



Revista Portuguesa  
de

# irurgia

II Série • N.º 11 • Dezembro 2009

ISSN 1646-6918

Órgão Oficial da Sociedade Portuguesa de Cirurgia

# Factores preditivos de mortalidade operatória após ressecção hepática por hepatocarcinoma

Estudo retrospectivo de 69 casos

Predictive factors of postoperative mortality after hepatic resection for hepatocellular carcinoma

Retrospective study of 69 cases

*Pinto Costa B.<sup>1</sup>, Castro Sousa F.<sup>2</sup>, Serôdio M.<sup>3</sup>, Carvalho C.<sup>3</sup>*

<sup>1</sup> Assistente Hospitalar do Serviço de Cirurgia III dos Hospitais da Universidade de Coimbra – E.P.E.; Assistente Convidada da Clínica Universitária de Cirurgia III da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra.

<sup>2</sup> Professor Catedrático de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra e Director da Clínica Universitária de Cirurgia III; Director do Departamento de Cirurgia e do Serviço de Cirurgia III dos Hospitais da Universidade de Coimbra – E.P.E.

<sup>3</sup> Interno de Cirurgia Geral do Serviço de Cirurgia III dos Hospitais da Universidade de Coimbra – E.P.E.

## RESUMO

Nos últimos anos, tem-se verificado uma considerável redução da mortalidade associada às ressecções hepáticas. Com o objectivo de determinar os eventuais factores preditivos de mortalidade após ressecção hepática por hepatocarcinoma, realizou-se um estudo retrospectivo de 69 casos operados entre 1990 e 2008. A idade média foi de 61,8 anos e 93% pertenciam ao sexo masculino; 73% associavam doença hepática crónica. O Índice de Charlson e o M.E.L.D. médios foram de 4,5 e de 9,7, respectivamente. Cinquenta por cento dos casos encontravam-se no estágio I da classificação T.N.M., 27% no II e 23% no III. Realizaram-se 33 ressecções *major* (48%) e nove iterativas (13%). A mortalidade e a morbilidade operatórias foram de 7,2% e 47,8%, respectivamente. Na análise univariada, a mortalidade relacionou-se com a idade (72,6±6,9 vs 60,9±10,9;  $p=0,022$ ), o Índice de Béclère e as classificações T.N.M. e Okuda. As restantes variáveis estudadas não se revelaram estatisticamente significativas, incluindo o Índice de Charlson, o M.E.L.D., a fibrose hepática e a esteatose, o tipo de intervenção (*major* ou *minor*, iterativa ou primária), as transfusões e a clampagem pedicular, entre outros. A idade superior ou igual a 70 anos (27,5%) associou-se a maior mortalidade (21,1 vs 2%;  $p=0,006$ ; *odds ratio*=10,5; acuidade=77%) e revelou-se o único factor prognóstico independente na análise multivariada. A probabilidade de morte aumentou de acordo com a idade entre 0,05% ( $\leq 50$  anos), 2,9% (51-69 anos) e 20,2% ( $\geq 70$  anos). Esta série sugere que a idade constitui um factor relevante na avaliação pré-operatória dos candidatos a ressecção hepática por hepatocarcinoma.

**Palavras chave:** Mortalidade operatória, ressecção hepática, hepatocarcinoma

## ABSTRACT

Recently, mortality associated with hepatic resection suffered a considerably reduction. To determine the prognostic factors of mortality after hepatic resection for hepatocellular carcinoma, a retrospective study of 69 cases operated between 1990 and 2008 was under-



taken. Patients' mean age was 61,8 years-old and 93% were male. Chronic liver disease was present in 73% of cases. Mean Charlson's Index and M.E.L.D. were 4,5 and 9,7, respectively. Fifty percent of the tumors were in stage I of T.N.M. classification, 27% in II and 23% in III. Thirty three resections were *major* (48%) and nine iterative (13%). Mortality and morbidity rates were 7,2% and 47,8%, respectively. In univariate analysis, mortality was significantly related with age ( $72,6 \pm 6,9$  vs  $60,9 \pm 10,9$ ;  $p=0,022$ ), Bécclére Index, T.N.M. and Okuda staging systems. The other analyzed variables weren't statistically relevant, including Charlson's Index, M.E.L.D., hepatic fibrosis and steatosis, type of operation (*major* or *minor*, iterative or primary), transfusions, Pringle maneuver and others. Patients with age equal or superior to 70 years-old had higher mortality rates (21,1 vs 2%;  $p=0,006$ ; *odds ratio*=10,5; *accuracy*=77%) and age revealed to be the only independent predictive factor in multivariate analysis. The probability of operative death increase with age between 0,05% ( $\leq 50$  years old), 2,9% (51-69) and 20,2% ( $\geq 70$ ). The present series suggests that age represent a relevant factor in preoperative evaluation of patients candidate to hepatic resection for hepatocellular carcinoma.

**Key Words:** Postoperative mortality, hepatic resection, hepatocellular carcinoma

**Abreviaturas:** A.S.A.: "American Society of Anaesthesiology"; I.C.D.-9: "International Classification of Diseases - 9<sup>th</sup> Revision Code"; T.N.M.: "Tumor Node Metastasis"; AST: Aspartato aminotransferase; ALT: Alanina aminotransferase; R.O.C.: "Receiver operating characteristic curve"; aaR.O.C.: área abaixo da "receiver operating characteristic curve"; IC 95%: Intervalos de confiança 95%; Exp(B): Coeficiente  $\beta$ ; SD: Desvio padrão; n.s.: estatisticamente não significativo.

## INTRODUÇÃO

O hepatocarcinoma constitui a terceira maior causa de morte de etiologia neoplásica e o quinto tumor maligno mais frequente no mundo<sup>1</sup>. Apesar dos recentes progressos no tratamento multidisciplinar, a ressecção cirúrgica constitui a melhor opção terapêutica para numerosos doentes cujos tumores excedem os critérios utilizados consensualmente, na actualidade, para definir a quais deve ser proposta uma transplantação hepática<sup>1,2</sup>. Nas últimas décadas, tem-se verificado uma redução significativa da mortalidade associada à ressecção hepática nos centros especializados<sup>3,4,5,6</sup>. No entanto, apesar da criteriosa selecção dos doentes e dos aperfeiçoamentos da técnica cirúrgica, a exérese hepática por hepatocarcinoma é, ainda, uma intervenção tecnicamente exigente (especialmente no doente cirrótico), cujas principais complicações incluem a insuficiência hepática, a hemorragia e a lesão biliar (fístula e/ou obstrução). Neste contexto, uma adequada avaliação pré-operatória é fundamental na minimização do risco cirúrgico, devendo incluir o estudo da patologia associada e da "performance" do paciente, a determinação da reserva funcional hepática e o estadiamento da neoplasia.

## OBJECTIVOS

Com o objectivo de determinar os eventuais factores preditivos de mortalidade operatória após ressecção hepática por hepatocarcinoma, realizou-se um estudo retrospectivo de 69 casos operados, no nosso serviço, entre 1990 e 2008.

## MATERIAL E MÉTODOS

Através do registo informático hospitalar, baseado no I.C.D.-9 ("International Classification of Diseases, 9<sup>th</sup> Revision Code"), foram identificados os doentes submetidos a ressecção hepática por hepatocarcinoma, no Serviço de Cirurgia III dos Hospitais da Universidade de Coimbra, entre 1990 e 2008.

