Streszczenie pracy doktorskiej lek. Bartłomieja Banasia

Promotor: prof. dr hab. Piotr Kołodziejczyk

Temat pracy doktorskiej: *„Learning curves analysis for resections of primary and metastatic liver malignancies in terms of patient's safety"*

***(„Analiza krzywych uczenia resekcji pierwotnych złośliwych i przerzutowych guzów wątroby w aspekcie bezpieczeństwa pacjenta")* – cykl publikacji**

Wprowadzenie. Do najczęstszych pierwotnych nowotworów złośliwych wątroby zaliczamy raka wątrobowokomórkowego (Hepatocellurar carcinoma; HCC) oraz raka wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych (Intrahepatic cholangiocarcinoma; ICC), dominują one w krajach rozwiniętych i charakteryzują się złym rokowaniem. Wątroba, ze względu na bogate ukrwienie, jest również częstym miejscem przerzutów wielu nowotworów złośliwych, w tym piersi, jelita grubego, płuc oraz jajników. Wyróżniamy synchroniczne przerzuty do wątroby – występują w chwili rozpoznania podstawowej choroby nowotworowej, oraz przerzuty metachroniczne, rozpoznawane nawet do kilkudziesięciu lat po zakończeniu radykalnego leczenia pierwotnego nowotworu złośliwego. Podstawową metodą radyklanego leczenia zarówno pierwotnych nowotworów wątroby, jak i przerzutów nowotworowych jest ich resekcja chirurgiczna, która stanowi również integralną część szkolenia specjalizacyjnego zarówno z chirurgii ogólnej jak i onkologicznej. Coraz więcej operacji wątroby wykonuje się przy użyciu technik minimalnie inwazyjnych np. z dostępu laparoskopowego lub wykorzystując chirurgię robotyczną. Równocześnie w wielu badaniach potwierdziło zarówno korzystne wyniki terapeutyczne, jak również bezpieczeństwo tych metod,. niemniej jednak szkolenie w zakresie chirurgii otwartej nadal pozostaje ważną kwestią w chirurgii ogólnej i jak również onkologicznej, dlatego w niniejszej dysertacji zaplanowano kompleksową analizę krzywych uczenia się dla otwartych resekcji wątroby wykonywanych w nowotworach złośliwych wątroby w odniesieniu do bezpieczeństwa pacjentów.

Cel badania. Do głównych punktów końcowych należała ocena krzywych uczenia dla: (1) czasu wykonania zabiegu operacyjnego, (2) śródoperacyjnej utraty krwi oraz (3) czasu pooperacyjnego pobytu w szpitalu u pacjentów poddawanych małym i dużym resekcjom wątroby. Drugorzędowymi punktami końcowymi było wystąpienie zarówno małych jak i ciężkich działań niepożądanych u pacjentów poddanych resekcji wątroby. 12

Materiał i metody. Kryteria kwalifikacji do analizy i punkty końcowe. Po uzyskaniu zgody Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Jagiellońskiego przeprowadzono retrospektywną analizę zanonimizowanych danych pacjentów których wykonano laparotomię i resekcję guza wątroby z powodu pierwotnych nowotworów złośliwych wątroby lub przerzutów. Analizowano okres od 1 stycznia 2010 r. do 31 grudnia 2020 r., a wszyscy pacjenci zostali poddani zabiegowi chirurgicznemu wykonanemu przez tego samego chirurga lub – w przypadku pacjentek z rakiem jajnika – przez ten sam zespół operacyjny. Zastosowano następujące kryteria włączenia do analizy: (1) wiek co najmniej 18 lat, (2a) pierwotny rak wątrobowokomórkowy lub wewnątrzwątrobowy rak przewodów żółciowych potwierdzony histopatologicznie, alternatywnie (2b) przerzuty raka jelita grubego do wątroby potwierdzone w raportach histopatologicznych lub (2c) rozpoznanie raka jajnika w stadium IIIC zgodnie z klasyfikacją Międzynarodowej Federacji Ginekologii i Położnictwa (Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique; FIGO) potwierdzone pełnym raportem histopatologicznym oraz (3) brak wcześniejszych operacji wątroby. W oparciu o drugie kryterium w analizie końcowej wyodrębniono następujące trzy grupy pacjentów:

