



UNIVERSIDADE DE
COIMBRA FACULDADE
DE
MEDICINA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

MIGUEL PAULO ESTEVES RODRIGUES

***ESTUDO COMPARATIVO ENTRE LAPAROSCOPIA E LAPAROTOMIA
EM CARCINOMA HEPATOCELULAR:***

PROPENSITY SCORE MATCHING E EXPERIÊNCIA DE UM CENTRO

ARTIGO CIENTÍFICO

ÁREA CIENTÍFICA DE CIRURGIA GERAL

AUTORES:

MIGUEL PAULO ESTEVES RODRIGUES¹

PROFESSOR DOUTOR HENRIQUE MIGUEL MARQUES BOM BORGES
ALEXANDRINO^{1,2}

DOUTOR MARCO JOÃO GIL SERÔDIO^{1,2}

Maio / 2020

¹Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

²Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

ÍNDICE

RESUMO.....	3
INTRODUÇÃO.....	7
MATERIAIS E MÉTODOS.....	9
RESULTADOS.....	16
DISCUSSÃO.....	20
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	22

RESUMO

Introdução: O carcinoma hepatocelular (CHC) é uma das neoplasias mais comuns no mundo e a 3ª causa de mortalidade relacionada com cancro. A ressecção hepática, a termodestruição e a transplantação hepática são as únicas opções terapêuticas com intuito curativo no tratamento do CHC, particularmente no caso de tumores com mais de 2cm. O transplante de órgão, à custa de um acrescido risco de morbilidade per-operatória e necessidade de uma imunossupressão vitalícia, permite a ressecção tumoral e a substituição do órgão doente, terreno promotor da neoplasia. Esta opção terapêutica está dependente da disponibilidade de um órgão viável de um dador imunologicamente compatível. A cirurgia de ressecção apresenta maior taxa de recidiva mas, menor morbimortalidade precoce que o transplante podendo, ainda assim, acarretar agravamento da disfunção hepatocelular. Na procura de uma menor agressão cirúrgica, tem-se constatado um aumento da ressecção hepática por laparoscopia (RHL) por CHC, com vantagens nos resultados a curto prazo. Contudo, falta ainda avaliar a extensão dos seus efeitos clínicos e oncológicos a longo prazo.

Objetivos: Comparar na ressecção hepática por CHC, utilizando um *propensity score matching* (PSM), dois grupos de doentes: os submetidos a RHL *versus* o grupo da ressecção hepática aberta (RHA), relativamente à morbimortalidade per-operatória, recidiva local, sobrevida livre de doença e sobrevida global.

Materiais e métodos: Recorrendo à casuística do serviço de Cirurgia Geral do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC), seleccionámos os casos de ressecções hepáticas *minor* por CHC, desde Janeiro 1990 a Dezembro 2019, os quais separámos em dois: grupo 1 – 106 doentes submetidos a ressecção por via laparoscópica e o grupo 2 – 138 doentes submetidos a ressecção por via laparotómica, RHL *versus* RHA. Aos dois grupos foram atribuídos *propensity scores* (PSs) com base nos seus dados demográficos e clínicos, e estabelecida a correspondência através de um PSM, resultando em 30 doentes no grupo RHL e 101 no RHA.

A morbilidade e mortalidade foram definidas pela classificação de Dindo-Clavien e a insuficiência hepática pós-operatória de acordo com o definido pelo *International Study Group of Liver Surgery* (ISGLS). As sobrevidas global e livre de doença foram analisadas pelos métodos de Kaplan-Meier e log rank.

Resultados: Após PSM em relação às características pré-operatórias, a distribuição dos dados demográficos e clínicos foi semelhante nos dois grupos.

Quanto aos procedimentos cirúrgicos e seus resultados, observámos menos transfusões sanguíneas ($P < 0.001$) e margens histológicas R0 mais frequentemente obtidas na RHL

($P=0.026$). A frequência da realização de clampagem foi semelhante nos dois grupos, bem como a sua duração.

O tempo de internamento médio foi menor em 8.95 dias no grupo RHL ($P<0.001$). O grupo dos pacientes sujeitos a RHA teve uma maior taxa de morbidade e de complicações graves (Dindo-Clavien ≥ 3). Apesar de resultados estatisticamente semelhantes em relação à mortalidade operatória e à sobrevida global, a sobrevida livre de doença foi significativamente mais alta no grupo RHL ($P=0.035$).

Discussão: Assumimos a RHL como superior à RHA, em casos selecionados de CHC, uma vez que aferimos as vantagens descritas, sem influenciar negativamente os valores da mortalidade e sobrevida global.

Palavras-chave: Carcinoma hepatocelular; cirurgia laparoscópica; hepatectomia; laparotomia; complicações per-operatórias; *propensity score matching*; morbimortalidade; sobrevida; recidiva local de neoplasia.

ABSTRACT

Introduction: Hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the most common neoplasms in the world and 3rd cause of cancer related death. Hepatic resection, termodestruction and hepatic transplant are the only real therapeutics with curative intent, particularly when it concerns to tumours with 2cm or more. Organ transplant is obtained by paying the price of a higher risk of per-operative morbidity and a necessity of a lifetime immunosuppression, which allows tumoral resection and sick organ replacement. This option relays on the availability of a viable donor organ, which must be immunologically compatible. Resection surgery presents itself with a higher recurrence rate, but lower short-term morbimortality. However, it can still allow a worsening rise in hepatocellular disfunction. Therefore, looking for a reduced surgical aggression, we have been observing a rise in the use of the laparoscopic liver resection (LLR) in HCC, with advantages in short-term outcomes. Nevertheless, there is still the need to evaluate the extension of its long-term clinical and oncologic outcomes.

Objectives: Using a propensity score matching (PSM), we are set to compare the peri-operative outcomes such as surgical complications, morbimortality, disease-free survival and global survival between the two groups of patients, operated by laparoscopy and via open surgery, in patients who were submitted to hepatectomy due to HCC.

Methods and materials: For this study we took advantage of the patient pool from our general surgery department of Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC) since January 1990 until December 2019. Consequently, we selected the cases of *minor* hepatic resection which we separated in two groups: group 1 – patients submitted to LLR and group 2 – patients submitted to open liver resection (OLR). Propensity scores (PSs) were calculated for both, based on their demographic and clinical data, which we then run through a PSM, concluding in 30 patients in the LLR group and 101 in the OLR one. The morbidity and mortality were defined using the Dindo-Clavien classification, as for the post-hepatectomy liver failure, it was defined accordingly with the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS). Overall survival and disease-free survival were analysed through the Kaplan-Meier and log rank methods.

