <sup>(113)</sup> desenvolveram um nomograma para predizer o risco de PHLF com base nas 5 variáveis que tiveram correlação independente com PHLF em seu estudo: hipertensão portal, extensão da ressecção hepática, nível de aspartato-aminotransferase sérica, bilirrubina total sérica e contagem de

plaquetas. Reportaram, ainda, melhor desempenho em prever PHLF do que o escore ALBI. Alaimo et al <sup>(112)</sup> utilizaram o CCI, o “*tumor burden score*” e o ALBI para desenvolver um novo escore que teve melhor desempenho do que a classificação de Child-Pugh ou o método de BCLC para prever PHLF. Takahashi et al <sup>(29)</sup> utilizaram uma combinação do escore ALBI com a estimativa do remanescente hepático futuro para sistematizar a indicação de hepatectomia, e descrevem que este método foi melhor que o método de Makuuchi <sup>(69)</sup> para prever PHLF, permitindo expandir a indicação cirúrgica em 5,8%. Em seu estudo, Shindoh et al <sup>(65)</sup> não compararam o escore PAL com o ALBI em relação à PHLF, apenas demonstraram que o PAL tem melhor poder de prever o risco de ascite intratável pós-hepatectomia, o que pode ser interpretado como um dado indireto de PHLF, embora não se enquadre na definição do *International Study Group of Liver Surgery* (ISGLS). Em nosso estudo, demonstramos que tanto o ALBI quanto o PAL escore têm correlação com a ocorrência de PHLF, e que, na análise da curva ROC, o PAL escore tem maior ASC que o ALBI, embora sem diferença significativa quando comparado pelo método de DeLong <sup>(76)</sup>.

Na análise univariada desta coorte, houve correlação da AFP, invasão vascular microscópica e baixo grau de diferenciação tumoral com sobrevida livre de doença, e da presença de hepatopatia crônica e invasão vascular microscópica com sobrevida global. O escore PAL não foi associado na análise univariada à sobrevida global ou à livre de doença. Já na análise multivariada, o escore PAL foi identificado como um preditor independente para sobrevida global. O impacto do escore PAL na sobrevida global provavelmente se deve à

relação do escore com a função hepática; já a ausência de correlação entre este escore e a sobrevida livre de doença provavelmente se relaciona ao pequeno tamanho amostral, ou devido ao fato de que a recidiva é mais relacionada à biologia tumoral e seus fatores oncológicos do que à função hepática propriamente dita.

A SG em 1 ano apresentada neste estudo (82%) é comparável com as sobrevidas dos estudos europeus (66,2% – 94,5%) e norte-americanos (80,0% – 92,7%) reportadas em meta-análise recente que envolveu 110 estudos, com mais de 82 mil pacientes <sup>(114)</sup>, porém está abaixo da reportada nos estudos asiáticos (87,0% – 90,5%). Com relação à SG em 5 anos, a reportada em nosso estudo (49,8%) também foi comparável com as reportadas em estudos europeus (45,8% - 51,1%), norte-americanos (44,4% - 51,6%) e sul-americanos (39,8% - 59,1%), porém abaixo das casuísticas asiáticas (53,1% - 60,8%) <sup>(114)</sup>.

Por outro lado, no que diz respeito à SLD, nossa casuística apresentou melhor sobrevida em 1 (74,6%), 3 (50,9%) e 5 anos (44,9%) do que a média de todas as regiões estudadas em grande meta-análise conduzida por Reveron-Thornton et al <sup>(114)</sup>, mantendo-se superior mesmo quando a SLD em 5 anos foi comparada à reportada nos países asiáticos (32,1% – 38,2%).

É importante ressaltar que a grande diferença observada entre a SG e a SLD aponta para o fato de que há uma parcela significativa dos pacientes que recidivam e permanecem assintomáticos e elegíveis a tratamentos adicionais ou de resgate. Daí a importância de manter esses pacientes sob vigilância ativa, realizando acompanhamento regular com exames de imagem e alfa-feto

proteína, para que a recidiva possa ser diagnosticada e tratada a tempo. Em nosso ambulatório, o seguimento é realizado de forma trimestral no primeiro ano e semestral nos anos seguintes à cirurgia.

Outro ponto a ser destacado na análise das sobrevidas é a melhor SG nos estudos asiáticos, o que provavelmente tem relação com as diferenças clínico-epidemiológicas observadas entre ocidente e oriente com relação ao hepatocarcinoma <sup>(18)</sup>. A maior prevalência de infecção pelo VHB como etiologia do CHC na Ásia, associada ao fato de que o tratamento antiviral adequado e bem tolerado já está disponível neste continente há mais de uma década e tem sido usado desde o pré-operatório pode explicar o melhor prognóstico observado <sup>(114–116)</sup>. Já foi demonstrado que o adequado tratamento antiviral pré-operatório para o vírus B reduz invasão microvascular, um fator de risco importante para recidiva <sup>(117)</sup>. Por outro lado, na América do Sul e Europa há uma maior proporção de pacientes com VHC (34% e 45%, respectivamente) do que na Ásia (16%) <sup>(114)</sup>, e as terapias de ação antiviral direta sem interferon só se tornaram disponíveis nestes países a partir de 2015 – antes disso, o tratamento era realizado com medicações a base de interferon, com baixa taxa de resposta viral sustentada e alta incidência de efeitos colaterais <sup>(118)</sup>. Esta diferença clínico-epidemiológica pode explicar as diferentes taxas de SG e SLD entre ocidente e oriente <sup>(114)</sup>.