• Grupa 1: pacjenci z pierwotnym nowotworem złośliwym wątroby, u których wykonano wyłącznie prawostronne lub lewostronne hemihepatektomie;

• Grupa 2: Pacjenci z metachronicznymi przerzutami do wątroby raka jelita grubego, u których wykonywano zarówno segmentomię, bisegmentomię, jak również prawo- i lewostronne hemihepatektomie;

• Grupa 3: Kobiety z rakiem jajnika w stadium FIGO IIIC, w tym synchroniczne przerzuty / przerzut do wątroby, u których wykonywano wyłącznie klinową resekcję wątroby jako integralną część operacji cytoredukcyjnej.

Pacjenci z (1) niekompletną dokumentacją medyczną; oraz w Kohorcie 3 dodatkowo (2), którzy byli operowani przez zespól wielodyscyplinarny z udziałem chirurga lub urologa, oraz pacjentki (3) z nienabłonkowym nowotworem złośliwym jajników zostali wyłączeni z badania.

Bezpieczeństwo pacjentów. Bezpieczeństwo pacjentów oceniano na podstawie wystąpienia zdarzeń niepożądanych, które zdefiniowano jako lekkie i ciężkie działania niepożądane. Lekkie działania niepożądane odpowiadały powikłaniom stopnia I–IIIa zgodnie z klasyfikacją Claviena-Dindo i obejmowały: (1) zakażenie rany; (2) przedłużony pobyt w szpitalu (>10 dni); oraz (3) krwiak niewymagający interwencji chirurgicznej. Ciężkie działania niepożądane odpowiadały powikłaniom w stopniu IIIb–V wg. klasyfikacji Claviena-Dindo i były następujące: (1) śmierć pacjenta; (2) przyjęcie na oddział intensywnej terapii; (3) reoperacja z powodu krwawienia dootrzewnowego; (4) rozejście rany pooperacyjnej wymagające ponownego zszycia w znieczuleniu ogólnym; (5) przetoka wątrobowo-żółciowa; a w Kohorcie 3 dodatkowo (6) niesczelność zespolenia jelita grubego; (7) uszkodzenie moczowodu; (8) przetoka pęcherzowo-pochwowa lub odbytniczo-pęcherzykowa. Procedury chirurgiczne. Procedury resekcji wątroby zostały sklasyfikowane zgodnie z anatomiczno-chirurgiczną klasyfikacją resekcji wątroby rekomendowaną przez Międzynarodowe Towarzystwo Chorób Wątroby, Trzustki i Dróg Żółciowych (International Hepato-Pancreato-Biliary Association; IHPBA). Segmentektomię, bisegmentektomię i resekcję klinową wątroby (wykonywane wyłącznie w Kohorcie 3) uznano za małe resekcje wątroby, podczas gdy prawa / lewa hemihepatektomia i prawą / lewą rozszerzona hemihepatektomia oraz dwa przypadki formalnych tylnych resekcji segmentów 6 i 7 (bisegmentomie) zostały sklasyfikowane jako duże resekcje wątroby.

Przebieg szkolenia chirurgicznego.

Polski system kształcenia lekarzy wyróżnia specjalizację w onkologii ginekologicznej, ale nie zapewnia specjalizacji w chirurgii wątrobowo-żółciowej. Dlatego 30 lat temu opracowano, a następnie zwalidowano i wdrożono autorski, bezpieczny program szkolenia w chirurgii 14 wątroby dedykowany specjalistom z zakresu chirurgii ogólnej oraz onkologicznej. W przeciwieństwie do powyższego szkolenie z ginekologii onkologicznej jest w pełni sformalizowane –obowiązkowy jest udział w co najmniej 15 procedurach cytoredukcyjnych u pacjentek z rakiem jajnika w tym wykonanie 5 zabiegów jako operator.

Analiza statystyczna.