O diagnóstico pré-operatório baseou-se nos critérios recomendados pela Associação Europeia para o Estudo do Fígado<sup>7</sup> e no estadiamento foram utilizadas as classificações T.N.M. ("Tumor Node Metastasis") modificada<sup>8</sup> e B.C.L.C. ("Barcelona Clinic Liver Cancer")<sup>9</sup>; os exames imagiológicos mais frequentemente realizados foram a ecografia, a tomografia computadorizada e a ressonância magnética. O estudo pré-



operatório incluiu a avaliação da patologia associada e da “*performance*” do paciente e do volume, anatomia e função do fígado. Na avaliação não específica da reserva funcional hepática destacaram-se, para além da classificação de Child-Turcotte-Pugh<sup>10</sup>, a determinação do M.E.L.D. (“Model for End-stage Liver Disease”)<sup>11,12</sup> e do A.P.R.I. (“Aspartate transaminase to Platelet Ratio Index”)<sup>13,14</sup>; na avaliação específica, a volumetria e morfometria por tomografia computadorizada, a biópsia hepática não tumoral, o teste do verde de indocianina e a cintigrafia hepatobiliar com mebrofenina, com determinação da fracção de extracção hepatocitária. Nos doentes com previsível insuficiente volume residual hepático, foi realizada uma embolização portal pré-operatória, quatro a seis semanas antes da hepatectomia. Consideraram-se elegíveis para ressecção os doentes com adequada “*performance*”, com tumores anatomicamente ressecáveis, com adequada reserva funcional hepática, sem metastização extra-hepática ou invasão macrovascular aparentes e, após 1996, sem indicação para transplante hepático; nomeadamente por excederem os critérios de Milão<sup>15</sup>. Entre outros aspectos específicos da técnica cirúrgica, destaquem-se a utilização preferencial da incisão subcostal bilateral, a realização sistemática de ecografia per-operatória (para confirmação do diagnóstico e definição das relações entre as estruturas bilio-vasculares e o tumor), a preferência pela ressecção anatómica e por uma margem cirúrgica superior ou igual a um centímetro; a transsecção parenquimatosa com controlo da pressão venosa central, utilizando o dissector ultrasónico ou a “*kellyclasia*”; o controlo rigoroso da hemostase com electrocoagulação bipolar, rafia hemostáticas convencionais, árgon,agrafagem mecânica e dispositivos selantes, entre outros; a utilização criteriosa da clampagem vascular, preferencialmente selectiva e intermitente; a pesquisa de eventuais fistulas biliares com azul-de-metileno, a fixação do fígado remanescente em posição anatómica, a aplicação de colas biológicas, celulose oxidada regenerada ou similares na superfície de secção (se necessário) e a drenagem abdominal aspirativa selectiva. No estadiamento foram utilizadas as Classificações T.M.N. modificada

(Vauthey JN et al, 2002)<sup>8</sup> e “Barcelona Clinic Liver Cancer”<sup>9</sup>.

No estudo foram registados a idade, o sexo, as comorbilidades, a eventual associação com doença hepática crónica, a presença e gravidade da ascite e da encefalopatia hepática (cuja definição foi baseada nos critérios de West Haven<sup>16</sup>) e valores laboratoriais pré-operatórios (bilirrubinémia, albuminémia, creatininémia, natrémia; níveis séricos das transaminases,  $\gamma$ -glutamiltansferase e fosfatase alcalina; tempo de protrombina e “International Normalized Ratio”-I.N.R.).

Foram determinados a classificação A.S.A. (“American Society of Anaesthesiology”)<sup>17</sup>, o Índice de comorbilidade de Charlson<sup>18,19</sup> e a classificação de Child-Turcotte-Pugh<sup>10,11</sup>. O Índice de Charlson foi proposto para descrever, em estudos clínicos, o risco de morte, no contexto peri-operatório, atribuível às co-morbilidades. Procedeu-se ao cálculo do M.E.L.D.<sup>11,12</sup> (equação  $M.E.L.D.=9,57 \text{ Log}_e \text{ Creatininémia mg/dl} + 3,78 \text{ Log}_e \text{ Bilirrubinémia mg/dl} + 11,2 \text{ Log}_e \text{ “International Normalized Ratio”} + 6,43$ ; o valor mínimo de bilirrubinémia e de creatininémia considerado foi um e o valor máximo de creatininémia admitido foi quatro) e do iM.E.L.D.<sup>20,21</sup> (equação  $iM.E.L.D.=M.E.L.D. + 0,3 \text{ Idade anos} - 0,7 \text{ Natrémia mEq/L} + 100$ ). Determinaram-se, ainda, outros índices prognósticos da cirrose, nomeadamente, o Índice de Bécclère<sup>22</sup> [equação= $0,451 \text{ Log}_e \text{ Bilirrubinémia mmol/L} - 0,036 \text{ Albuminémia g/L} + 0,049 \text{ Idade anos} + 0,441$  (0: sem encefalopatia; 1: “asterixis”, desorientação ou coma)], o Índice de Pohl<sup>23</sup> (um ponto se relação Aspartato aminotransferase/Alanina aminotransferase  $\geq 1$  e contagem das Plaquetas  $< 150 \text{ G/L}$ ), o A.P.R.I.<sup>13</sup> (“Aspartate Transaminase to Platelet Ratio Index”; equação= $\text{Aspartato aminotransferase U/L} / \text{Limite superior da normalidade da Aspartato aminotransferase U/L} / \text{Plaquetas G/L} \times 100$ ), o C.D.S.<sup>24</sup> [“Cirrhosis Discriminant Score”; somatório de pontos correspondentes à contagem de Plaquetas G/L ( $>340=0$ ;  $280-339=1$ ;  $220-279=2$ ;  $160-219=3$ ;  $100-159=4$ ;  $40-99=5$ ;  $<40=6$ ); relação Alanina aminotransferase/Aspartato aminotransferase U/L ( $>1,7=0$ ;  $1,2-1,7=1$ ;  $0,6-1,19=2$ ;  $<0,6=3$ ) e I.N.R. ( $<1,1=0$ ;  $1,1-$



1,4=1; >1,4=2)], o A.A.R.<sup>25</sup> (“Aspartate transaminase Alanine transaminase Ratio”; equação=Aspartato aminotransferase / Alanina aminotransferase), o A.P.I.<sup>26</sup> [“Age-Platelet Index”; somatório dos pontos relativos à contagem de Plaquetas G/L (<sup>3</sup>225=0; 200-224=1; 175-199=2; 150-174=3; 125-149=4; <125=5) e Idade anos (<30=0; 30-39=1; 40-49=2; 50-59=3; 60-69=4; <sup>3</sup> 70=5)] e o G.U.C.I.<sup>27</sup> (“Göteborg University Cirrhosis Index”; equação=Aspartato aminotransferase normalizada U/L x I.N.R. x 100 / Plaquetas G/L).