Múltiplos fatores prognósticos já foram elencados no CHC, com destaque para tamanho e número dos nódulos (base do critério de Milão), presença de nódulos satélites, invasão microvascular, grau de diferenciação tumoral e alfa-feto proteína <sup>(53, 54)</sup>. Em nossa casuística, os determinantes do

critério de Milão não tiveram correlação com sobrevida, o que já foi reportado também em trabalho retrospectivo asiático que avaliou ressecção de CHC em 454 pacientes com função hepática preservada <sup>(119)</sup>; neste trabalho, a presença de invasão microvascular teve importante correlação com SG e SLD, à semelhança de nossa casuística, e seus autores recomendam considerar terapias adjuvantes na presença deste dado de pior prognóstico. Em outra série, ocidental, com 313 pacientes submetidos a ressecção hepática por CHC, <sup>(120)</sup> o diâmetro tumoral não foi preditor adequado de SG ou SLD, mas sim a transfusão intra-operatória, presença de cirrose, tumor pouco diferenciado, lesões satélites, alfa-feto proteína acima de 200 ng/mL, e presença de invasão microvascular, vários destes em concordância com nossa análise. Por outro lado, há vários trabalhos que citam o diâmetro do tumor como fator prognóstico importante, especialmente para recidiva tumoral <sup>(121–123)</sup>. Em estudo retrospectivo recente que avaliou apenas pacientes submetidos a ressecção por CHC acima de 5 ou 10 cm, os principais fatores de mau prognóstico foram presença de nódulos satélites, alfa-feto proteína elevada, e invasão microvascular, achados bastante semelhantes ao de nossa casuística <sup>(124)</sup>.

Invasão microvascular estava presente em 12,4% a 46,5% dos pacientes em meta-análise recente que envolveu 14 estudos <sup>(125)</sup>, enquanto que em nossa casuística foi observada em 56% dos casos. Este dado patológico foi correlacionado com pior SG e SLD em nosso estudo, em concordância com vários autores da literatura <sup>(119–121, 123)</sup>, seja em pacientes submetidos a ressecção ou a transplante <sup>(126)</sup>. Tumores pouco diferenciados em nosso estudo foram associados a maior risco de recidiva tumoral, também

em concordância com meta-análise recente que envolveu mais de 800 pacientes submetidos a ressecção hepática por CHC <sup>(127)</sup>.

As principais limitações deste estudo incluem seu desenho retrospectivo e o tamanho amostral relativamente pequeno. Entretanto, é importante enfatizar que este é o primeiro estudo a empregar o escore PAL na população ocidental com CHC submetida a ressecção hepática. Estudos ocidentais maiores e multicêntricos são necessários para confirmar nossos dados.

Sendo assim, o escore PAL adiciona informação para auxiliar a equipe multidisciplinar <sup>(30)</sup> na decisão quanto à melhor estratégia terapêutica para o tratamento individualizado de pacientes com CHC, devendo ser incorporado na rotina dos serviços de cirurgia hepática, em conjunto com outros dados, tais como o perfil de comorbidades do paciente, a extensão da ressecção, a via de acesso, e o volume do remanescente hepático, para que se considere o risco de complicações, PHLF e mortalidade, e que assim se decida a extensão da hepatectomia e a necessidade de cuidados adicionais no pós-operatório. Para pacientes com escore PAL elevado, talvez deva ser recomendável considerar ressecções não regradas e menores, de preferência pela abordagem laparoscópica, e manter o paciente sob observação em terapia intensiva por tempo mais prolongado que o habitual, sendo mais criterioso na vigilância infecciosa e de disfunção hepática, aumentando a probabilidade de intervenções precoces.

## **7 CONCLUSÕES**

---

## 7 CONCLUSÕES

O escore PAL é uma ferramenta simples capaz de prever complicações pós-operatórias, insuficiência hepática pós-operatória e mortalidade perioperatória em pacientes com CHC submetidos à ressecção hepática. Além disso, o escore PAL também se mostrou associado à sobrevida global de forma independente.

Quando comparado aos demais escores frequentemente utilizados, mostrou-se tão eficaz quanto o MELD e o ALBI para prever complicações perioperatórias. Assim como o ALBI, foi capaz de prever a ocorrência de PHLF. Dentre os escores estudados, foi o único capaz de prever mortalidade perioperatória.



## **8 REFERÊNCIAS**

---

## 8 REFERÊNCIAS

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2015;65(2):87-108.
2. Torre LA, Siegel RL, Ward EM, Jemal A. Global cancer incidence and mortality rates and trends --An update. *Cancer Epidemiol Biomark Prev.* 2016;25(1):16-27.
3. Bralet MP, Régimbeau JM, Pineau P, Dubois S, Loas G, Degos F, Valla D, Belghiti J, Degott C, Terris B. Hepatocellular carcinoma occurring in nonfibrotic liver: epidemiologic and histopathologic analysis of 80 French cases. *Hepatology.* 2000;32(2):200-4.
4. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71(3):209-49.
5. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Rio de Janeiro: INCA, 2019 Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>
6. Brasil. Ministério da Saúde. DATASUS Tecnologia da Informação a Serviço do SUS - SIM. Sistema de Informação sobre Mortalidade. TabNet Win32 3.0: Mortalidade - Brasil [Internet]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/cnv/obt10uf.def>