Results: After the PSM, in what concerns to the pre-operative characteristics, groups were well matched across the different demographic and clinical data.

Relatively to the comparison between the two surgical procedures, we underline important lower transfusion values for the laparoscopic group ($P < 0.001$), as well as safer histological R0 margins ($P = 0.026$). Meanwhile, we observed no significant differences in clamping frequency nor duration.

Hospital stay was 6 days lower in the LLR group ($P < 0.001$). The ORL group presented a higher percentage of morbidity and severe complications (Dindo-Clavien ≥ 3), although the data being statistically identical in what concerns to the mortality and overall survival (OS), disease-free survival (DFS) was significantly higher in the LLR group ($P = 0.035$).

Discussion: We consider LLR as superior to OLR in select HCC cases due to the supra-mentioned advantages, which do not seem to impact the mortality, nor the OS.

Keywords: Hepatocellular carcinoma; hepatic resection; laparoscopic surgery; hepatectomy; laparotomy; peri-operative complications; propensity score matching; morbimortality; survival; local neoplasm recurrence.

INTRODUÇÃO

O CHC é o tumor primário mais frequente do fígado. É atualmente a 5ª neoplasia mais comum no mundo e a 3ª causa de mortalidade relacionada com cancro (1). Classicamente associado à cirrose hepática, o álcool e a infeção viral crónica pelos vírus da hepatite B e hepatite C são as principais etiologias para doença hepática crónica (DHC) em Portugal (2) (3). No ocidente, tem-se observado, nos últimos anos, uma incidência crescente do CHC em fígado não cirrótico, particularmente em doentes com síndrome metabólico (4).

A ressecção hepática, a termodestruição e a transplantação hepática, são as únicas opções terapêuticas com intuito curativo, no tratamento do CHC (5). A cirurgia de ressecção com margens adequadas é uma opção terapêutica validada (6), sendo a primeira escolha em casos de CHC em fígado não cirrótico ou com DHC bem controlada e sem hipertensão portal (7). Em casos de insuficiência hepática ou hipertensão portal a solução terapêutica curativa do CHC habitualmente selecionada é o transplante hepático (6). Este, à custa de um acrescido risco de morbilidade per-operatória e necessidade de uma imunossupressão vitalícia, permite a ressecção tumoral e a substituição do órgão doente, tratando concomitantemente o CHC e a DHC, terreno promotor da neoplasia, diminuindo assim a taxa de recidiva. Contudo, o transplante está dependente da disponibilidade de um órgão viável de um dador imunologicamente compatível, o que em alguns países se pode traduzir por um atraso irreparável no tratamento (8) (9) (10). Para além disso, devido a fatores como idade, comorbidades ou carga tumoral, muitos doentes não são candidatos a transplante. A cirurgia de ressecção, geralmente associada a uma maior taxa de recidiva tumoral, assume também em alguns centros especializados a função de terapêutica de “ponte” para um posterior transplante hepático (6).

A cirurgia laparoscópica é um tipo de cirurgia minimamente invasiva (CMI), em que se realiza o procedimento através de pequenas incisões na parede abdominal, com a criação de um pneumoperitoneu com recurso a CO₂, sendo uma cirurgia vídeo assistida (11). A primeira cirurgia sob pneumoperitoneu foi realizada por Kelling em 1901, tendo Hopkins em 1950 realizado a primeira CMI reportada com transmissão de luz (12).

Com o desenvolvimento da técnica e dos instrumentos necessários à mesma, a CMI do fígado foi evoluindo desde a sua aplicação ocasional em ressecções e fenestrações de lesões quísticas benignas até a ressecções *minor* e *major* para tratamento de neoplasias hepáticas. Assim hoje podemos encontrar mais de 9300 casos reportados, 50% dos quais em casos de malignidade (13) (14). Em 2014, o *International Consensus on Laparoscopic Liver Resection* considerou que a RHL é agora prática *standard* para ressecções hepáticas *minor* (5).

O objetivo do desenvolvimento da RHL prende-se com a diminuição da agressão cirúrgica, levando a uma expectável diminuição da morbilidade operatória, menor tempo de internamento, regresso mais rápido ao estado clínico basal e a terapêutica sistémica oncológica quando indicada. Em teoria, a necessidade de uma re-hepactetomia em doentes seleccionados com recidiva hepática deverá ser facilitada quando a cirurgia prévia foi uma RHL (15) (16). Neste âmbito, tem-se constatado um aumento do uso da abordagem laparoscópica no tratamento cirúrgico do CHC, que tem vindo a ganhar uma relevância significativa na área. No caso concreto da CHC em cirrose, o menor impacto da RHL sobre a parede abdominal pode acarretar um menor risco de ascite, deiscências da parede abdominal e hérnias incisionais, mais frequentes em cirurgia laparotómica (17).

Assim, com o intuito de melhorar o *outcome* pós-operatório, torna-se necessário comparar as possíveis diferenças entre laparoscopia e a laparotomia no que diz respeito à morbilidade e mortalidade per-operatórias, bem como os resultados oncológicos nomeadamente sobrevida global e livre de doença. Deste modo, propomo-nos com o presente estudo, e servindo-nos da casuística e experiência de um centro de referência europeu, utilizar um *propensity score matching* (PSM) para comparar as diferenças entre os dois grupos de pacientes (RHL *versus* RHA) relativamente aos pontos supramencionados nos doentes submetidos a ressecção hepática por CHC.

MATERIAIS E MÉTODOS

Neste estudo realizámos uma análise retrospectiva sobre as principais diferenças entre a RHL e a RHA no tratamento do CHC. Deste modo, servimo-nos da casuística da Unidade de Cirurgia Hepatobiliopancreática (HBP) do serviço de Cirurgia Geral do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC) (Diretor: Prof. Doutor J. Guilherme Tralhão), proveniente de uma base de dados na qual foram incluídos os pacientes submetidos a ressecção hepática com intenção curativa por CHC, tanto por cirurgia laparoscópica – grupo RHL como por cirurgia aberta – grupo RHA, durante o período de Janeiro de 1990 a Dezembro 2019.

A RHL foi definida de acordo com o *Louisville Statement* (intervenção totalmente laparoscópica) (18).

De um total de 244 doentes submetidos a ressecção hepática por CHC, 106 por RHL e 138 por RHA, apenas incluímos as ressecções hepáticas *minor* – definidas como ressecção até 3 segmentos de *Couinaud* – em ambos os grupos operatórios, pois, nesta série, as ressecções major predominam no RHA, sendo raras no RHL. Também excluímos os doentes cujo diagnóstico histopatológico final não correspondeu a CHC.