Foi registada a eventual realização de quimio-embolização pré-operatória, o tipo de cirurgia (“*major*” ou “*minor*”; primária ou iterativa e o tipo de ressecção), o número de segmentos ressecados, o tipo de abordagem, a associação de outros gestos cirúrgicos, as transfusões de glóbulos per-operatórias, a realização de clampagem pedicular e a respectiva duração global e a data da intervenção (1990-99 *versus* 2000-8). A nomenclatura do tipo de ressecção baseou-se na Terminologia da Anatomia e Ressecções do Fígado Brisbane 2000 da Associação Hepato-bilio-pancreática Internacional<sup>28,29</sup>. Considerou-se ressecção “*major*” a exérese de três ou mais segmentos hepáticos de Couinaud.

Foram descritos o número, diâmetro e distribuição lobar dos tumores; as classificações T.N.M. modificada<sup>8</sup>, B.C.L.C. (“Barcelona Clinic Liver Cancer”)<sup>9</sup> e Okuda<sup>30</sup>; a adequação aos critérios de Milão<sup>15</sup> e da Universidade de S. Francisco (U.S.F.C.)<sup>31</sup>. Relativamente ao exame histológico da peça operatória, foram registados, ainda, o grau de diferenciação (segundo Edmondson e Steiner)<sup>32</sup>, a presença de invasão microvascular e de invasão das margens de ressecção, a associação de esteatose hepática ou de fibrose e os correspondentes graus (D’Alessandro A *et al*<sup>33</sup>, 1991 e M.E.T.A.V.I.R.<sup>34</sup>, 1996, respectivamente). A esteatose foi definida como a acumulação de gordura em mais de 10% dos hepatócitos e avaliada quantitativamente (ligeira – 10 a 30%, moderada – 30 a 60% ou grave – superior a 60%) e qualitativamente (“pura”, mista ou predominantemente macrovesicular ou microvesicular)<sup>33</sup>. A fibrose hepática foi quantificada, de acordo com o índice METAVIR: ausente (F0), fibrose portal

sem septos (F1), fibrose portal com raros septos (F2), fibrose com numerosos septos (F3) e cirrose (F4)<sup>34</sup>.

Foram determinadas as taxas de mortalidade e de morbidade operatórias e a sobrevida actuarial (Kaplan Meyer). Definiu-se como mortalidade operatória a que ocorreu nos primeiros 30 dias após a intervenção ou no mesmo internamento. As complicações incluíram todos os desvios da evolução pós-operatória normal, excepto a morte, e foram classificadas de acordo com a proposta de Clavien: grau I (sem necessidade de tratamento específico excepto analgésicos, diuréticos, etc.), II (requerendo terapêutica farmacológica), III (com necessidade de intervenção cirúrgica, endoscópica ou radiológica; A – sem anestesia geral ou B – sob anestesia geral); IV (com ameaça vital exigindo internamento em Unidade de Cuidados Intermédios ou Intensivos; A – com disfunção orgânica isolada ou B – com disfunção multiorgânica)<sup>35</sup>. As complicações grau I e II foram consideradas *minor*. A insuficiência hepática pós-operatória foi definida segundo os critérios 50:50 (bilirrubinemia superior a 50 mol/L e protrombinemia inferior a 50% ao quinto dia; Balzan S et al, 2005)<sup>36</sup>. No estudo da mortalidade foram consideradas variáveis relacionadas com o doente, a patologia hepática subjacente, o tumor e a intervenção cirúrgica. A análise estatística foi efectuada com os programas SPSS 15 para Windows (SPSS, Inc., Chicago) (incluindo os testes de Qui-quadrado, t-Student, regressão logística, a determinação das curvas R.O.C. – “Receiver Operating Characteristic Curve”, Kaplan Meyer, entre outros), considerando-se estatisticamente significativo um valor *p* inferior a 0,05. No estudo foram cumpridas as recomendações da Declaração de Helsínquia<sup>37</sup>.

## RESULTADOS

Foram estudados 69 casos cujas características globais estão descritas no Quadro I; 93% dos doentes pertenciam ao sexo masculino e a idade média foi de 61,8 anos. O Índice de Charlson médio foi de 4,5. Setenta e três por cento dos pacientes associavam hepatopatia



Quadro I – Características dos doentes com hepatocarcinoma submetidos a ressecção hepática (n=69)<sup>1</sup>

|                                 | n                    | (%) |
|---------------------------------|----------------------|-----|
| Sexo masculino                  | 64                   | 93  |
| Idade (anos)                    | 61,8±11 (34-79)      |     |
| Doença hepática crónica         | 50                   | 73  |
| Classificação A.S.A.            |                      |     |
| I                               | 6                    | 9   |
| II                              | 40                   | 58  |
| III                             | 23                   | 33  |
| Índice de Charlson <sup>2</sup> | 4,5±1,7 (2-9)        |     |
| Classificação de Child-Pugh     | 5,3±0,8 (5-9)        |     |
| A                               | 62                   | 90  |
| B                               | 7                    | 10  |
| M.E.L.D. <sup>3</sup>           | 9,7±2,4 (6-18,3)     |     |
| iM.E.L.D. <sup>4</sup>          | 32,3±4,7 (18,8-40,5) |     |

<sup>1</sup> Dados expressos em (%) ou média±desvio padrão.

<sup>2</sup> Índice de Charlson: somatório da pontuação obtida pelas co-morbilidades: (1) enfarte do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva, doença vascular periférica, doença cerebro-vascular, demência, doença pulmonar crónica, “doença do tecido conjuntivo”, úlcera péptica, diabetes *mellitus* não complicada; (2) doença renal moderada/grave, diabetes *mellitus* com insuficiência orgânica, hemiplegia, neoplasia, leucemia, linfoma; (3) doença hepática moderada/grave; (6) neoplasia sólida metastática, S.I.D.A. (Charlson ME et al; J Chronic Dis 1987).

<sup>3</sup> Equação M.E.L.D.=9,57 Log<sub>e</sub> Creatininemia mg/dl + 3,78 Log<sub>e</sub> Bilirrubinemia mg/dl + 11,2 Log<sub>e</sub> “International Normalized Ratio” + 6,43 (Freeman RB et al; Liver Transpl 2002).

<sup>4</sup> Equação iM.E.L.D.= M.E.L.D.+ 0,3 Idade anos – 0,7 Natrémia mEq/L + 100 (Luca A et al; Liver Transpl 2007).

crónica, 90% pertenciam à classe A da classificação de Child-Turcotte-Pugh e o M.E.L.D. médio foi de 9,7 (superior ou igual a onze em 27% dos casos e não superior a oito em 31%). Oitenta e três por cento dos tumores eram solitários, 78% unilobares e 50% ultrapassavam os cinco centímetros de diâmetro [valor médio de 6,5±4,5 (1,6-22)]. Cinquenta por cento dos casos encontravam-se no estágio I da classificação T.N.M. modificada, 27% no II, 22% no IIIA e 1% no IIIB; 52% excediam os critérios de Milão e 40% os da Universidade de São Francisco. Onze doentes (16%) foram submetidos a quimio-embolização transarterial pré-operatória. Realizaram-se trinta e três (48%) ressecções *major*, nove (13%) iterativas e duas

Quadro II – Ressecção hepática em 69 casos de hepatocarcinoma<sup>1,2</sup>

|   | n  | (%) |
|---|----|-----|
| Intervenções                            |    |     |
| <i>Major</i>                            | 33 | 48  |
| Iterativas                              | 9  | 13  |
| Por abordagem laparoscópica             | 2  | 3   |
| Tipo de ressecção <sup>2</sup>          |    |     |
| Hepatectomia direita ± Segmento IV      | 20 | 29  |
| Segmentectomia                          | 19 | 28  |
| Hepatectomia esquerda ± Segmento V/VIII | 7  | 10  |
| Bisegmentectomia                        | 7  | 10  |
| Bisegmentectomia II/III                 | 6  | 9   |
| Trisegmentectomia                       | 5  | 7   |
| Subsegmentectomia                       | 5  | 7   |
| Procedimentos associados                | 20 | 29  |
| Colecistectomia <sup>3</sup>            | 15 | 22  |
| Laparoplastia                           | 2  | 3   |
| Exérese de quisto mesotelial            | 1  | 1   |
| Hernioplastia inguinal                  | 1  | 1   |
| Apendicectomia                          | 1  | 1   |

<sup>1</sup> Dados expressos em (%) ou média±desvio padrão.