7. Global Burden of Disease Liver Cancer Collaboration; Akinyemiju T, Abera S, Ahmed M, Alam N, Alemayohu MA, Allen C, Al-Raddadi R, Alvis-Guzman N, Amoako Y, Artaman A, Ayele TA, Barac A, Bensenor I, Berhane A, Bhutta Z, Castillo-Rivas J, Chitheer A, Choi JY, Cowie B, Dandona L, Dandona R, Dey S, Dicker D, Phuc H, Ekwueme DU, Zaki MS, Fischer F, Fürst T, Hancock J, Hay SI, Hotez P, Jee SH, Kasaeian A, Khader Y, Khang YH, Kumar A, Kutz M, Larson H, Lopez A, Lunevicius R, Malekzadeh R, McAlinden C, Meier T, Mendoza W, Mokdad A, Moradi-Lakeh M, Nagel G, Nguyen Q, Nguyen G, Ogbo F, Patton G, Pereira DM, Pourmalek F, Qorbani M, Radfar A, Roshandel G, Salomon JA, Sanabria J, Sartorius B, Satpathy M, Sawhney M, Sepanlou S, Shackelford K, Shore H, Sun J, Mengistu DT, Topór-Mądry R, Tran B, Ukwaja KN, Vlassov V, Vollset SE, Vos T, Wakayo T, Weiderpass E, Werdecker A, Yonemoto N, Younis M, Yu C, Zaidi Z, Zhu L, Murray CJL, Naghavi M, Fitzmaurice C. The burden of primary liver cancer and underlying etiologies from 1990 to 2015 at the global, regional, and national level: Results from the Global Burden of Disease Study 2015. *JAMA Oncol.* 2017;3(12):1683.
8. Ioannou GN, Splan MF, Weiss NS, McDonald GB, Beretta L, Lee SP. Incidence and predictors of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5(8):938-45, 945.e1-4.
9. Röcken C, Carl-McGrath S. Pathology and pathogenesis of hepatocellular carcinoma. *Dig Dis.* 2001;19(4):269-78.
10. Di Bisceglie AM. Natural history of hepatitis C: its impact on clinical management. *Hepatology.* 2000;31(4):1014-8.
11. Sangiovanni A, Prati GM, Fasani P, Ronchi G, Romeo R, Manini M, Del Ninno E, Morabito A, Colombo M. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: A 17-year cohort study of 214 patients. *Hepatology.* 2006;43(6):1303-10.

12. Chagas AL, Kikuchi LOO, Oliveira CPMS, Vezozzo DCP, Mello ES, Oliveira AC, Cella LC, Herman P, Bachella T, Caldwell SH, Alves VA, Carrilho FJ. Does hepatocellular carcinoma in non-alcoholic steatohepatitis exist in cirrhotic and non-cirrhotic patients? *Braz J Med Biol Res.* 2009;42(10):958-62.
13. Tilg H, Moschen AR. Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis. *Hepatology.* 2010;52(5):1836-46.
14. Takaki A, Kawai D, Yamamoto K. Multiple hits, including oxidative stress, as pathogenesis and treatment target in non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *Int J Mol Sci.* 2013;14(10):20704-28.
15. El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2012;142(6):1264-73.e1.
16. Singal AG, Pillai A, Tiro J. Early detection, curative treatment, and survival rates for hepatocellular carcinoma surveillance in patients with cirrhosis: a meta-analysis. *PLoS Med.* 2014;11(4):e1001624.
17. Debes JD, Chan AJ, Balderramo D, Kikuchi L, Gonzalez Ballerga E, Prieto JE, Tapias M, Idrovo V, Davalos MB, Cairo F, Barreyro FJ, Paredes S, Hernandez N, Avendaño K, Diaz Ferrer J, Yang JD, Carrera E, Garcia JA, Mattos AZ, Hirsch BS, Gonçalves PT, Carrilho FJ, Roberts LR. Hepatocellular carcinoma in South America: Evaluation of risk factors, demographics and therapy. *Liver Int.* 2018;38(1):136-43.
18. Paranaguá-Vezozzo DC, Ono SK, Alvarado-Mora MV, Farias AQ, Cunha-Silva M, França JID, Alves VA, Sherman M, Carrilho FJ. Epidemiology of HCC in Brazil: incidence and risk factors in a ten-year cohort. *Ann Hepatol.* 2014;13(4):386-93.

19. Lopes F de LM, Coelho FF, Kruger JAP, Fonseca GM, Araujo RLC de, Jeismann VB, Herman P. Influence of hepatocellular carcinoma etiology in the survival after resection. *Arq Bras Cir Dig.* 2016;29(2):105-8.
20. Kudo M, Okanoue T; Japan Society of Hepatology. Management of hepatocellular carcinoma in Japan: consensus-based clinical practice manual proposed by the Japan Society of Hepatology. *Oncology.* 2007;72 Suppl 1:2-15.
21. European Association For The Study Of The Liver; European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2012;56(4):908-43.
22. Villanueva A. Hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2019;380(15):1450-62.
23. Roberts LR, Sirlin CB, Zaiem F, Almasri J, Prokop LJ, Heimbach JK, Murad MH, Mohammed K. Imaging for the diagnosis of hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology.* 2018;67(1):401-21.
24. Henderson J, Sherman M, Tavill A, Abecassis M, Chejfec G, Gramlich T. AHPBA/AJCC consensus conference on staging of hepatocellular carcinoma: consensus statement. *HPB (Oxford).* 2003;5(4):243-50.
25. Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis.* 1999;19(3):329-38.
26. Reig M, Forner A, Rimola J, Ferrer-Fàbrega J, Burrel M, Garcia-Criado Á, Kelley RK, Galle PR, Mazzaferro V, Salem R, Sangro B, Singal AG, Vogel A, Fuster J, Ayuso C, Bruix J. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J Hepatol.* 2022;76(3):681-93.