Com base nas características demográficas e clínicas pré-operatórias de ambos os grupos de doentes, calculámos o PS de cada um e correspondemos pacientes de cada grupo com PSs semelhantes através de um PSM. Assim, foram incluídos 30 doentes no grupo RHL e 101 doentes no grupo RHA.

O processo de seleção de doentes para o presente estudo encontra-se representado na Figura 1.

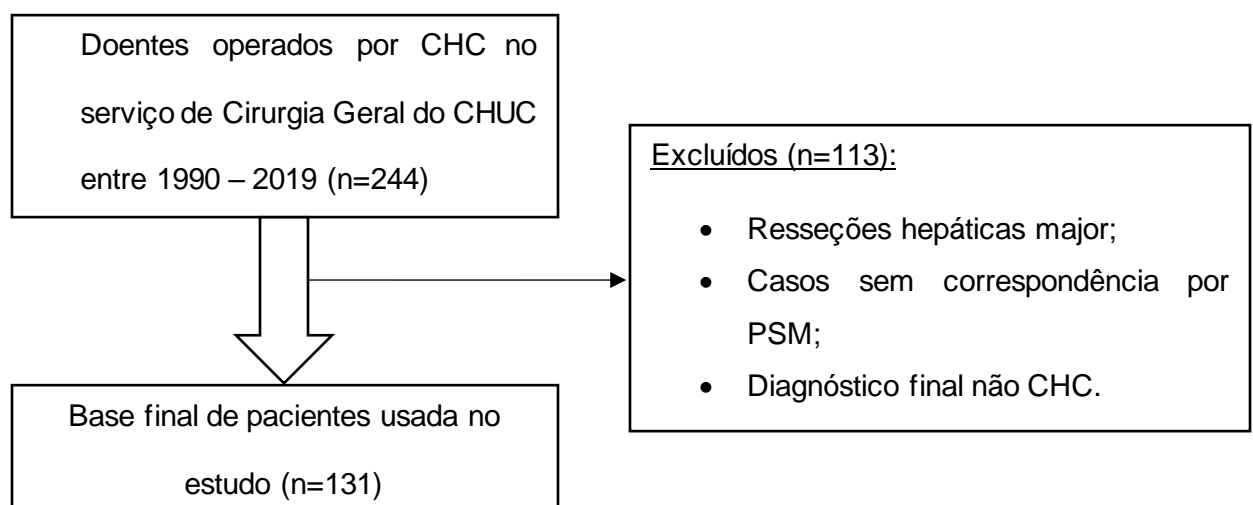


FIGURA 1. Fluxograma demonstrando o processo de seleção de pacientes.

Na RHL realizada no nosso centro, após a indução de anestesia geral, o doente é colocado em posição de anti-Trendelenburg e lateralizado consoante a localização tumoral no parênquima hepático (fígado direito *versus* esquerdo) – figura 2. O cirurgião principal posiciona-se entre as pernas do doente.



FIGURA 2. Doente na posição de anti-Trendelenburg, lateralizado à esquerda.

O pneumoperitoneu é habitualmente mantido sob uma pressão de 12 a 14 mm Hg. Por norma, após a insuflação peritoneal o acesso à cavidade abdominal é obtido através da colocação de 4 a 5 trocarter, de 5 e 10 milímetros. A posição dos mesmos é determinada em função da localização dos segmentos hepáticos invadidos. As portas correspondentes às mãos do cirurgião são posicionadas de forma a permitir a sua triangulação com o laparoscópio – figura 3.

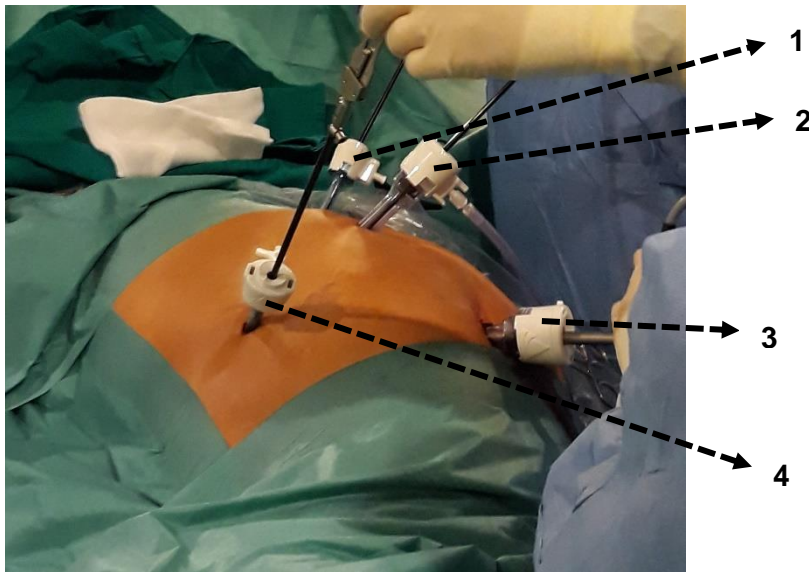


FIGURA 3. Disposição dos trocartertes na RHL. 1. Porta da mão direita. 2. Porta da mão esquerda. 3. Telescópio. 4. Trocarterte adicional.

Com o intuito de confirmar o número e localização das lesões, exclusão de outros nódulos/lesões, relação com as estruturas bilio-vasculares e, ainda, para avaliar as margens cirúrgicas, realizamos de forma sistemática uma ultrassonografia intraoperatória com recurso a uma sonda específica para a abordagem laparoscópica. Em todas as intervenções procede-se à manobra de Pringle, sendo o nastro exteriorizado pela parede abdominal contralateral à localização do CHC e é usado um dreno torácico 22Fr em substituição do torniquete vascular usado na RHA. A clampagem pedicular apenas é realizada quando necessário, numa estratégia intermitente (10' com 5' de reperfusão). A extração da peça operatória é habitualmente efetuada através de uma incisão de Pfannenstiel, com recurso a um saco de recolha de órgão ou a um afastador de incisão circular como protetor da parede abdominal.

Para a abordagem RHA, é realizada uma incisão subcostal direita de extensão variável ou em L invertido. Seguida à exploração abdominal é também invariavelmente realizada uma ultrassonografia intraoperatória. De maneira similar, a realização da manobra de Pringle é sistemática e procede-se à clampagem quando necessário, com a mesma estratégia intermitente.