<sup>2</sup> Baseado na nomenclatura do Sistema de Brisbane 2000 (Strasberg SM et al; Hepatobiliary Pancreat Surg 2005).

<sup>3</sup> Associada num caso a duas subsegmentectomias hepáticas (por nódulo fibro-hialino e hemangioma).

por abordagem laparoscópica (Quadro II). Em 29% dos casos efectuaram-se outros gestos cirúrgicos. No estudo histológico das peças operatórias, verificou-se invasão microvascular em 45% dos casos e invasão das margens de ressecção em 10%. Relativamente ao grau de diferenciação segundo a classificação de Edmondson e Steiner, 30% dos hepatocarcinomas enquadravam-se no grau III, 42% no Grau II e apenas 28% no Grau I. A presença de fibrose e esteatose objectivou-se em 80% dos casos (16% F1, 6% F2, 7% F3 e 51% F4) e 45% (ligeira em 41% e moderada em 4%); predominantemente macrovesicular na maioria), respectivamente. A mortalidade operatória foi de 7,2% (três casos por insuficiência hepática e os restantes por coa-



gulação intravascular disseminada e insuficiência cardíaca, respectivamente) e a morbidade foi de 47,8%, destacando-se os derrames pleurais, as fístulas biliares e as infecções da ferida operatória (Quadro III). Trinta e cinco por cento das complicações foram consideradas *minor* (Grau I e II) de acordo com a classificação de Clavien (I-24%, II-11%, IIIA-39%, IIIB-5%, IVA-8%, V-13%). A sobrevida actuarial (Kaplan Meyer) aos cinco anos e aos 10 anos foi de 68% e 47%, respectivamente.

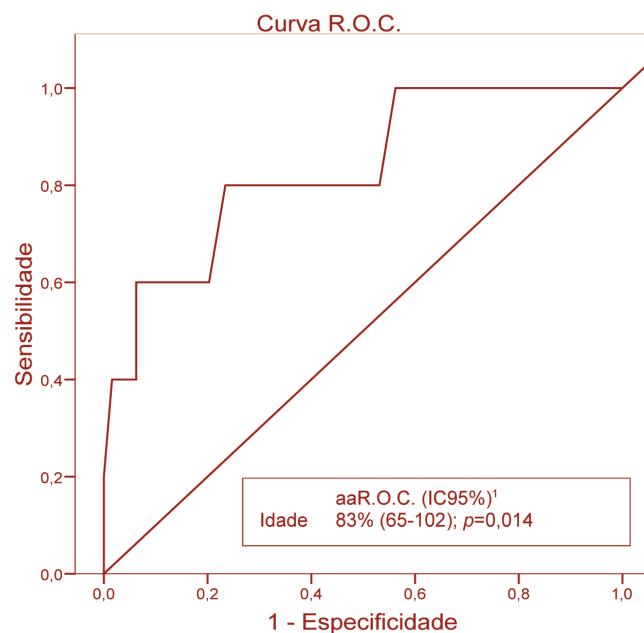
Na análise univariada, a mortalidade relacionou-se significativamente com a idade ( $72,6 \pm 6,9$  vs  $60,9 \pm 10,9$ ;  $p=0,022$ ), o Índice de Bécclère ( $3,5 \pm 2,8$  vs  $2,9 \pm 0,6$ ;  $p=0,028$ ) e as classificações T.N.M. (Estádio IIIB-100% vs IIIA-0% vs II-12,5% vs I-6,7%;  $p=0,005$ ) e Okuda (Estádio I e II-18,8% vs 0-3,9%;  $p=0,049$ ); as restantes variáveis estudadas não se revelaram estatisticamente significativas (Quadro IV). A idade constituiu um factor preditivo de mortalidade operatória (*aaR.O.C.*=83%; *IC95%* 65-102;  $p=0,014$ ) (Quadro V e Fig. 1). A idade superior ou igual a 70 anos, verificada em 27,5% dos casos, associou-se a maior mortalidade (21,1 vs 2%,  $p=0,006$ ; *odds*

Quadro III – Resultados após 69 ressecções hepáticas por hepatocarcinoma<sup>1</sup>

|                                       | n  | (%) |
|---------------------------------------|----|-----|
| Mortalidade                           | 5  | 7   |
| Insuficiência hepática                | 3  |     |
| Coagulação intra-vascular disseminada | 1  |     |
| Insuficiência cardíaca                | 1  |     |
| Morbidade                             | 33 | 48  |
| Derrame pleural                       | 12 |     |
| Fístula biliar                        | 6  |     |
| Infecção da ferida operatória         | 6  |     |
| Infecção de órgão/espaco              | 3  |     |
| Hemoperitoneu                         | 2  |     |
| Evisceração                           | 1  |     |
| Suboclusão                            | 1  |     |
| Pancreatite aguda                     | 1  |     |
| Atelectasia pulmonar                  | 1  |     |

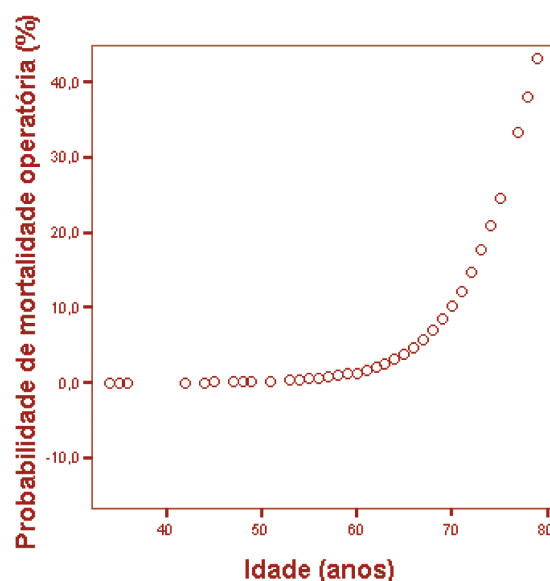
<sup>1</sup> Dados expressos em (%) ou média±desvio padrão

Figura 1 – Curva R.O.C. relativa à idade como factor prognóstico de mortalidade após ressecção hepática por hepatocarcinoma (n=69)



<sup>1</sup> aaR.O.C.: Área abaixo da "Receiver Operating Characteristic Curve"; IC 95%: Intervalos de confiança 95%.

Figura 2 – Relação entre a probabilidade de morte operatória após ressecção hepática por hepatocarcinoma e a idade (n=69)



<sup>1</sup> IC 95%: Intervalos de confiança 95%.