27. Barros AZ de A, Fonseca GM, Kruger JAP, Coelho FF, Herman P. Liver resection for hepatocellular carcinoma beyond the BCLC: are multinodular disease, portal hypertension, and portal system invasion real contraindications? *J Gastrointest Oncol.* 2022;13(6):3123-34.
28. Kokudo N, Takemura N, Hasegawa K, Takayama T, Kubo S, Shimada M, Nagano H, Hatano E, Izumi N, Kaneko S, Kudo M, Iijima H, Genda T, Tateishi R, Torimura T, Igaki H, Kobayashi S, Sakurai H, Murakami T, Watadani T, Matsuyama Y. Clinical practice guidelines for hepatocellular carcinoma: The Japan Society of Hepatology 2017 (4th JSH-HCC guidelines) 2019 update. *Hepatol Res.* 2019;49(10):1109-13.
29. Takahashi K, Goshō M, Kim J, Shimomura O, Miyazaki Y, Furuya K, Akashi Y, Enomoto T, Hashimoto S, Oda T. Prediction of posthepatectomy liver failure with a combination of albumin-bilirubin score and liver resection percentage. *J Am Coll Surg.* 2022;234(2):155-65.
30. Herman P, Fonseca GM, Coelho FF, Kruger JAP, Makdissi FF, Jeismann VB, Carrilho FJ, D'Albuquerque LAC, Nahas SC. Two decades of liver resection with a multidisciplinary approach in a single institution: What has changed? Analysis of 1409 cases. *Clinics (Sao Paulo).* 2022;77:100088.
31. Cucchetti A, Djulbegovic B, Tsalatsanis A, Vitale A, Hozo I, Piscaglia F, Cescon M, Ercolani G, Tuci F, Cillo U, Pinna AD. When to perform hepatic resection for intermediate-stage hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2015;61(3):905-14.
32. Cescon M, Cucchetti A, Grazi GL, Ferrero A, Viganò L, Ercolani G, Zanello M, Ravaioli M, Capussotti L, Pinna AD. Indication of the extent of hepatectomy for hepatocellular carcinoma on cirrhosis by a simple algorithm based on preoperative variables. *Arch Surg.* 2009;144(1):57-63; discussion 63.

33. Herman P, Lopes F de LM, Kruger JAP, 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.
34. Kaibori M, Matsui K, Shimada M, Kubo S, Hasegawa K. Update on perioperative management of patients undergoing surgery for liver cancer. *Ann Gastroenterol Surg.* 2021;6(3):344-54.
35. Tustumi F, Ernani L, Coelho FF, Bernardo WM, Junior SS, Kruger JAP, Fonseca GM, Jeismann VB, Cecconello I, Herman P. Preoperative strategies to improve resectability for hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *HPB (Oxford).* 2018;20(12):1109-18.
36. Shindoh J, Truty MJ, Aloia TA, Curley SA, Zimmitti G, Huang SY, Mahvash A, Gupta S, Wallace MJ, Vauthey JN. Kinetic growth rate after portal vein embolization predicts posthepatectomy outcomes: toward zero liver-related mortality in patients with colorectal liver metastases and small future liver remnant. *J Am Coll Surg.* 2013;216(2):201-9.
37. Cucchetti A, Cescon M, Ercolani G, Bigonzi E, Torzilli G, Pinna AD. A comprehensive meta-regression analysis on outcome of anatomic resection versus nonanatomic resection for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2012;19(12):3697-705.
38. Zhou Y, Xu D, Wu L, Li B. Meta-analysis of anatomic resection versus nonanatomic resection for hepatocellular carcinoma. *Langenbecks Arch Surg.* 2011;396(7):1109-17.
39. Chen J, Huang K, Wu J, Zhu H, Shi Y, Wang Y, Zhao G. Survival after anatomic resection versus nonanatomic resection for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Dig Dis Sci.* 2011;56(6):1626-33.

40. Shi M, Guo RP, Lin XJ, Zhang YQ, Chen MS, Zhang CQ, Lau WY, Li IQ. Partial hepatectomy with wide versus narrow resection margin for solitary hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial. *Ann Surg.* 2007;245(1):36-43.
41. Ishizawa T, Hasegawa K, Aoki T, Takahashi M, Inoue Y, Sano K, Imamura H, Sugawara Y, Kokudo N, Makuuchi M. Neither multiple tumors nor portal hypertension are surgical contraindications for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2008;134(7):1908-16.
42. Belghiti J, Carr BI, Greig PD, Lencioni R, Poon RT. Treatment before liver transplantation for HCC. *Ann Surg Oncol.* 2008;15(4):993-1000.
43. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet.* 2003;362(9399):1907-17.
44. Yao FY, Bass NM, Nikolai B, Davern TJ, Kerlan R, Wu V, Ascher NL, Roberts JP. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: analysis of survival according to the intention-to-treat principle and dropout from the waiting list. *Liver Transplant.* 2002;8(10):873-83.
45. Brasil. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria no 2.600 de 21 de outubro de 2009. Aprova o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes. Brasília, 2009.
46. Cescon M, Cucchetti A, Ravaioli M, Pinna AD. Hepatocellular carcinoma locoregional therapies for patients in the waiting list. Impact on transplantability and recurrence rate. *J Hepatol.* 2013;58(3):609-18.
47. Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, Sirlin CB, Abecassis MM, Roberts LR, Zhu AX, Murad MH, Marrero JA. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2018;67(1):358-80.