A morbidade e mortalidade foram definidas pela classificação de Dindo-Clavien e a insuficiência hepática pós-operatória de acordo com o definido pelo *International Study Group of Liver Surgery* (ISGLS).

Na análise estatística descritiva é apresentada a mediana das variáveis contínuas, assim como o seu intervalo (valor mínimo observado – valor máximo observado). Em relação aos dados categóricos foi utilizada a percentagem real da frequência observada. Foi usado o teste de Mann-Whitney para comparar as variáveis ordinais e contínuas dos dois grupos e o teste do Qui-Quadrado (ou o teste de Fisher se apropriado) para a análise referente a variáveis nominais. As sobrevidas global e livre de doença foram analisadas pelos métodos de Kaplan-Meier e log rank. Foram considerados estatisticamente significativos valores de probabilidade – P inferiores ou iguais a 0.05. Para este estudo estatístico foi utilizado o programa SPSS, versão 25.0 (IBM corporation, Armonk, NY).

A correspondência por PSM de ambos os grupos quanto aos dados clínicos e demográficos tem os seus resultados apresentados na tabela 1.

Comparando os dois grupos, podemos verificar que se encontram igualmente distribuídos em relação à idade ($P=0.141$) e ao sexo ($P=0.703$). Não encontramos diferenças estatisticamente relevantes em relação à presença de comorbilidades ($P=0.648$), como: hipertensão arterial ($P=0.234$), alcoolismo ($P=0.232$), diabetes mellitus ($P=0.784$), dislipidemia ($P=0.083$) ou quanto à realização prévia de cirurgias abdominais ($P=0.060$). Também não identificámos diferença entre grupos em relação à classificação ASA ($P=0.500$).

Trinta por cento dos doentes da RHL não tinham DHC, já no grupo RHA apenas 26.7% não tinham qualquer hepatopatia, diferença essa sem significado estatístico ($P=0.726$). A etiologia da hepatopatia é também semelhante entre grupos. O alcoolismo assume-se como a causa mais frequente em ambos os grupos: RHL – 33.3% e RHA – 42.6% ($P=0.367$), seguido do vírus da hepatite C – 13.3% e 11.9%, respetivamente ($P=0.832$). Por último, em 10.0% do doentes do grupo RHL e 5.9% do grupo RHA a etiologia foi o vírus da hepatite B ($P=0.442$).

TABELA 1. Comparação das Características Pré-operatórias nos Dois Grupos em Estudo, RHL (n=30) e RHA (n=101).

Variáveis	Grupo RHL (N=30)	Grupo RHA (N=101)	P
Idade	68 (39 – 85)	65 (34 – 79)	0.141
Sexo (M:F)	83.3% (25) : 16.7% (5)	86.1% (87) : 13.9% (14)	0.769
Comorbilidades	86.7% (26)	83.2% (84)	0.648
Hipertensão Arterial	46.7% (14)	34.7% (35)	0.234
Alcoolismo	60.0% (18)	47.5% (48)	0.232
Diabetes Mellitus	30.0% (9)	32.7% (33)	0.784

Dislipidemia	23.3% (7)	10.9% (11)	0.083
Etiologia da hepatopatia			0.882
Alcoólica	33.3% (10)	42.6% (43)	0.367
VHB	10.0% (3)	5.9% (6)	0.442
VHC	13.3% (4)	11.9% (12)	0.832
Outra	18.3% (4)	12.9% (13)	0.947
Sem Hepatopatia	30.0% (9)	26.7% (27)	0.726
Cirurgia abdominal prévia	3.4% (1)	16.8% (17)	0.060
Quimioembolização pré-operatória	6.7% (2)	15.8% (16)	0.221
Número de nódulos			0.178
Solitário	93.1% (27)	83.0% (83)	
Múltiplos	6.9% (2)	17.0% (17)	
Tamanho tumoral (cm)	3.0 (1.5-5.3)	3.1 (0.8-13.8)	0.156
Classificação ASA			0.500
I	0.0% (0)	14.9% (15)	
II	70.0% (21)	53.5% (54)	
III	30.0% (9)	26.7% (27)	
IV	0.0% (0)	5.0% (5)	
V	0.0% (0)	0.0% (0)	
Child-Pugh			0.798
A	94.7% (18)	92.7% (89)	
B	0.0% (0)	7.3% (7)	
C	5.3% (1)	0.0% (0)	
MELD	9 (6-11)	9 (6-18)	0.294

Tabela 1 | Idade, tamanho tumoral e score MELD apresentados em mediana (com o seu intervalo). Restantes valores em percentagem (com a sua frequência). Sexo: M – Masculino; F – Feminino. RHL = resseção hepática laparoscópica, RHA = resseção hepática aberta, ASA = *American Society of Anaesthesiologists*, MELD = *Model for End-stage Liver Disease*.

Também a severidade da DHC é semelhante entre grupos, refletida por um score MELD mediano de 9 ($P=0.294$). A função hepática refletida na classificação de Child-Pugh foi igualmente bem correspondida ($P=0.798$), em ambos os grupos a maioria dos doentes é classificada como Child-Pugh A, 94.7% na RHL e 92.7% no RHA.

Apesar de uma maior taxa de realização de quimioembolização pré-operatória no grupo RHA, 15,8% e 6,7% no grupo RHL, esta não obteve significado estatístico ($P=0.221$). O número de ressecções de nódulos solitários *versus* múltiplos também não evidenciou diferença estatisticamente significativa entre grupos ($P=0.172$). O mesmo se verificou para o tamanho dos nódulos ($P=0.156$) com valores de mediana de 3.0 centímetros no grupo RHL e 3.1 no de RHA. No estudo anátomo-patológico das peças de ressecção os tumores obtiveram uma classificação de Edmondson Steiner equiparável em ambos os grupos ($P=0.289$).

Contudo, denotamos uma menor taxa de invasão das margens cirúrgicas (R0) no RHL, com uma frequência observada de 93.3% e 75.0% no RHL e na RHA, respetivamente ($P=0.026$).

Quando analisamos a taxa de transfusões de derivados do sangue observamos que esta foi mais elevada no grupo RHA – 54.5%, *versus* 13.3% no grupo RHL ($P<0.001$). Não reportamos diferenças relativamente à frequência da clampagem do pedículo hepático, nem à duração da mesma entre os dois grupos ($P=0.569$ e $P=0.260$, respetivamente). Estes dados operatórios encontram-se em detalhe na tabela 2.

TABELA 2. Comparação das Características Operatórias e Anatomopatológicas nos Dois Grupos em Estudo, RHL (n= 30) e RHA (n= 101).