Do wykreślenia krzywych uczenia użyto metody skumulowanej sumy kontrolnej wykresów kontrolny (cumulative sum control chart, CUSUM). Wskaźnik masy ciała (BMI) obliczono dzieląc masę ciała przez kwadrat wysokości ciała i przedstawiono go jako kg/m2. Analizowane dane przedstawiono

jako średnią ± odchylenia standardowego (SD) lub jako mediana oraz rozstęp międzykwartylowy (IQR) w zależności od ich rozkładu, ocenianego testem Kolmogorov'a-Smirnov'a. Następnie badane zmienne porównano przy użyciu parametrycznego testu t-Studenta lub nieparametrycznego testu U - Manna-Whitneya. Do oceny danych kategorycznych zastosowano test chi-kwadrat. Wartość $p < 0,05$ uznano za statystycznie istotną, a wszystkie obliczenia zostały wykonywane przy użyciu oprogramowania do analizy danych STATISTICA, (TIBCO Software Inc. 2017, wersja 13.0, Palo Alto, Kalifornia, USA).

Wyniki. Do analizy zakwalifikowano łącznie wyniki 362 pacjentów: 82 (22,65%) przydzielono do Grupy 1, 158 (43,65%) do Grupy 2, a 122 (33,70%) do Grupy 3.

Grupa 1 (Pacjenci z pierwotnymi nowotworami złośliwymi wątroby). Do tej grupy włączono 47 (57,32%) kobiet i 35 (42,68%) mężczyzn w średnim wieku 55,07 lat (±11,64) i ze średnim BMI 26,88 kg/m2 (±4,57). U 61 (74,39%) pacjentów zdiagnozowano raka wątrobowokomórkowego, a u 21 (25,61%) raka wewnątrzwątrobowych przewodów żółciowych. Pacjenci z rakiem wewnątrzwątrobowych przewodów żółciowych byli młodsi, wykazywali niższe BMI i wykazywali mniejszą częstość występowania marskości wątroby w porównaniu z pacjentami ze zdiagnozowanym rakiem wątrobowokomórkowym (odpowiednio: 53,05 lat ±12,21 vs. 60,95 lat ±7,32; p = 0,006; 22,26 kg/m2 ±42,64 vs. 24,52 15 kg/m2 ±3,44; p = 0,008; 50/61 (81,97%) vs. 9/21 (42,86%); p<0.001). W Grupie A mediana czasu zabiegu operacyjnego wynosiła 255 min. (IQR: 110), mediana śródoperacyjnej utraty krwi wynosiła 342 ml (IQR: 154), a mediana czasu pooperacyjnej hospitalizacji wynosiła 10 dni (IQR: 9). Nie stwierdzono istotnych różnic dla mediany czasu zabiegu operacyjnego (250 min. (IQR:105) vs. 290 min. (IQR:60); p=0,245) mediany objętości utraconej krwi (355 ml (IQR:310) vs. 340 ml (IQR:315); p=0,232) ani mediany czasu hospitalizacji po zabiegu (11 dni (IQR:9) vs. 6 dni (IQR:7); p=0,060) pomiędzy pacjentami z rozpoznaniem raka wątrobowokomórkowego a chorymi z rakiem wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych. Na podstawie wykresów czasu zabiegu operacyjnego i śródoperacyjnej utraty krwi w analizie krzywej uczenia zidentyfikowała odpowiednio procedurę 29. i 30. jako punkty odcięcia dla uzyskania stabilizacji i powtarzalności w procesach zdobywania doświadczenia.

W Grupie 1 zaobserwowano 40 (48,78%) powikłań w stopniu I-IIIa oraz 28 (34,15%) powikłań IIIB-V stopnia zgodnie z klasyfikacją Claviena-Dindo. Nie stwierdzono istotnych różnic w częstości powikłań między pacjentami z rakiem wątrobowokomórkowym i rakiem wewnątrzwątrobowych przewodów żółciowych (powikłania w stopniu I-IIIa: 29/61 (45,31%) vs. 12/21 (57,14%); p=0,467 i powikłania w stopniu IIIb-V: 20/61 (32,79%) vs. 8/21 (38,10%); p=0,677). Analiza krzywych uczenia wykazała, że częstość występowania powikłań stopnia IIIIa zgodnie z klasyfikacją Clavien-Dindo zmniejszyła się po 26. zabiegu, co było zgodne z czasem operacji i porównywalne ze śródoperacyjną utratą krwi. Stabilny spadek częstości występowania powikłań stopnia IIIb-V osiągnięto po 37. zabiegu – znacznie później w porównaniu do krzywych czasu zabiegu operacyjnego oraz śródoperacyjnej utraty krwi.