48. Chagas AL, Mattos AA de, Carrilho FJ, Bittencourt PL, Members of the Panel of the 2nd Consensus of the Brazilian Society of Hepatology on the Diagnosis and Management of Hepatocellular Carcinoma; Vezozzo DCP, Horvat N, Rocha MS, Alves VAF, Coral GP, Alvares-DA-Silva MR, Barros FMDR, Menezes MR, Monsignore LM, Coelho FF, Silva RFD, Silva RCMA, Boin IFSF, D Albuquerque LAC, Garcia JHP, Felga GEG, Moreira AM, Braghiroli MIFM, Hoff PMG, Mello VB, Dottori MF, Branco TP, Schiavon LL, Costa TFA. Brazilian Society of Hepatology Updated Recommendations for Diagnosis and Treatment of Hepatocellular Carcinoma. *Arq Gastroenterol*. 2020;57(suppl 1):1–20.
49. Chagas AL, Fonseca LG da, Coelho FF, Saud LR da C, Abdala E, Andraus W, Fiore L, Moreira AM, Menezes MR, Carnevale FC, Tani CM, Alencar RSSM, D'Albuquerque LAC, Herman P, Carrilho FJ. Management of hepatocellular carcinoma during the COVID-19 pandemic - São Paulo Clínicas Liver Cancer Group Multidisciplinary Consensus Statement. *Clinics (Sao Paulo)*. 2020;75:e2192.
50. Kudo M, Finn RS, Qin S, Han KH, Ikeda K, Piscaglia F, Baron A, Park JW, Han G, Jassem J, Blanc JF, Vogel A, Komov D, Evans TRJ, Lopez C, Dutcus C, Guo M, Saito K, Kraljevic S, Tamai T, Ren M, Cheng AL. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2018;391(10126):1163-73.
51. Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, Kudo M, Breder V, Merle P, Kaseb AO, Li D, Verret W, Xu DZ, Hernandez S, Liu J, Huang C, Mulla S, Wang Y, Lim HY, Zhu AX, Cheng AL; IMbrave150 Investigators. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2020;382(20):1894-905.

52. Jain A, Chitturi S, Peters G, Yip D. Atezolizumab and bevacizumab as first line therapy in advanced hepatocellular carcinoma: Practical considerations in routine clinical practice. *World J Hepatol.* 2021;13(9):1132-42.
53. Yang SL, Liu LP, Yang S, Liu L, Ren JW, Fang X, Chen GG, Lai PB. Preoperative serum  $\alpha$ -fetoprotein and prognosis after hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg.* 2016;103(6):716-24.
54. Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet.* 2012;379(9822):1245-55.
55. Huang J, Xu L, Luo Y, He F, Zhang Y, Chen M. The inflammation-based scores to predict prognosis of patients with hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *Med Oncol.* 2014;31(4):883.
56. Sakka SG. Assessing liver function. *Curr Opin Crit Care.* 2007;13(2):207-14.
57. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg.* 1973;60(8):646-9.
58. Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg.* 1964;1:1-85.
59. De Gasperi A, Mazza E, Prosperi M. Indocyanine green kinetics to assess liver function: Ready for a clinical dynamic assessment in major liver surgery? *World J Hepatol.* 2016;8(7):355-67.
60. Johnson PJ, Berhane S, Kagebayashi C, Satomura S, Teng M, Reeves HL, O'Beirne J, Fox R, Skowronska A, Palmer D, Yeo W, Mo F, Lai P, Iñarrairaegui M, Chan SL, Sangro B, Miksad R, Tada T, Kumada T, Toyoda H.

Assessment of liver function in patients with hepatocellular carcinoma: a new evidence-based approach—The ALBI Grade. *J Clin Oncol*. 2015;33(6):550-8.

61. Kokudo T, Hasegawa K, Amikura K, Uldry E, Shirata C, Yamaguchi T, Arita J, Kaneko J, Akamatsu N, Sakamoto Y, Takahashi A, Sakamoto H, Makuuchi M, Matsuyama Y, Demartines N, Malagó M, Kokudo N, Halkic N. Assessment of preoperative liver function in patients with hepatocellular carcinoma – The Albumin-Indocyanine Green Evaluation (ALICE) Grade. *PLoS One*. 2016;11(7):e0159530.

62. Farges O, Malassagne B, Flejou JF, Balzan S, Sauvanet A, Belghiti J. Risk of major liver resection in patients with underlying chronic liver disease: a reappraisal. *Ann Surg*. 1999;229(2):210-5.

63. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, Kremers W, Lake J, Howard T, Merion RM, Wolfe RA, Krom R; United Network for Organ Sharing Liver Disease Severity Score Committee. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology*. 2003;124(1):91-6.

64. Teh SH, Christein J, Donohue J, Que F, Kendrick M, Farnell M, Cha S, Kamath P, Kim R, Nagorney DM. Hepatic resection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: Model of End-Stage Liver Disease (MELD) score predicts perioperative mortality. *J Gastrointest Surg*. 2005;9(9):1207-15; discussion 1215.

65. Shindoh J, Kawamura Y, Kobayashi Y, Kiya Y, Sugawara T, Akuta N, Kobayashi M, Suzuki Y, Ikeda K, Hashimoto M. Platelet-albumin score as a sensitive measure for surgical risk prediction and survival outcomes of patients with hepatocellular carcinoma. *J Gastrointest Surg*. 2019;23(1):76-83.

66. Kragelund SH, Kjærsgaard M, Jensen-Fangel S, Leth RA, Ank N. Research Electronic Data Capture (REDCap®) used as an audit tool with a built-in database. *J Biomed Inform.* 2018;81:112-8.
67. Truty MJ, Vauthey JN. Surgical resection of high-risk hepatocellular carcinoma: patient selection, preoperative considerations, and operative technique. *Ann Surg Oncol.* 2010;17(5):1219-25.
68. Herman P, Perini M, Coelho F, Krüger J, Lupinacci R, Fonseca G, Lopes Fde L, Cecconello I. Laparoscopic resection of hepatocellular carcinoma: when, why, and how? a single-center experience. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2014;24(4):223-8.
69. Makuuchi M, Kosuge T, Takayama T, Yamazaki S, Kakazu T, Miyagawa S, Kawasaki S. Surgery for small liver cancers. *Semin Surg Oncol.* 1993;9(4):298-304.
70. Mitchell DG, Bruix J, Sherman M, Sirlin CB. LI-RADS (Liver Imaging Reporting and Data System): summary, discussion, and consensus of the LI-RADS Management Working Group and future directions. *Hepatology.* 2015;61(3):1056-65.
71. Mayhew D, Mendonca V, Murthy BVS. A review of ASA physical status - historical perspectives and modern developments. *Anaesthesia.* 2019;74(3):373-9.
72. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373-83.
73. Strasberg SM. Nomenclature of hepatic anatomy and resections: a review of the Brisbane 2000 system. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2005;12(5):351-5.

74. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*. 2004;240(2):205-13.
75. Rahbari NN, Garden OJ, Padbury R, Brooke-Smith M, Crawford M, Adam R, Koch M, Makuuchi M, Dematteo RP, Christophi C, Banting S, Usatoff V, Nagino M, Maddern G, Hugh TJ, Vauthey JN, Greig P, Rees M, Yokoyama Y, Fan ST, Nimura Y, Figueras J, Capussotti L, Büchler MW, Weitz J. Posthepatectomy liver failure: A definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS). *Surgery*. 2011;149(5):713-24.
76. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics*. 1988;44(3):837-45.
77. Zhang R, Guo H, Xu J, Li B, Liu YJ, Cheng C, Zhou C, Zhao Y, Liu Y. Activated platelets inhibit hepatocellular carcinoma cell differentiation and promote tumor progression via platelet-tumor cell binding. *Oncotarget*. 2016;7(37):60609-22.
78. Carr BI, Cavallini A, D'Alessandro R, Refolo MG, Lippolis C, Mazzocca A, Messa C. Platelet extracts induce growth, migration and invasion in human hepatocellular carcinoma in vitro. *BMC Cancer*. 2014;14(1):43.
79. Peck-Radosavljevic M. Hypersplenism. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2001;13(4):317-23.
80. Rios R, Sangro B, Herrero I, Quiroga J, Prieto J. The role of thrombopoietin in the thrombocytopenia of patients with liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(6):1311-6.
81. Bernardi M, Maggioli C, Zaccherini G. Human albumin in the management of complications of liver cirrhosis. *Crit Care*. 2012;16(2):211.

82. Lu SN, Wang JH, Liu SL, Hung CH, Chen CH, Tung HD, Chen TM, Huang WS, Lee CM, Chen CC, Changchien CS. Thrombocytopenia as a surrogate for cirrhosis and a marker for the identification of patients at high-risk for hepatocellular carcinoma. *Cancer*. 2006;107(9):2212-22.
83. Johnson PJ, Williams R. Cirrhosis and the aetiology of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 1987;4(1):140-7.
84. Capussotti L, Muratore A, Amisano M, Polastri R, Bouzari H, Massucco P. Liver resection for hepatocellular carcinoma on cirrhosis: analysis of mortality, morbidity and survival—a European single center experience. *Eur J Surg Oncol*. 2005;31(9):986-93.
85. Na SK, Yim SY, Suh SJ, Jung YK, Kim JH, Seo YS, Yim HJ, Yeon JE, Byun KS, Um SH. ALBI versus Child-Pugh grading systems for liver function in patients with hepatocellular carcinoma. *J Surg Oncol*. 2018;117(5):912-21.
86. Meira Júnior J, Fonseca G, Carvalho Neto F, Jeissman V, Kruger K, Silva J, Coelho FF, Herman P. 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.
87. Fong Y, Sun RL, Jarnagin W, Blumgart LH. An analysis of 412 cases of hepatocellular carcinoma at a Western center. *Ann Surg*. 1999;229(6):790-9; discussion 799-800.
88. Cholongitas E, Marelli L, Shusang V, Senzolo M, Rolles K, Patch D, Burroughs AK. A systematic review of the performance of the model for end-stage liver disease (MELD) in the setting of liver transplantation. *Liver Transplant*. 2006;12(7):1049-61.

89. Mahmud N, Panchal S, Turrentine FE, Kaplan DE, Zaydfudim VM. Performance of risk prediction models for post-operative mortality in patients undergoing liver resection. *Am J Surg*. 2023;225(1):198-205.
90. Wong WG, Perez Holguin RA, Tarren AY, Shen C, Vining C, Peng JS, Dixon ME. Albumin-bilirubin score is superior to platelet-albumin-bilirubin score and model for end-state liver disease sodium for predicting posthepatectomy liver failure. *J Surg Oncol*. 2022;126(4):667-79.
91. Okochi O, Kaneko T, Sugimoto H, Inoue S, Takeda S, Nakao A. ICG pulse spectrophotometry for perioperative liver function in hepatectomy. *J Surg Res*. 2002;103(1):109-13.
92. Imamura H, Seyama Y, Kokudo N, Maema A, Sugawara Y, Sano K, Takayama T, Makuuchi M. One thousand fifty-six hepatectomies without mortality in 8 years. *Arch Surg*. 2003;138(11):1198-206; discussion 1206.
93. Granieri S, Bracchetti G, Kersik A, Frassini S, Germini A, Bonomi A, Lomaglio L, Gjoni E, Frontali A, Bruno F, Paleino S, Cotsoglou C. Preoperative indocyanine green (ICG) clearance test: Can we really trust it to predict post hepatectomy liver failure? A systematic review of the literature and meta-analysis of diagnostic test accuracy. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2022;40:103170.
94. Hiraoka A, Kumada T, Kudo M, Hirooka M, Tsuji K, Itobayashi E, Kariyama K, Ishikawa T, Tajiri K, Ochi H, Tada T, Toyoda H, Nouse K, Joko K, Kawasaki H, Hiasa Y, Michitaka K; Real-Life Practice Experts for HCC (RELPEC) Study Group and HCC 48 Group (hepatocellular carcinoma experts from 48 clinics). Albumin-bilirubin (ALBI) grade as part of the evidence-based clinical practice guideline for HCC of the Japan Society of Hepatology: A comparison with the liver damage and Child-Pugh Classifications. *Liver Cancer*. 2017;6(3):204-15.