Variáveis	Grupo RHL (N=30)	Grupo RHA (N=101)	P
Clampagem	30.0% (9)	35.6% (36)	0.569
Tempo de clampagem (min.)	0.0 (0-31.5)	0.0 (0-76.0)	0.260
Transfusão de derivados do sangue	13.3% (4)	54.5% (55)	<0.001
Transfusão glóbulos vermelhos (ml)	0.0 (0-1200)	0.0 (0-3600)	0.049
Transfusão plasma (ml)	0.0 (0-1200)	100.0 (0-2400)	0.010
Edmondson Steiner			0.289
G1	14.3% (2)	24.4% (22)	
G2	50.0% (7)	50.0% (45)	

G3	28.6% (4)	23.3% (21)	0.026
G4	7.1% (1)	2.2% (2)	
Margem histológica			
R0	93.3% (28)	75.0% (72)	
R1	6.7% (2)	14.6% (14)	
R2	0.0% (0)	10.4% (10)	

Tabela 2 | Valores em mediana (com o seu intervalo) ou em percentagem (com a sua frequência). RHL = resseção hepática laparoscópica, RHA = resseção hepática aberta, CHC = carcinoma hepatocelular.

RESULTADOS

Apreciando os resultados per-operatórios, apresentados na tabela 3, observamos que a RHL se associou a um menor tempo de internamento, 4 dias *versus* 10 dias na RHA ($P < 0.001$). A RHL associou-se também a uma maior percentagem de casos em que não ocorreram complicações operatórias ($P = 0.002$) e, apesar de taxas semelhantes de complicações de baixa severidade (Dindo-Clavien < 3) – 33.3% na RHL *versus* 44.6% na RHA ($P = 0.276$), a RHA destacou-se por maior número de complicações severas (Dindo-Clavien ≥ 3) – 0.0% na RHL *versus* 13.9% na RHA ($P = 0.032$).

TABELA 3. Comparação dos Resultados Per-Operatórios nos Dois Grupos em Estudo, RHL (n= 30) e RHA (n= 101).

Variáveis	Grupo RHL (N=30)	Grupo RHA (N=101)	P
Tempo de internamento (dias)	4.0 (1-31)	10.0 (2-95)	<0.001
Dindo-Clavien			0.001
Sem complicações	66.7% (20)	36.6% (37)	0.002
< III	33.3% (10)	44.6% (45)	0.276
\geq III	0.0% (0)	13.9% (14)	0.032
V	0.0% (0)	4.0% (4)	0.270

Tabela 3 | Valores em mediana (com o seu intervalo) ou em percentagem (com a sua frequência). RHL = resseção hepática laparoscópica, RHA = resseção hepática aberta.

Tal como demonstrado na tabela 4, no grupo RHA, deparámo-nos com 37 casos de infeção do local cirúrgico (ILC): 7 casos de ILC superficial, 6 casos de ILC profunda e 24 casos de ILC de órgão ou espaço. Paralelamente ocorreram 6 eventos de deiscência da sutura, 17 casos de ascite que complicaram o período pós-operatório, e 18 casos de insuficiência hepática pós-operatória, os quais foram classificados de acordo com a classificação da ISGLS: grau A – 7 casos, grau B – 10 e grau C – 1 caso. Relatamos ainda 1 doente que sofreu de pancreatite aguda e 1 doente que complicou com pneumonia no período pós-operatório. Já no grupo RHL evidenciamos apenas 2 casos de infeção superficial local cirúrgico, 2 casos de ascite e 6 casos de insuficiência hepática pós-operatória, sendo que todos foram classificados como grau A.

TABELA 4. Comparação da Morbidade Pós-Operatória nos Dois Grupos em Estudo, Ressecção Hepática Laparoscópica (RHL n= 30) e Ressecção Hepática Aberta (RHA n= 101).

Morbilidade	RHL (7)	RHA (53)
Infeção do Local Cirúrgico	0.0% (0)	69.8% (37)
Superficial	28.6% (2)	13.2% (7)
Profunda	0.0% (0)	11.3% (6)
de Órgão / Espaço	0.0% (0)	45.3% (24)
Deiscência de Sutura	0.0% (0)	11.3% (6)
Insuficiência Hepática	85.7% (6)	34.0% (18)
A	100.0% (6)	38.9% (7)
B	0.0% (0)	55.6% (10)
C	0.0% (0)	5.6% (1)
Ascite	28.6% (2)	32.1% (17)
Pneumonia	0.0% (0)	1.9% (1)
Pancreatite aguda	0.0% (0)	1.9% (1)

Tabela 4 | Valores em percentagem (com a sua frequência). A insuficiência hepática pós operatória é classificada de acordo com a classificação do *International Study Group of Liver Surgery* (ISGLS).

No grupo RHL não foi registada mortalidade (aos 90 dias), enquanto 4 doentes faleceram após RHA, diferença que, contudo, não obteve significado estatístico ($P=0.270$). Dos quatro casos de mortalidade observados no grupo RHA, três foram associados a insuficiência hepática, estando também descrito um caso de mortalidade por choque hipovolémico, após hemorragia pós-operatória.

A RHL associou-se a uma sobrevida livre de doença média estatisticamente superior em relação ao grupo RHA: 39.7 e 33.4 meses, respetivamente ($P=0.035$). A sobrevida global média é de 48.1 meses para o grupo RHL e de 48.0 para o RHA, resultados sem diferença estatística significativa ($P=0.908$). A taxa de recidiva local foi inferior no grupo RHL - 30.0% *versus* 53.5% no RHA ($P=0.024$). Os resultados oncológicos podem ser consultados na tabela 5. Nas figuras 4 e 5 encontram-se representadas as curvas de Kaplan-Meier relativas às sobrevidas, livre de doença e global.

TABELA 5. Comparação dos Resultados Oncológicos nos Dois Grupos em Estudo, Ressecção Hepática Laparoscópica (RHL n= 30) e Ressecção Hepática Aberta (RHA n= 101).

Variáveis	Grupo RHL (N=30)	Grupo RHA (N=101)	P
Recidiva local	30.0% (9)	53.5% (54)	0.024
Sobrevida livre de doença média (meses)	39.7 (3-147)	33.4 (0-272)	0.035
Sobrevida global média (meses)	48.1 (1-138)	48.0 (0-201)	0.908

Tabela 5 | Recidiva local em percentagem (com a sua frequência). Valores das sobrevidas representados pela média (com o seu intervalo). RHL = ressecção hepática laparoscópica, RHA = ressecção hepática aberta.