Quadro IV – Análise univariada da mortalidade operatória em 69 ressecções hepáticas por hepatocarcinoma<sup>1</sup>

|   | Mortalidade                         | <i>p</i>    |
|---|-------------------------------------|-------------|
| Sexo (masculino/feminino)                       | 7,8 vs 0 %                          | <i>n.s.</i> |
| Idade (anos)                                    | 72,6±6,9 vs 60,9±10,9               | 0,022       |
| Classificação A.S.A. (III/II/I)                 | 9,1 vs 7,9 vs 0 %                   | <i>n.s.</i> |
| Índice de Charlson                              | 5,2±1,9 vs 4,5±1,7                  | <i>n.s.</i> |
| Doença hepática crónica (Sim/Não)               | 6 vs 10,5 %                         | <i>n.s.</i> |
| Classificação de Child (B/A)                    | 14,3 vs 6,8 %                       | <i>n.s.</i> |
| M.E.L.D.  | 9,9±3,4 vs 9,7±2,4                  | <i>n.s.</i> |
| iM.E.L.D.                                       | 34,9±2,1 vs 32±4,8                  | <i>n.s.</i> |
| Índice de Bécclére                              | 3,5±2,8 vs 2,9±0,6                  | 0,028       |
| Tumor múltiplo / solitário                      | 16,7 vs 5,3 %                       | <i>n.s.</i> |
| Tumor bilobar / unilobar                        | 13,3 vs 5,6 %                       | <i>n.s.</i> |
| Diâmetro do tumor (mm)                          | 61±53 vs 65±45                      | <i>n.s.</i> |
| Classificação T.N.M. (IIB/IIIA/II/I)            | 100 vs 0 vs 12,5 vs 6,7 %           | 0,005       |
| Classificação B.C.L.C. <sup>2</sup> (D/C/B/A)   | 0 vs 4,5 vs 7,1 vs 15 %             | <i>n.s.</i> |
| Classificação Okuda (II e I/ 0)                 | 18,8 vs 3,9 %                       | 0,049       |
| Critérios de Milão (Não/Sim)                    | 6,7 vs 10,7 %                       | <i>n.s.</i> |
| Critérios da U.S.F.C. <sup>3</sup> (Não/Sim)    | 8,7 vs 8,6 %                        | <i>n.s.</i> |
| Classificação de Edmondson e Steiner (III/II/I) | 0 vs 8 vs 17,6 %                    | <i>n.s.</i> |
| Invasão microvascular (Sim/Não)                 | 3,2 vs 12,9 %                       | <i>n.s.</i> |
| Invasão da margem de ressecção (Sim/Não)        | 0 vs 9,4 %                          | <i>n.s.</i> |
| Fibrose (Sim/Não)                               | 7,3 vs 10 %                         | <i>n.s.</i> |
| Grau de fibrose (4/3/2/1/0)                     | 3,8 vs 0 vs 0 vs 25 vs 10 %         | <i>n.s.</i> |
| Esteatose (Sim/Não)                             | 4,3 vs 10,7 %                       | <i>n.s.</i> |
| Grau de esteatose (II/I/0)                      | 0 vs 4,8 vs 10,7 %                  | <i>n.s.</i> |
| Químio-embolização pré-operatória (Sim/Não)     | 9,1 vs 6,9 %                        | <i>n.s.</i> |
| Ressecção <i>major vs minor</i>                 | 9,1 vs 5,6 %                        | <i>n.s.</i> |
| Número segmentos ressecados (5-0)               | 0 vs 10,5 vs 10 vs 14,3 vs 0 vs 0 % | <i>n.s.</i> |
| Ressecção iterativa (Sim/Não)                   | 0 vs 8,3 %                          | <i>n.s.</i> |
| Intervenções associadas (Sim/Não)               | 10 vs 6,1 %                         | <i>n.s.</i> |
| Transfusões sanguíneas (Sim/Não)                | 10,5 vs 5,3 %                       | <i>n.s.</i> |
| Clampagem pedicular (Sim/Não)                   | 4,2 vs 5,9 %                        | <i>n.s.</i> |
| Tempo total de clampagem (min)                  | 34,9±24,8 vs 13±14,7                | <i>n.s.</i> |
| Data da ressecção (1990-9/2000-8)               | 7,1 vs 7,3 %                        | <i>n.s.</i> |

<sup>1</sup> Dados expressos em (%) ou média±desvio padrão

<sup>2</sup> “Barcelona Clinic Liver Cancer”

<sup>3</sup> Universidade de S. Francisco - Califórnia

*ratio*=10,5; sensibilidade=80%; especificidade=77%, acuidade=77%) e revelou-se o único factor prognóstico independente na análise multivariada ( $Exp(B) = 16,6$ ;  $IC95\% 1,4-194$ ;  $p=0,025$ ). A probabilidade de morte operatória aumentou de acordo com a idade entre 0,05% ( $\leq 50$  anos), 2,9% (51-69 anos) e 20,2% ( $\geq 70$  anos) (Fig. 2).

## DISCUSSÃO

A presente série caracterizou-se por uma elevada proporção (27,5%) de doentes com idade superior ou igual a 70 anos (8,7% acima dos 75 anos), com deterioração da função hepática (69% com M.E.L.D. superior ou igual a nove) e com tumores avançados





Quadro V – Áreas abaixo das curvas R.O.C. correspondentes à mortalidade após 69 ressecções hepáticas por hepatocarcinoma

| Mortalidade vs                | aaR.O.C. <sup>1</sup> (%) | IC 95% | p     |
|-------------------------------|---------------------------|--------|-------|
| Idade                         | 83                        | 65-102 | 0,014 |
| Índice de Charlson            | 60                        | 40-85  | n.s.  |
| Classificação de Child        | 52                        | 25-80  | n.s.  |
| M.E.L.D.                      | 48                        | 17-80  | n.s.  |
| iM.E.L.D.                     | 69                        | 54-84  | n.s.  |
| Índice Bécclére <sup>2</sup>  | 83                        | 70-96  | 0,015 |
| Índice Pohl <sup>3</sup>      | 39                        | 17-60  | n.s.  |
| A.P.R.I. <sup>4</sup>         | 43                        | 20-67  | n.s.  |
| C.D.S. <sup>5</sup>           | 29                        | 3-55   | n.s.  |
| A.A.R. (AST/ALT) <sup>6</sup> | 35                        | 6-64   | n.s.  |
| A.P.I. <sup>7</sup>           | 60                        | 36-84  | n.s.  |
| G.U.C.I. <sup>8</sup>         | 47                        | 24-69  | n.s.  |

<sup>1</sup> aaR.O.C.: Área abaixo da “Receiver Operating Characteristic Curve”; IC 95%: Intervalos de confiança 95%.

<sup>2</sup> Modelo Bécclére=0,451 Log<sub>e</sub> Bilirrubinemia mol/L - 0,036 Albuminemia g/L + 0,049 Idade anos + 0,441 (0:s/encefalopatia; 1:”asterixis”, desorientação ou coma) (Poynard T et al, J Hepatology, 1999).

<sup>3</sup> Índice Pohl=1 se AST/ALT<sup>31</sup> e Plaquetas <150 G/L (Pohl A et al; Gastroenterology 2001).