95. Marasco G, Alemanni LV, Colecchia A, Festi D, Bazzoli F, Mazzella G, Montagnani M, Azzaroli F. Prognostic value of the albumin-bilirubin grade for the prediction of post-hepatectomy liver failure: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Med*. 2021;10(9):2011.
96. Pang Q, Zhou S, Liu S, Liu H, Lu Z. Prognostic role of preoperative albumin-bilirubin score in posthepatectomy liver failure and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Updates Surg*. 2022;74(3):821-31.
97. Kim JH, Sinn DH, Lee JH, Hyun D, Cho SK, Shin SW, Chang Y, Kim YJ, Yoon JH, Kang W, Gwak GY, Paik YH, Lee JH, Koh KC, Paik SW, Choi MS. Novel albumin–bilirubin grade-based risk prediction model for patients with hepatocellular carcinoma undergoing chemoembolization. *Dig Dis Sci*. 2018;63(4):1062-71.
98. Hiraoka A, Kumada T, Kudo M, Hirooka M, Koizumi Y, Hiasa Y, Tajiri K, Toyoda H, Tada T, Ochi H, Joko K, Shimada N, Deguchi A, Ishikawa T, Imai M, Tsuji K, Michitaka K; Real-life Practice Experts for HCC (RELPEC) Study Group and HCC 48 Group (hepatocellular carcinoma experts from 48 clinics). Hepatic function during repeated TACE procedures and prognosis after introducing sorafenib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: multicenter analysis. *Dig Dis*. 2017;35(6):602-10.
99. Edeline J, Blanc JF, Campillo-Gimenez B, Ma YT, King J, Faluyi O, Mathurin J, Ghazi S, Palmer DH, Meyer T. Prognostic scores for sorafenib-treated hepatocellular carcinoma patients: A new application for the hepatoma arterial embolisation prognostic score. *Eur J Cancer*. 2017;86:135-42.
100. Shindoh J, Makuuchi M, Matsuyama Y, Mise Y, Arita J, Sakamoto Y, Hasegawa K, Kokudo N. Complete removal of the tumor-bearing portal territory decreases local tumor recurrence and improves disease-specific survival of patients with hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2016;64(3):594-600.



101. Andreou A, Struecker B, Raschzok N, Krenzien F, Haber P, Wabitsch S, Waldbaur C, Touet EM, Eichelberg AC, Atanasov G, Biebl M, Bahra M, Öllinger R, Schmelzle M, Pratschke J. Minimal-invasive versus open hepatectomy for hepatocellular carcinoma: Comparison of postoperative outcomes and long-term survivals using propensity score matching analysis. *Surg Oncol*. 2018;27(4):751-8.
102. Maegawa FB, Shehorn L, Aziz H, Kettelle J, Jie T, Riall TS. Association between noninvasive fibrosis markers and postoperative mortality after hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *JAMA Netw Open*. 2019;2(1):e187142.
103. Grazi GL, Ercolani G, Pierangeli F, Del Gaudio M, Cescon M, Cavallari A, Mazziotti A. Improved results of liver resection for hepatocellular carcinoma on cirrhosis give the procedure added value. *Ann Surg*. 2001;234(1):71-8.
104. Han HS, Shehta A, Ahn S, Yoon YS, Cho JY, Choi Y. Laparoscopic versus open liver resection for hepatocellular carcinoma: Case-matched study with propensity score matching. *J Hepatol*. 2015;63(3):643-50.
105. Gilg S, Sandström P, Rizell M, Lindell G, Ardnor B, Strömberg C, Isaksson B. The impact of post-hepatectomy liver failure on mortality: a population-based study. *Scand J Gastroenterol*. 2018;53(10-11):1335-9.
106. van den Broek MAJ, Olde Damink SWM, Dejong CHC, Lang H, Malagó M, Jalan R, Saner FH. Liver failure after partial hepatic resection: definition, pathophysiology, risk factors and treatment. *Liver Int*. 2008;28(6):767-80.
107. Lafaro K, Buettner S, Maqsood H, Wagner D, Bagante F, Spolverato G, Xu L, Kamel I, Pawlik TM. Defining post hepatectomy liver insufficiency: where do we stand? *J Gastrointest Surg*. 2015;19(11):2079-92.