FIGURA 4. Curvas de Kaplan-Meier para a sobrevida livre de doença (P=0.035).

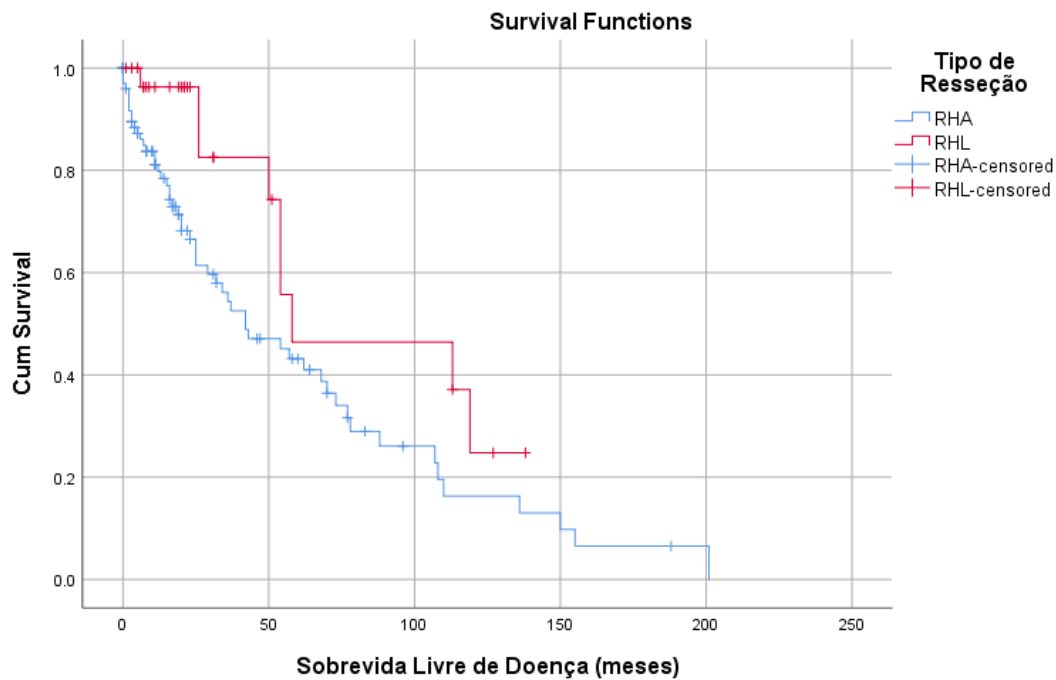


Figura 4 | RHL = ressecção hepática laparoscópica, RHA = ressecção hepática aberta.

FIGURA 5. Curvas de Kaplan-Meier para a sobrevida global ($P=0.908$).

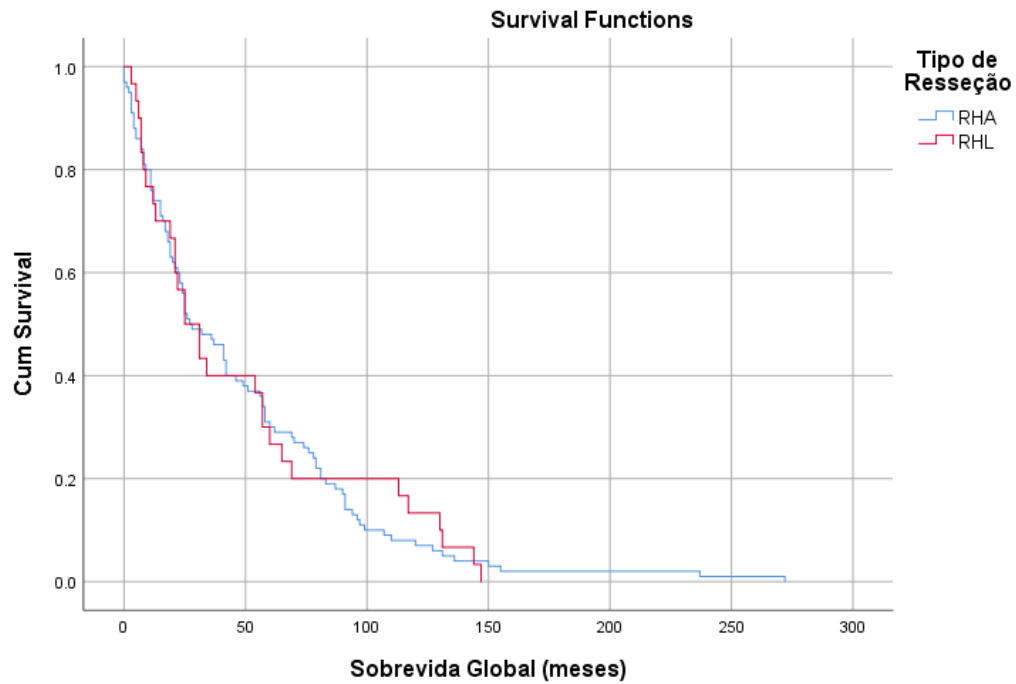


Figura 5 | RHL = resseção hepática laparoscópica, RHA = resseção hepática aberta.

DISCUSSÃO

A cirurgia de ressecção hepática é tida como um procedimento com elevado *stress* cirúrgico, associado a maiores perdas sanguíneas e consequentes transfusões quando comparado com outros procedimentos cirúrgicos. Tendo esta premissa como verdadeira, a cirurgia de ressecção hepática associa-se a um risco aumentado de morbimortalidade per-operatória (19) (20).

A CMI surge no armamentário terapêutico das diversas disciplinas cirúrgicas com o objetivo de, diminuindo a agressão cirúrgica, otimizar os resultados per-operatórios e, no mínimo, não comprometer os resultados oncológicos a longo prazo (21). Desta forma, apesar de muitos estudos fora da cirurgia hepática relatarem vantagens deste meio de abordagem na oncocirurgia, faltava ainda avaliar os seus resultados no tratamento do CHC, não apenas no que diz respeito às complicações cirúrgicas, mas também relativamente aos resultados oncológicos a longo prazo.

Neste estudo alcançámos valores de transfusão sanguínea inferiores, quer de plasma quer de concentrado hemático, no grupo RHL. Uma vantagem teórica da RHL que o pode explicar é que a realização da cirurgia com recurso a laparoscopia de alta-definição permite ao cirurgião uma hemóstase mais fina, clara e meticulosa. Paralelamente, o pneumoperitoneu induz uma pressão intra-abdominal superior à pressão venosa sinusoidal é à pressão venosa central, associando-se assim a menor hemorragia no momento da transecção do parênquima hepático.