Grupa 2 (Pacjenci z przerzutami raka jelita grubego do wątroby). Grupa 2 składała się ze 158 pacjentów: 76 (49,10%) mężczyzn i 82 (51,90%) kobiet w średnim wieku 57,60 lat (13,03 ±) i średnim BMI wynoszącym 26,88 kg/m2 . Mediana czasu od pierwotnej operacji jelita grubego wynosiła 45 miesięcy (IQR: 36). Łącznie 107 przypadków (67,73%) sklasyfikowano jako małe resekcje wątroby, a 51 (32,27%) jako główne resekcje wątroby zgodnie z terminologią Międzynarodowego Towarzystwa Chorób Wątroby, Trzustki i Dróg Żółciowych. W całej Grupie B mediana czasu zabiegu operacyjnego wyniosła 205 min. (IQR: 165), mediana objętości śródoperacyjnej utraty krwi wynosiła 330 ml (IQR:

540), a mediana pooperacyjnego pobytu w szpitalu wynosiła 6 dni (IQR: 3). Mediana czasu zabiegu operacyjnego oraz mediana pooperacyjnej hospitalizacji były istotnie dłuższe u pacjentów, u których wykonano duże resekcje wątroby w porównaniu z pacjentami poddawanymi małej resekcją wątroby (400 min. (IQR: 195) vs. 170 min. (IQR: 600); p<0,001 oraz 8 dni (IQR: 7) vs. 5 (IQR: 3); p = 0,016). Podobnie większą medianę śródoperacyjnej utraty krwi obserwowano u pacjentów poddanych dużym resekcjom wątroby w porównaniu z pacjentami, u których wykonywano małe resekcji wątroby (450 ml (IQR: 980) vs. 170 ml (IQR: 155); p<0,001). Analizując czas wykonania zabiegu operacyjnego zidentyfikowano procedurę nr 19 jako punkt graniczny uzyskania stabilnego i powtarzalnego doświadczenia chirurgicznego dla małych resekcji wątroby, podczas gdy w przypadkach dużych resekcji wątroby punkt ten odpowiadał procedurze nr 28. Biorąc pod uwagę śródoperacyjną utratę krwi, punkty odcięcia krzywej uczenia się były następujące: procedura nr 17 dla małych i nr 24 dla dużych resekcji wątroby. W całej grupie wystąpiło 71 (44,94%) powikłań w stopniach I-IIIa oraz 28 (17,72%) powikłań w stopniach iiiB-V stopnia z klasyfikacją Claviena-Dindo. Wykazano nieistotne różnice w liczbie powikłań w stopniach I-IIIa oraz IIIb-V między pacjentami poddanymi małym resekcjomw porównaniu do pacjentów, u których wykonano duże resekcje wątroby (46 (42,99%) vs. 25 (49,02%); p = 0,476 oraz 15 (14,02%) vs. 13 (25,49%); p = 0,077). Ponadto analiza krzywych uczenia wykazała, że w przypadku procedur małych resekcji wątroby częstość występowania powikłań w stopniach I-IIIa zmniejszyła się po 19. zabiegu, jednak stabilny spadek powikłań w stopniach IIIb-V wg. klasyfikacji Clavien'a-Dindo został osiągnięty po 61. zabiegu, W przypadku procedur dużych resekcji wątroby powikłania w stopniach I-IIIa ustabilizowały się po 29. zabiegu, a stabilizację liczby powikłań w stopniach IIIb-V obserwowano po 39. Zabiegu