<sup>4</sup> Índice A.P.R.I. (“AST to Platelet Ratio Index”)=(AST/Limite superior normalidade AST) / Plaquetas G/L x 100 (Wai CT et al; Hepatology 2003).

<sup>5</sup> “Cirrhosis Discriminant Score”=Somatório da pontuação relativa a Plaquetas G/L (>340=0; 280-339=1; 220-279=2; 160-219=3; 100-159=4; 40-99=5; <40=6); ALT/AST (>1,7=0; 1,2-1,7=1; 0,6-1,19=2; <0,6=3) e I.N.R. (<1,1=0; 1,1-1,4=1; >1,4=2) (Bonacini M et al; Am J Gastroenterol 1997).

<sup>6</sup> Índice A.A.R. (“AST/ALT Ratio”) (Williams A et al; Gastroenterology 1988).

<sup>7</sup> Índice A.P.I. (“Age-Platelet Index”)=Somatório da pontuação relativa a Plaquetas G/L (≥225=0; 200-224=1; 175-199=2; 150-174=3; 125-149=4; <125=5) e Idade (<30 anos=0; 30-39=1; 40-49=2; 50-59=3; 60-69=4; ≥70=5) (Poynard T et al; J Viral Hepat 1997).

<sup>8</sup> Índice G.U.C.I. (“Göteborg University Cirrhosis Index”)=AST normalizada x I.N.R. x 100 / Plaquetas G/L (Islam S et al; Scand J Gastroenterol 2005).

(23% no Estádio III da classificação T.N.M. e 45% com invasão microvascular). Quarenta e oito por cento das ressecções foram *major* e 13% iterativas.

A taxa de mortalidade (7%) foi análoga à descrita na literatura (4,7%, variando entre 0 e 21,1%)<sup>3,38,39</sup>, tendo sido condicionada por insuficiência hepática<sup>40</sup> na maioria dos casos (60%). A este propósito é inte-

ressante assinalar a discrepância que se verifica entre as taxas de mortalidade após ressecção hepática publicadas na literatura e as encontradas em estudos epidemiológicos populacionais, com demonstraram Asiyanbola B et al<sup>41</sup> em 2008, numa revisão de 7073 pacientes, 47,7% dos quais com hepatocarcinoma (3,6 *versus* 5,6%, respectivamente; *p*<0,05).

Contrariamente ao esperado<sup>4,42,43,44</sup>, a fibrose ou a esteatose não constituíram factores de risco significativos, assim como o M.E.L.D., embora a taxa de mortalidade tenha sido mais elevada nos doentes (27%), com valores superiores ou iguais a onze (12,5 *versus* 6,8%, n.s.; dados não apresentados). Estudos recentes têm sugerido que o M.E.L.D. superior ou igual a nove pode constituir um factor preditivo de morbidade<sup>45</sup> e de mortalidade<sup>46</sup>, no contexto da ressecção hepática por hepatocarcinoma em doentes cirróticos; e que valores superiores ou iguais a 11 se associam a um aumento do risco de insuficiência hepática<sup>47,48</sup>. Em 2009, Cescon M et al<sup>48</sup>, propuseram um algoritmo para avaliação do risco de insuficiência hepática pós-operatória irreversível (superior a 15% nos casos com M.E.L.D. superior a dez) baseado no M.E.L.D., na natrémia e na magnitude da ressecção.

O Índice de Bécclére<sup>22</sup>, factor prognóstico de cirrose descrito por Poynard T et al, em 1994, para avaliação da eficácia da transplantação hepática na cirrose alcoólica, baseado na idade, bilirrubinemia, albuminemia e eventual presença e gravidade da encefalopatia, relacionou-se significativamente com a mortalidade na análise univariável (traduzindo provavelmente a influência da idade, uma vez que os outros factores não foram significativos; dados não apresentados), mas não constituiu uma variável com valor prognóstico independente no estudo multifactorial. Os estadiamentos T.N.M. e Okuda mais avançados associaram-se a uma mortalidade mais elevada, possivelmente por implicarem procedimentos de maior magnitude. A mortalidade foi mais elevada após ressecções “*major*” (9,1 *versus* 5,6%; n.s.), embora não significativamente.

Relativamente aos factores per-operatórios, o carác-



ter iterativo da ressecção não condicionou maior mortalidade, aspecto importante na ponderação do tratamento das recidivas intra-hepáticas do hepatocarcinoma. As transfusões sanguíneas associaram-se a maior mortalidade (10,5 *versus* 5,3%; n.s.), embora sem relevância estatística. Na realidade, numerosos estudos têm sugerido a associação significativa e clinicamente relevante entre as transfusões sanguíneas e a mortalidade e a morbidade após ressecção hepática, inclusive em análises multivariáveis<sup>49,50,51,52</sup>. Os riscos da clampagem vascular, decorrentes das lesões de isquémia-reperusão, da congestão intestinal, das alterações hemodinâmicas, entre outras, particularmente quando contínua e prolongada, têm sido debatidos na literatura<sup>52,53</sup>; neste estudo, o período médio global de clampagem vascular nos doentes falecidos foi mais prolongado (34,9 *versus* 13 minutos; n.s.).

Nesta série, a idade constituiu o único factor preditivo independente de mortalidade operatória; a probabilidade de morte operatória, 0,05% nos casos de idade inferior a 50 anos, aumentou para 20,2% nos idosos com 70 ou mais anos. O limiar considerado (70 anos) não foi arbitrário mas determinado por análise estatística, através do Índice de Youden. Capussotti L et al<sup>3</sup>, numa série publicada em 2008, com 1271 doentes submetidos a ressecção hepática e taxas de mortalidade e de morbidade de 1,8% e 30%, respectivamente, verificaram que a idade, tal como a cirrose e a sépsis pós-operatória, constituíram factores de risco independentes de mortalidade. A redução da reserva fisiológica nos idosos (incluindo a função hepatocelular) e a existência de co-morbilidades não adequadamente valorizáveis poderão contribuir para este facto. Num estudo publicado em 2002, Wakabayashi H et al<sup>54</sup> demonstraram, com uma avaliação cintigráfica, uma redução da massa hepatocitária funcionante com a idade, embora sem alterações morfológicas e com manutenção do fluxo sanguíneo por unidade de volume hepático funcionante; os autores sugeriam a existência de uma discrepância entre o volume do fígado determinado por tomografia computadorizada e o volume hepatocitário funcionante, com potencial impacto na avaliação

pré-operatória da reserva funcional. No entanto, numa série de 488 ressecções hepáticas por hepatocarcinoma, publicada por Kaibori M et al<sup>55</sup> em 2009, a mortalidade e a morbidade operatórias em 155 doentes com idade igual ou superior a 70 anos (20 dos quais com mais de 80 anos) foram análogas às dos restantes (3 *versus* 4%; n.s.; 18 *versus* 19%, n.s., respectivamente); assinala-se, porém, que os primeiros apresentavam maior incidência de comorbilidades mas melhores resultados na avaliação funcional hepática pré-operatória. Outros autores<sup>56</sup> verificaram, também, resultados encorajadores em idosos submetidos a ressecção hepática, como Kondo K et al<sup>57</sup> (taxa de mortalidade de 3,7 *versus* 2,9%; n.s.). Esta problemática torna-se particularmente relevante quando se considera o aumento da esperança de vida na população em geral, o aumento da incidência do hepatocarcinoma com a idade (relacionado, entre outros factores, com as infecções por hepatite B e C e a doença hepática esteatótica não alcoólica) e a exclusão dos doentes com mais de 65 anos por muitos centros de transplantação hepática.