Como vários estudos já demonstraram (22) (23) (24), a clampagem pedicular pode atrasar a regeneração hepática pós-operatória devido à oclusão do influxo vascular hepático por períodos prolongados. Deste modo, é importante referir que reportamos taxas de clampagem semelhantes à literatura (25).

Apesar de outros estudos publicados reportarem morbilidades equiparáveis entre grupos (26) (27) (28), neste trabalho aferimos uma diminuição da morbilidade operatória no grupo RHL comparativamente com a RHA. Quando presente, esta foi também de menor gravidade (Dindo-Clavien < 3). A redução da agressão da parede abdominal e a menor perda sanguínea associada à RHL podem justificar a referida diminuição das complicações operatórias severas relativamente à RHA (19) (20) (29) (30) (31). Uma menor lesão da colateralização venosa e da circulação linfática na RHL, assim como uma menor exposição das vísceras intra-abdominais desta técnica, pode explicar a diminuição da ocorrência de ascite pós-operatória que alguns estudos descrevem (25) (32).

Também de acordo com a literatura existente (33) (34), observámos um menor tempo de internamento para o grupo RHL. Este, em teoria, poderá conduzir a uma retoma mais precoce das atividades diárias, diminuição do risco de infeções hospitalares, bem como uma diminuição do custo global associado ao procedimento (25).

Outro resultado relevante foi o de uma taxa superior de margens R0 obtidas no grupo RHL. Apesar de não ser algo inteiramente novo (35), contrasta com a maioria dos estudos da especialidade, onde frequentemente ambos os tipos de ressecção se associam a taxas idênticas de margens R0, como nos estudos conduzidos na Universidade de Bologna por Antonio Siniscalchi (27) ou por Hong-wei Xu, em Sichuan, China (36), (25) (28) (37) (38) (39).

Reportamos taxas reduzidas de recidiva local no grupo RHL, apesar de a literatura atual indicar resultados similares entres grupos (35) (40) (41).

A sobrevida livre de doença no nosso estudo foi significativamente superior na abordagem laparoscópica, discordando com estudos mais recentes. Quanto à sobrevida global os nossos resultados foram ao encontro da literatura mais atual (35) (41) (42). Assim, a RHL não parece comprometer os resultados oncológicos à distância quando comparada com a RHA.

No nosso estudo, e dado o intuito de comparar apenas gestos cirúrgicos similares, incluímos exclusivamente as ressecções hepáticas *minor* definidas como ressecções até 2 segmentos de Couinaud. Contudo não tivemos em conta a localização dos nódulos, esta variável poderá assumir importância não só pela quantidade de parênquima hepático ressecado (32), mas também pelas margens cirúrgicas que se conseguem atingir, estas poderão ser comprometidas por uma localização intraparenquimatosa dos nódulos de CHC. O carácter retrospectivo do estudo, com pequeno número de casos e uma amostra colhida num período temporal extremamente alargado, são outros fatores que limitam a interpretação dos resultados obtidos no nosso estudo.

Concluindo, reiteramos que a RHL se assume, em doentes selecionados, como uma alternativa terapêutica viável e segura na ressecção hepática *minor* se realizada por uma equipa cirúrgica experiente e com armamentário técnico adequado. Associada a menores taxas de transfusão de hemoderivados, maior percentagem de margens histológicas R0, menor tempo de internamento e menor taxa de complicações pós-operatórias severas (Dindo-Clavien ≥ 3), sem comprometer os resultados oncológicos a longo prazo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *American Cancer Society Journals*. 2018; 68(6).
2. Faria R, Santos J, Almeida P. Cirrose hepática revisitada - a propósito de um caso clínico. *GEJ Port Gastreterol*. 2012 Jul.; 19(4).
3. Dong Yang J, Hainaut P, Gores GJ, Amadou A. A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* volume. 2019; 16.
4. Liu Y, Li H, Ye N, Luo C. Non-Cirrhotic Liver is Associated with Poor Prognosis of Hepatocellular Carcinoma: A Literature Review. *Med Sci Monit*. 2019; 25.
5. Wakabayashi G, Cherqui D, Geller DA, Buell J, Kaneko H, Han H, et al. Recommendations for laparoscopic liver resection: a report from the second international consensus conference held in Morioka. *Annals of Surgery*. 2015; 261(4).
6. Brunnicardi FC, Andersen KD, Billiar RT, Matthews JB. Treatment Options for Liver Cancer. In *Schwartz'S Principles Of Surgery vol.2.: McGraw-Hill*; 2019. p. 1379.
7. Delis SG, Dervenis C. Selection criteria for liver resection in patients with hepatocellular carcinoma and chronic liver disease. *World J Gastroenterol*. 2008; 14(22).
8. Lau W. Future perspectives for hepatocellular carcinoma. *HPB (Oxford)*. 2003; 5(4).
9. Llovet J, Fuster J, Bruix J. The Barcelona approach: diagnosis, staging, and treatment of hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl*. 2004 Feb; 10(2).

10. Bilimoria M, Lauwers G, Doherty D, Nagomey D, Belghiti J. Underlying liver disease, not tumor factors, predicts long-term survival after resection of hepatocellular carcinoma. *Arch Surg.* 2001 May; 136(5).
11. Charles Brunicaardi F, Andersen D, Billiar T, Dunn D, Hunter J, Kao L, et al. *Schwartz's PRINCIPLES OF SURGERY* volume 1 New York: McGraw-Hill; 2019.
12. Hopkins HH BG. Optical principles of the endoscope. In *Endoscopy*. New York: Appleton-Century-Crofts; 1976.
13. Ciria R, Cherqui D, Geller D, Briceno J, Wakabayashi G. Comparative short term benefits of laparoscopic liver resection: 9,000 cases and climbing. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2016; 263(4).
14. Cheek SM SIGD. Hand-assisted laparoscopic left hepatectomy: how I do it. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2016; 23(12).
15. Seleem M, Hassany M, Shafey HEE, Abdelwahed MS. Role of Laparoscopy in Changing the Management of Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Gastrointestinal & Digestive System.* 2013; 3(147).
16. Cherqui D, Husson E, Hammoud R, Malassagne B, Stéphan F. Laparoscopic liver resections: a feasibility study in 30 patients. *Ann Surg.* 2000; 232(6).
17. Mazzaferro C, Sposito C, Battiston A, Facciorusso M, Mazzola C, Muscarà M. Propensity score analysis of outcomes following laparoscopic or open liver resection for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg.* 2017; 103.
18. Buell JF , Cherqui D, Geller D. The international position on laparoscopic liver surgery. *Annals of Surgery.* 2009; 250.