Grupa 3 (Kobiety z rakiem jajnika w stadium IIIC FIGO, w tym synchroniczne przerzuty do wątroby). W ogólnej liczbie 122 kobiet kwalifikujących się do badania u 22 (18,03%) pacjentek potwierdzono podczas operacji cytoredukcyjnej obecność nacieku lub nacieków nowotworowych obejmujących wątrobę wykonując jednoczasowo klinową resekcję ognisk nowotworowych w wątrobie – pacjentki te zostały wyodrębnione do Grupy 3-A, podczas gdy Grupa 3-B obejmowała 100 (81,97%) kobiet, które nie wymagały takich procedur. W całej Grupie 3 mediana czasu zabiegu operacyjnego wynosiła 345,00 min (IQR: 195,50), mediana śródoperacyjnej utraty krwi wynosiła 2120,00 ml (IQR: 1422,50), a mediana czasu pooperacyjnej hospitalizacji 11,00 dni (IQR: 7,00). Nie stwierdzono również istotnych różnic między grupami 3-A i 3-B w medianie czasie trwania zabiegu operacyjnego (360,00 min. (IQR: 205,00) vs. 330,00 min. (IQR: 195,00); p=0,287), medianie śródoperacyjnej utraty krwi (1805,00 ml (IQR: 1660,00) vs. 2135,00 ml (IQR: 1275,00); p=0,279) ani też medianie czasu pooperacyjnego pobytu w szpitalu (10,00 (IQR: 2,50) vs. 11,00 (IQR: 8,00); p=0,194). W grupie 3-A analiza krzywych uczenia wykazała, Iż zabieg nr 10 był punktem odcięcia do uzyskania stabilizacji i powtarzalności czasu zabiegu operacyjnego; w grupie 3-B punkt ten został ustalony na procedurze nr 56. Podobnie podczas analizy całej kohorty, to właśnie procedura nr 53 została zidentyfikowana jako punkt odcięcia stabilnego i powtarzalnego czasu operacji. Śródoperacyjna analiza utraty krwi obu grup pozwoliła zidentyfikować przypadki nr 10 i nr 53 jako punkty odcięcia stabilizacji procedur chirurgicznych. W całej Grupie 3 stabilizację śródoperacyjnej utraty krwi osiągnięto na procedurze nr 62. W Grupie 3 powikłania w stopniach stopnia I-IIIa stwierdzono u 62 (51,66%), a powikłania w stopniach IIIb-V u 42 (35,00%) pacjentek. Nie stwierdzono istotnych różnic w częstości występowania powikłań w stopniach I-IIIa oraz IIIb-V między grupą 3-A i grupą 3-B (9 (41,00%) vs. 53 (54,08%); p = 0,777 oraz 8 (36,36%) vs. 34 (34,69%); p = 0,882). Ponadto analiza krzywych uczenia dotycząca powikłań chirurgicznych wykazała, że w całej Grupie 3 częstość występowania powikłań w stopniach

I-IIIa ustabilizowała się po 53. procedurze, natomiast stabilny spadek powikłań w stopniach IIIb-V wg. klasyfikacji 18 Clavien'a-Dindo osiągnięto po 61. zabiegu. Stabilizację powikłań w stopniach I-IIIa oraz IIIbV uzyskano odpowiednio z 12. i 47. zabiegiem dla Grupy 3-A, podczas gdy w Grupie 3-B ustabilizowały się one po 17. i 56. procedurze.

Wnioski.

1. W otwartych hemihepatektomiach czas zabiegu operacyjnego oraz śródoperacyjna utrata krwi nie mogą być predyktorami powikłań w stopniach IIIb-V zgodnie z klasyfikacją Clavien'a-Dindo.

2. Krzywe uczenia się dla dużych resekcji wątroby z powodu guzów przerzutowych są podobne do krzywych uczenia się hemihepatektomii wykonywanych w pierwotnych nowotworach złośliwych wątroby, dlatego rodzaj i charakter guza wątroby (pierwotny lub przerzutowy) nie wydaje się wpływać na krzywą uczenia się.