Embora com as limitações inerentes ao carácter retrospectivo, à reduzida dimensão da amostra e ao número limitado de variáveis analisadas, este estudo sugere que a idade avançada, embora não constitua isoladamente uma contra-indicação para a ressecção hepática, deverá condicionar uma avaliação pré-operatória mais minuciosa.

## CONCLUSÃO

Nesta série, a idade constituiu o único factor prognóstico significativo e independente de mortalidade operatória após ressecção hepática por hepatocarcinoma. Torna-se, assim, mandatória uma avaliação exaustiva do risco cirúrgico nos pacientes com idade superior ou igual a 70 anos, que poderá contra-indicar a exérese cirúrgica e condicionar a opção por outras estratégias terapêuticas, paliativas, como a quimio ou radio-embolização trans-arterial, a destruição por radiofrequência ou a alcoolização.



## REFERÊNCIAS

1. Lau WY, Lai ECH: Hepatocellular carcinoma: current management and recent advances. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2008; 7:237-57
2. Bruix J; Sherman M: Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005; 42:1208-36
3. Capussotti L, Viganò L, Giuliante F, Ferrero A, Giovannini I, Nuzzo G: Liver dysfunction and sepsis determine operative mortality after liver resection. *Br J Surg* 2008; 96:88-94
4. McCormack L, Petrowsky H, Jochum W, Furrer K, Clavien P: Hepatic steatosis is a risk factor for postoperative complications after major hepatectomy – A matched case-control study. *Ann Surg* 2007; 245:923-30
5. Dimick JB, Wainess RM, Cowan JA, Upchurch GR Jr, Knol JA, Colletti LM: National trends in the use and outcomes of hepatic resection. *J Am Coll Surg* 2004; 199:31-8
6. Imamura H, Seyama Y, Kokudo N, Maema A, Sugawara Y, Sano K, et al: One thousand fifty-six hepatectomies without mortality in 8 years. *Arch Surg.* 2003;138:1198-206
7. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK et al: Clinical management of hepatocellular carcinoma: conclusions of the Barcelona 2000 E.A.S.L. Conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2001; 35:421-30
8. Vauthey JN, Lauwers GY, Esnaola NF, Do KA, Belghiti J, Mirza N et al: Simplified staging for hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2002; 20:1527-36
9. Llovet JM, Bru C, Bruix J: Prognosis of hepatocellular carcinoma: the B.C.L.C. staging classification. *Semin Liver Dis* 1999; 19:329-38
10. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R: Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973; 60:646-9
11. Freeman RB: MELD: the holy grail of organ allocation? *J Hepato* 2005; 42:16-20
12. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC: A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology* 2000; 31:864-71
13. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, Lok AS: A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38:518-26
14. Ichikawa T, Uenishi T, Takemura S, Oba K, Ogawa M, Kodai S, et al: A simple, noninvasively determined index predicting hepatic failure following liver resection for hepatocellular carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2009;16:42-8
15. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al: Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996; 334:693-9
16. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, Blei AT and Members of the Working Party: Hepatic encephalopathy - definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11<sup>th</sup> World Congress of Gastroenterology, Vienna, 1998: *Hepatology* 2002; 35:716-21
17. ASA Physical Status Classification System. [American Society of Anaesthesiologists website]: [www.asahq.org/clinical/physical\\_status.htm](http://www.asahq.org/clinical/physical_status.htm). 2008. Accessed in February 28<sup>th</sup>, 2008.
18. Lorimer JW, Doumit G: Comorbidity is a major determinant of severity in acute diverticulitis. *Am J Surg* 2007; 193:681-5
19. Charlson ME, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J: Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol* 1994; 47:1245-51
20. Luca A, Angermayr B, Bertolini G, Koenig F, Vizzini G, Ploner M, et al.: An integrated Meld Model including serum sodium and age improves the prediction of early mortality in patients with cirrhosis. *Liver Transp* 2007; 13:1174-80
21. Huo T, Lin H, Huo SC, Lee P, Wu J, Lee F, et al: Comparison of four model for end-stage liver disease-based prognostic systems for cirrhosis. *Liver Transpl* 2008; 14:837-44
22. Poynard T, Naveau S, Doffoel M, Boudjema K, Vanlemmens C, Manton G et al: Evaluation of efficacy of liver transplantation in alcoholic cirrhosis using matched and simulated controls: 5-year survival. *J Hepatol* 1999; 30:1130-7
23. Pohl A, Behling C, Oliver D, Kilani M, Monson P, Hassanein T: Serum aminotransferase levels and platelet counts as predictors of degree of fibrosis in chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:3142-6
24. Bonacini M, Hadi G, Govindarajan S, Lindsay KL: Utility of a discriminant score for diagnosing advanced fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol* 1997; 92:1302-04
25. Williams AL, Hoofnagle JH: Ratio of serum aspartato to alanine aminotransferase in chronic hepatitis: relationship to cirrhosis. *Gastroenterology* 1988; 95:734-9
26. Poynard T, Bedossa P, METAVIR and CLINIVIR cooperative study groups. Age and platelet count count: a simple index for predicting the presence of histological lesions in patients with antibodies to hepatitis C virus. *J Viral Hepat* 1997; 4:199-208