108. Saadat LV, Brajcich BC, Liu Y, Ko C, D'Angelica MI. Defining the risk of liver failure after minor hepatectomy: a NSQIP analysis of 7029 patients. *HPB (Oxford)*. 2021;23(4):551-9.
109. Zheng YW, Wang KP, Zhou JJ, Zhang ZQ, Xiong L, Wen Y, Zou H. Portal hypertension predicts short-term and long-term outcomes after hepatectomy in hepatocellular carcinoma patients. *Scand J Gastroenterol*. 2018;53(12):1562-8.
110. Kim HJ, Kim CY, Park EK, Hur YH, Koh YS, Kim HJ, Cho CK. Volumetric analysis and indocyanine green retention rate at 15 min as predictors of post-hepatectomy liver failure. *HPB (Oxford)*. 2015;17(2):159-67.
111. Kishi Y, Abdalla EK, Chun YS, Zorzi D, Madoff DC, Wallace MJ, Curley SA, Vauthey JN. Three hundred and one consecutive extended right hepatectomies: evaluation of outcome based on systematic liver volumetry. *Ann Surg*. 2009;250(4):540-8.
112. Alaimo L, Endo Y, Lima HA, Moazzam Z, Shaikh CF, Ruzzenente A, Guglielmi A, Ratti F, Aldrighetti L, Marques HP, Cauchy F, Lam V, Poultides GA, Popescu I, Alexandrescu S, Martel G, Hugh T, Endo I, Pawlik TM. A comprehensive preoperative predictive score for post-hepatectomy liver failure after hepatocellular carcinoma resection based on patient comorbidities, tumor burden, and liver function: the CTF score. *J Gastrointest Surg*. 2022;26(12):2486-95.
113. Wang J, Zhang Z, Shang D, Liao Y, Yu P, Li J, Chen S, Liu D, Miao H, Li S, Zhang B, Huang A, Liu H, Zhang Y, Qi X. A novel nomogram for prediction of post-hepatectomy liver failure in patients with resectable hepatocellular carcinoma: a multicenter study. *J Hepatocell Carcinoma*. 2022;9:901-12.
114. Reveron-Thornton RF, Teng MLP, Lee EY, Tran A, Vajanaphanich S, Tan EX, Nerurkar SN, Ng RX, Teh R, Tripathy DP, Ito T, Tanaka T, Miyake N,

Zou B, Wong C, Toyoda H, Esquivel CO, Bonham CA, Nguyen MH, Huang DQ. Global and regional long-term survival following resection for HCC in the recent decade: A meta-analysis of 110 studies. *Hepatol Commun.* 2022;6(7):1813-26.

115. Chen VL, Yeh ML, Le AK, Jun M, Saeed WK, Yang JD, Huang CF, Lee HY, Tsai PC, Lee MH, Giama N, Kim NG, Nguyen PP, Dang H, Ali HA, Zhang N, Huang JF, Dai CY, Chuang WL, Roberts LR, Jun DW, Lim YS, Yu ML, Nguyen MH. Anti-viral therapy is associated with improved survival but is underutilised in patients with hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: real-world east and west experience. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;48(1):44-54.

116. Huang G, Li PP, Lau WY, Pan ZY, Zhao LH, Wang ZG, Wang MC, Zhou WP. Antiviral therapy reduces hepatocellular carcinoma recurrence in patients with low HBV-DNA levels: a randomized controlled trial. *Ann Surg.* 2018;268(6):943-54.

117. Li Z, Lei Z, Xia Y, Li J, Wang K, Zhang H, Wan X, Yang T, Zhou W, Wu M, Pawlik TM, Lau WY, Shen F. Association of preoperative antiviral treatment with incidences of microvascular invasion and early tumor recurrence in hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *JAMA Surg.* 2018;153(10):e182721.

118. World Health Organization. Guidelines for the screening care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection: Updated version, April 2016. Geneva: World Health Organization; 2016.

119. Lim KC, Chow PKH, Allen JC, Chia GS, Lim M, Cheow PC, Chung AY, Ooi LL, Tan SB. Microvascular invasion is a better predictor of tumor recurrence and overall survival following surgical resection for hepatocellular carcinoma compared to the Milan Criteria. *Ann Surg.* 2011;254(1):108-13.

120. Kluger MD, Salceda JA, Laurent A, Tayar C, Duvoux C, Decaens T, Luciani A, Van Nhieu JT, Azoulay D, Cherqui D. Liver resection for hepatocellular carcinoma in 313 Western patients: Tumor biology and underlying liver rather than tumor size drive prognosis. *J Hepatol.* 2015;62(5):1131-40.
121. Wang CC, Iyer SG, Low JK, Lin CY, Wang SH, Lu SN, Chen CL. Perioperative factors affecting long-term outcomes of 473 consecutive patients undergoing hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2009;16(7):1832-42.
122. Ikegami T, Shimada M, Imura S, Yoshizumi T, Arakawa Y, Tokunaga T, Morine Y, Kanemura H. The timing of liver transplantation after primary hepatectomy for hepatocellular carcinoma: a special reference to recurrence pattern and Milan criteria. *Transplantation.* 2008;86(5):641-6.
123. Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, Bhoori S, Schiavo M, Mariani L, Camerini T, Roayaie S, Schwartz ME, Grazi GL, Adam R, Neuhaus P, Salizzoni M, Bruix J, Forner A, De Carlis L, Cillo U, Burroughs AK, Troisi R, Rossi M, Gerunda GE, Lerut J, Belghiti J, Boin I, Gugenheim J, Rochling F, Van Hoek B, Majno P; Metroticket Investigator Study Group. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol.* 2009;10(1):35-43.
124. Xiang C, Xiao Y, Ma Z, Peng Y, Li X, Mao X, Li L. Liver resection for large and huge hepatocellular carcinoma: Predictors of failure, recurrence patterns, and prognoses. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2022 Apr 11.
125. Chen ZH, Zhang XP, Wang H, Chai ZT, Sun JX, Guo WX, Shi J, Cheng SQ. Effect of microvascular invasion on the postoperative long-term prognosis of solitary small HCC: a systematic review and meta-analysis. *HPB (Oxford).* 2019;21(8):935-44.

126. Rodríguez-Perálvarez M, Luong TV, Andreana L, Meyer T, Dhillon AP, Burroughs AK. A systematic review of microvascular invasion in hepatocellular carcinoma: diagnostic and prognostic variability. *Ann Surg Oncol.* 2013;20(1):325-39.
  
127. Lu Y, Ren S, Jiang J. Development and validation of a nomogram for survival prediction in hepatocellular carcinoma after partial hepatectomy. *BMC Surg.* 2023;23(1):27.