3. Zgodnie z oczekiwaniami, małe resekcje wątroby wykonywano szybciej i z mniejszym poziomem śródoperacyjnej utraty krwi, z krótszymi pobytami pooperacyjnymi i mniejszą liczbą powikłań zgodnie z klasyfikacją Clavien'a-Dindo w porównaniu z dużymi resekcjami wątroby.

4. Potrzeba było mniej procedur, aby uzyskać stabilizację i powtarzalność czasu operacyjnego i śródoperacyjnej utraty krwi w małych resekcjach wątroby w porównaniu z dużymi resekcjami wątroby.

5. Klinowa resekcja wątroby jako integralna składowa chirurgii cytoredukcyjnej u kobiet z zaawansowanym rakiem jajnika może być bezpiecznie wykonywana przez ginekologów onkologów.

6. Dodatkowo klinowa resekcja wątroby wykonywana przez ginekologa onkologa w ramach operacji cytoredukcyjnej nie zwiększa ryzyka powikłań, nie wpływa istotnie na czas zabiegu operacyjnego, ani śródoperacyjną utratę krwi jak również czas pooperacyjnej hospitalizacji.

Summary

Background. Hepatocellular carcinoma (HCC) and intrahepatic cholangiocarcinoma (ICC) are the two most common primary malignant liver cancers affecting mostly developing populations and presenting poor prognoses. Additionally, liver is a critical organ and a common metastatic site of many malignancies, including breast, colorectal, lung, and ovarian. These metastases can be recognized synchronously with primary tumour diagnoses or can occur up to decades after the primary radical treatment completion. Liver resections have become the first-line treatment for primary and metastatic tumours and, therefore, are considered a core aspect of surgical training. More and more of liver surgeries are performed using minimally invasive techniques such as e.g. laparoscopic and robotic approaches, and a significant amount of research confirmed both the feasibility and safety of those methods. Nevertheless, open surgery still remains an important element of general and oncologic surgery residency training, and therefore, we intended to investigate the learning curves for open surgery in liver malignancies in relation to patients' safety.

Aim. Learning curves for (1) operating time; (2) intraoperative blood loss; and (3) postoperative hospital stay duration in patients undergoing small and major liver resections were the primary endpoints. The secondary endpoints were incidences of minor and severe adverse effects of liver resections.

Material and Methods.

Eligibility of the study and endpoints.

A retrospective analysis of the medical registry comprising patients who underwent laparotomy and liver tumour resection due to primary liver malignancies or metastases was approved by the Institutional Review Board. The study covered the period from 01 January 2010 until 31 December 2020, and all patients included received surgery performed by the same surgeon or, in case of the women with ovarian cancer, the same operating team. The 20 inclusion criteria were as follows: (1) age 18 years or above; (2) no previous liver surgeries; and (3a) primary HCC or ICC in histopathological reports or (3b) liver metastases of colorectal cancer confirmed in histopathological reports or (3c) full histopathological report confirming ovarian cancer diagnosis at stage IIIC according to the International Federation of Gynaecology and Obstetrics (FIGO) classification. Based on the above criteria, the following three patient cohorts were distinguished for final analyses:

• Cohort 1: patients with a primary liver malignancy, undergoing left / right hemihepatectomies;

• Cohort 2: patients with metachronous liver metastases of colorectal cancer, undergoing segmentomies, bisegmentomies and left / right hemihepatectomies where required;

• Cohort 3: women with FIGO stage IIIC ovarian cancer including synchronous liver metastases, undergoing solely liver wedge resections.

Patients (1) with incomplete medical records; or, as it was the case in Cohort 3, (2) who had surgery co-performed by a colorectal, oncologic, hepatobiliary surgeon or a urologist; or (3) with a non-epithelioid ovarian malignancy were excluded from the study. The primary endpoints analysed were as follows: (1) operating time measured from skin incision to skin closure; (2) intraoperative blood loss level, defined as blood volume removed by suction; and (3) postoperative hospital stay length from

the first postoperative day to hospital discharge date. Secondary endpoints determine the performed procedures' safety.

Patient safety factors.