19. Aramaki O, Takayama T, Higaki T. Decreased blood loss reduces postoperative complications in resection for hepatocellular carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2014; 21.
20. Katz S, Shia J, Liau K. Operative blood loss independently predicts recurrence and survival after resection of hepatocellular carcinoma. *Ann Surg.* 2009; 249(4).
21. Inoue Y, Hayashi M, Tanaka R. Short-term results of laparoscopic versus open liver resection for liver metastasis from colorectal cancer: a comparative study. *The American Surgeon.* 2013; 79(5).
22. O'Neill S, Leuschner S, McNally S. Meta-analysis of ischaemic preconditioning for liver resections. *Br J Surg.* 2013; 100(13).
23. Sugiyama Y, Ishizaki Y, Imamura H. Effects of intermittent Pringle's manoeuvre on cirrhotic compared with normal liver. *Br J Surg.* 2010; 97(7).
24. Orci L, Toso C, Mentha G. Systematic review and meta-analysis of the effect of perioperative steroid on ischaemia-reperfusion injury and surgical stress response in patients undergoing liver resection. *British Journal of Surgery.* 2013.
25. Wang XT, Wang HG, Duan WD, Wu CY, Chen MY, Li H, et al. Pure Laparoscopic Versus Open Liver Resection for Primary Liver Carcinoma in Elderly Patients. 2015; 94(43).
26. Chen J, Hongyu L, Liu F, Li B, Yonggang W. Surgical outcomes of laparoscopic versus open liver resection for hepatocellular carcinoma for various resection extent. *Medicine (Baltimore).* 2017; 96(12).
27. Siniscalchi A, Ercolani G, Tarozzi G, Gamberini L, Cipolat L. Laparoscopic versus Open Liver Resection: Differences in Intraoperative and Early Postoperative Outcome among Cirrhotic Patients with Hepatocellular Carcinoma—A Retrospective Observational Study. *HPB Surg.* 2014.

28. G. Belli CFADea. Laparoscopic versus open liver resection for hepatocellular carcinoma in patients with histologically proven cirrhosis: Short- and middle-term results. *Surg Endosc.* 2007; 21(11).
29. Reddy S, Tsung A, Geller D. Laparoscopic liver resection. *World J Surg.* 2011; 35(7).
30. Vibert E, Perniceni T, Levard H. Laparoscopic liver resection. *Br J Surg.* 2006; 93(1).
31. Laurent A, Cherqui D, Lesurtel M. Laparoscopic liver resection for subcapsular hepatocellular carcinoma complicating chronic liver disease. *Arch Surg.* 2003; 138(7).
32. Alessandro Vitale PMH. Towards a personalized approach to hepatic resection. *Journal of Hepatology.* 2019; 71.
33. Chen K, Pan Y, Zhang B, Liu X, Maher H, Zheng X. Laparoscopic versus Open Surgery for Hepatocellular Carcinoma: A Meta-Analysis of High-Quality Case-Matched Studies. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2018 Mar.
34. Ker C, Chen J, Kuo K, Chuang S, Wang S. Liver Surgery for Hepatocellular Carcinoma: Laparoscopic versus Open Approach. *Medicine (Baltimore).* 2011; 96(12).
35. Avril D, Youngrok C, Ho-Seong H, Yoo-Seok Y, Jai Young C. Comparison of outcomes between laparoscopic vs. open liver resection for intermediate stage hepatocellular carcinoma. 2018.
36. Wu H, Liu F, Li H, Wei Y, Li B. Outcomes following laparoscopic versus open major hepatectomy for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: a propensity score-matched analysis. *Surgical Endoscopy.* 2017; 32(2).
37. Kim H, Park E, Seoung J. Liver resection for hepatocellular carcinoma: Case-matched analysis of laparoscopic versus open resection. *J Korean Surg Soc.* 2011; 80(6).

38. Lee K, Chong C, Wong J, Cheung Y, Wong J, Lai P. Long-term results: Of laparoscopic hepatectomy versus open hepatectomy for hepatocellular carcinoma: A case-matched analysis. *World J Surg.* 2011; 35(10).
39. Kim H, Suh K, Lee K. Long-term outcome of laparoscopic versus open liver resection for hepatocellular carcinoma: A case-controlled study with propensity score matching. *Surg Endosc.* 2014; 28(3).
40. Xiaodong X, Jiahui C, Feiran W, Qingann N, Naimat U, Zhong C. Recurrence of Hepatocellular Carcinoma After Laparoscopic Hepatectomy: Risk Factors and Treatment Strategies. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2017; 27(7).
41. Lang B, Poon R, Fan S, Wong J. Influence of laparoscopy on postoperative recurrence and survival in patients with ruptured hepatocellular carcinoma undergoing hepatic resection. *Br J Surg.* 2004; 91(4).
42. Soubrane O, Goumard C, Laurent A, Tranchart H, Truant S. Laparoscopic resection of hepatocellular carcinoma: a French survey in 351 patients. *HPB (Oxford).* 2014; 16(4).
43. Pawlik TM VJ. Surgical margins during hepatic surgery for colorectal liver metastases: complete resection not milimeters defines outcome. *Annals of Surgical Oncology.* 2008.
44. Schiffman S, Kim K, Tsung A. Laparoscopic versus open liver resection for metastatic colorectal cancer. *Laparoscopic versus open liver resection for metastatic colorectal cancer: a metaanalysis of 610 patients.* 2015.
45. Nguyen K, Geller D, Gamblin T. World review of laparoscopic liver resection. 2009.

46. Reich H, McGlynn F, DeCaprio JJ, Budin R. Laparoscopic excision of benign liver lesions. *Obstetrics & Gynecology*. 1991.
47. Reddy S, Barbas A, Turley R. Major liver resection in elderly patients: a multi-institutional analysis. 2011.
48. Memeo R, de'Angelis N, Compagnon P. Laparoscopic vs. open liver resection for hepatocellular carcinoma of cirrhotic liver: a case-control study. 2014.
49. Wang X, Li J, Wang H. Validation of the laparoscopic stapled approach as a standart technique for left lateral segment liver resection. 2013.
50. Tan J, Tan Y, Zhu Y. Perioperative analysis of laparoscopic liver resection with different methods of hepatic inflow occlusion. 2012.
51. Ji WB, Wang HG, Zhao ZM. Robotic-assisted laparoscopic anatomic hepatectomy in China. 2011.