27. Islam S, Antonsson L, Westin J, Lagging M: Cirrhosis in hepatitis C virus-infected patients can be excluded using an index of standard biochemical serum markers. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40:867-72
28. Terminology Committee of the International Hepato-Pancreato-Biliary Association: Brisbane 2000 Terminology of Liver Anatomy & Resections. *HPB* 2000; 2:333-9
29. Strasberg SM: Nomenclature of hepatic anatomy and resections: a review of the Brisbane 2000 system. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2005; 12:351-5
30. Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, Tamimatsu M, Okazaki N, Haregawwa H et al: Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. *Cancer* 1985; 56:918-28
31. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, Watson JJ, Bacchetti P, Venook A, et al: Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology*. 2001; 33:1394-403
32. Edmondson HA, Steiner PE: Primary carcinoma of the liver: a study of 100 cases among 48.900 necropsies. *Cancer* 1954; 7:462-503
33. D'Alessandro A, Kalayoglu M, Sollinger H, Hoffmann RM, Reed A, Knechtle SJ et al: The predictive value of donor liver biopsies for the development of primary nonfunction after orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 1991; 51:157-63
34. Bedossa P, Poinard T: An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C: the METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology* 1996; 24:289-93
35. 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; 240:205-13
36. Balzan S, Belghiti, Farges O, Ogata S, Sauvanet A, Delefosse D et al: The "50:50 criteria" on postoperative day 5: an accurate predictor of liver failure and death after hepatectomy. *Ann Surg* 2005; 242:824-9
37. World Medical Association Declaration of Helsinki – Ethical principles for medical research involving human subjects. [World Medical Association's website]: [www.wma.net/e/policy/b3.htm](http://www.wma.net/e/policy/b3.htm). Accessed in December 23<sup>rd</sup> 2008.
38. Morris-Stiff G, Gomez D, Carino NL, Prasad KR: Surgical management of hepatocellular carcinoma: is the jury still out?: *Surg Oncol* 2008, doi:10.1016/j.suronc.2008.08.003. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>
39. Mullen JT, Ribero D, Reddy KS, Donadon M, Zorzi D, Gautam S, et al: Hepatic insufficiency and mortality in 1,059 non-cirrhotic patients undergoing major hepatectomy. *J Am Coll Surg* 2007; 204:854-64
40. Paugam-Burtz C, Janny S, Delefosse D, Dahmani S, Dondero F, Mantz J, Belgheti J: Prospective validation of the "fifty-fifty" criteria as an early and accurate predictor of death after liver resection in intensive care unit patients. *Ann Surg* 2009; 249: 124-8
41. Asiyanbola B, Chang D, Gleisner AL, Nathan H, Choti MA, Schulick RD, Pawlik TM: Operative mortality after hepatic resection: are literature-based rates broadly applicable? *J Gastrointest Surg* 2008; 12:842-51
42. Veteläinen R, van Vliet A, Gouma D, van Gulik A: Steatosis as a risk factor in liver surgery. *Ann Surg* 2007; 245:20-30
43. Van den Broek MA, Damink S, Dejong C, Lang H, Malagó, Jalan R, Saner F: Liver failure after partial hepatic resection: definition, pathophysiology, risk factors and treatment. *Liver Int* 2008; 26:767-80
44. McCormack L, Capitanich P, Quiñonez E: Liver surgery in the presence of cirrhosis or steatosis: is morbidity increased? *Patient Safety in Surgery* 2008; 2:8; doi:10.1186/1754-9493-2-8; available from:<http://www.pssjournal.com/content/2/1/8>
45. Teh SH, Sheppard BC, Schwartz J, Orloff SL: Model for End-stage Liver Disease score fails to predict perioperative outcome after hepatic resection for hepatocellular carcinoma in patients without cirrhosis. *Am J Surg* 2008; 195:697-701
46. Teh SH, Christein J, Donohue J, Que F, Kendrick M, Farnell M, et al: Hepatic resection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: model of end-stage liver disease (MELD) score predicts perioperative mortality. *J Gastrointest Surg* 2005; 9:1207-15
47. Cucchetti A, Ercolani G, Cescon M, Ravaioli M, Zanello M, Del Gaudio M, et al: Recovery from liver failure after hepatectomy for hepatocellular carcinoma in cirrhosis: meaning of the model for end-stage liver disease. *J Am Coll Surg* 2006; 203: 670-6
48. Cescon M, Cucchetti A, Grazi GL, Ferrero A, Viganò L, Ercolani G, et al: Indication of the extent of hepatectomy for hepatocellular carcinoma on cirrhosis by a simple algorithm based on preoperative variables. *Arch Surg* 2009; 144:57-63
49. Taketomi A, Kitagawa D, Itoh S, Harimoto N, Yamashita Y, Gion T et al: Trends in morbidity and mortality after hepatic resection for hepatocellular carcinoma: an institute's experience with 625 patients. *J Am Coll Surg* 2007; 204:580-7
50. De Boer MT, Molenaar IQ, Porte RJ: Impact of blood loss on outcome after liver resection. *Dis Surg* 2007; 24:259-64
51. Ercolani G, Ravaioli M, Grazi GL, Cescon M, Del Gaudio M, Vetrone G et al: Use of vascular clamping in hepatic surgery: lessons learned from 1260 liver resections. *Arch Surg* 2008; 143:380-7



52. Benzoni E, Lorenzi D, Baccarani U, Adani GL, Favero A, Cojutti A e tal: Resective surgery for liver tumor: a multivariate analysis of causes and risk factors linked to postoperative complications. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2006; 5:526-33
53. Gurusamy KS, Kumar Y, Ramamoorthy R, Sharma D, Davidson BR.: Vascular occlusion for elective liver resections: Cochrane Database Syst Rev. 2009 Jan 21;(1):CD007530
54. Wakabayashi H, Nishiyama Y, Ushiyama T, Maeta H: Evaluation of the effect of age on functioning hepatocyte mass and liver blood flow using liver scintigraphy in preoperative estimations for surgical patients: comparison with CT volumetry. *J Surg Res* 2002; 106:246-53
55. Kaibori M, Matsui K, Ishizaki M, Saito T, Kitade H e Matsui Y: Hepatic resection for hepatocellular carcinoma in the elderly. *J Surg Oncol* 2009; 99:154-160
56. Aldrighetti L, Arru M, Catena M, Finazzi R, Ferla G: Liver resections in over-75-year-old patients: surgical hazard or current practice? *J Surg Oncol* 2006; 93:186-193
57. Kondo K, Chijiwa K, Funagayama M, Kai M, Otani K, Ohuchida J: Hepatic resection is justified for elderly patients with hepatocellular carcinoma. *World J Surg* 2008; 32:2223-9

### Esclarecimentos dos Autores, relativos a dúvidas e comentários dos Revisores

1 – Todos os doentes efectuaram ecografia abdominal (quase sistematicamente sem contraste), exame que na maioria dos casos permitiu a detecção do nódulo (no contexto de vigilância periódica por doença hepática crónica, incidentalmente ou na sequência de sintomatologia abdominal). Para diagnóstico e estadiamento, todos os doentes foram submetidos a TC e/ou RM abdominal. Privilegiou-se a TC de alta resolução, multicorte e com contraste (com imagens em fase pré-contraste, arterial, portal e tardia) e a RM com gadolínio (associando-se esta a ligeira melhoria da acuidade na detecção de hepatocarcinomas entre 1 e 2 cm relativamente à TC). Para o diagnóstico foram adoptados os critérios propostos pela Associação Europeia para o Estudo do Fígado, considerando-se muito específicos de hepatocarcinoma a hipervascularização/realce arterial e o “washout” em fase venosa nos exames imagiológicos dinâmicos. Salienta-se, no entanto, que a presente série se refere a um período temporal longo (1990-2008) com reflexo nos recursos imagiológicos disponíveis.

2 – Actualmente são considerados elegíveis para ressecção hepática os hepatocarcinomas anatomicamente ressecáveis, em doentes com adequada reserva funcional, sem evidências clínicas ou imagiológicas de metástases extra-hepáticas ou invasão macrovascular e sem indicação para transplante hepático, nomeadamente por excederem os critérios, consensuais, de Milão. No entanto, esta série decorreu num longo período de tempo (1990-2008), durante o qual as indicações para transplante evoluíram; em particular, os critérios de Milão foram propostos apenas em 1996 por V. Mazzaferro. Na realidade, 33 (48%) dos doentes da presente série preenchiem os critérios de Milão; destes alguns foram operados antes de 1996, outros apresentaram idade superior a 70 anos e outros, ainda, recusaram a perspectiva de transplante hepático.

3 – Ressecções iterativas” referem-se, neste trabalho, a ressecções de recorrências intra-hepáticas de hepatocarcinoma e não a ressecções programadas “em dois tempos”.

*Dr.ª Beatriz Costa*

### Correspondência

BEATRIZ PINTO DA COSTA  
Clínica Universitária de Cirurgia III  
Hospitais da Universidade de Coimbra  
Praceta Prof. Mota Pinto  
3000-075 Coimbra  
Telefone: 239400417  
Fax: 239402111  
beatrizpcosta@huc.min-saude.pt