Patient safety was evaluated based on the presence of adverse events, an inevitable aspect of the medical services provided, and these events were defined either as minor adverse effects or severe adverse effects. Minor adverse effects matched complications type I–IIIa according to the Clavien−Dindo classification and included: (1) wound infection; (2) prolonged hospital stay (>10 days); and (3) nonsurgically managed hematoma. Severe adverse effects corresponded with the Clavien−Dindo IIIb–V complications and were as follows: (1) patient death; (2) admission to the intensive care unit; (3) reoperation due to 21 intraperitoneal bleeding; (4) wound dehiscence requiring re-suturing under general anaesthesia; (5) hepatobiliary fistula; and additionally in Cohort 3, (6) leakage of rectosigmoid colon anastomosis; (7) ureteral leakage; (8) vesico-vaginal and recto-vesical fistula.

Surgical procedures type.

Liver resection procedures were classified according to the Brisbane 2000 Terminology of Liver Anatomy and Resections. Segmentectomies, bisegmentectomies and liver wedge resections (performed exclusively in Cohort 3) were considered small liver resections, while right / left hemihepatectomies and right / left extended hemihepatectomies as well as two cases of formal posterior segments 6 and 7 resections (bisegmentomies) were classified as major liver resections.

Basic characteristics of surgical training.

Although the Polish surgical training system distinguishes a specialisation in gynaecologic oncology, it does not provide a specialisation in hepatobiliary surgery. That is why 30 years ago, our tertiary surgery unit established and then developed a proprietary tutoring program in that procedure. Currently, the program is dedicated to specialists in general, colorectal and oncologic surgery. At present, one surgeon is training at a time, and starts operating only after finishing the theoretical tutorial and assisting in at least 20 hepatobiliary procedures. Such a procedure is safe for the patient, and it also allows the surgeons in training to develop their own competences and gain experience. Contrary to the above, the training in gynaecologic oncology is well-established and formalised – during one's residency, it is mandatory to perform at least 15 cytoreductive procedures in ovarian cancer patients under direct supervision, including 5 as the leading surgeon. In Cohort C, therefore, the monodisciplinary surgical team consisted of two gynaecologic oncologists who performed cytoreductive surgery during the whole study period. The third member of the surgical team was under training in obstetrics and gynaecology, and rotated according to their residency program.

Statistical Analysis.

The cumulative sum control chart (CUSUM) analysis was used to investigate the learning curve in terms of operative time, intraoperative blood loss level and the length of hospital stay, as well as incidences of minor and severe adverse effects. Body mass index (BMI) was calculated by dividing the body mass by the square of the body height and is presented as kg/m2. Data are presented as the mean ± standard deviation (SD) or as the median and interquartile range (IQR) depending on their distributions, which were checked using the Kologomorov–Smirnov test. Then, the study groups were

compared using the parametric Student's t-test and the nonparametric Mann–Whitney U test as appropriate. For evaluating categorical data, the chi-squared test was employed. A p value < 0.05 was considered statistically significant, and all the calculations were performed using STATISTICA data analysis software (TIBCO Software Inc. 2017, version 13.0, Palo Alto, CA, USA).

Results. In total, 362 cases were eligible for analysis: 82 (22.65%) were assigned to Cohort 1, 158 (43.65%) to Cohort 2 and 122 (33.70%) to Cohort 3.

Cohort 1 (Patients with a primary liver malignancy)

The study group comprised 82 patients: 47 (57.32%) females and 35 (42.68%) males with a mean age of 55.07 years (±11,64) and a mean BMI of 26.88 kg/m2 (±4.57). 61 (74.39%) patients were diagnosed with HCC, while 21 (25.61%) with ICC. Patients suffering from ICC were significantly younger, with a lower BMI and showed a lower prevalence of liver cirrhosis compared to patients diagnosed with HCC (respectively, 53.05 years ±12.21 vs. 60.95 years ±7.32; p=0.006; 22.26 kg/m2±42.64 vs. 24.52 kg/m2 ±3.44; p=0.008; 50/61 (81.97%) vs. 9/21 (42.86%); p<0,001). In the whole cohort, the median operating time was 255 min. (IQR: 110), the median intraoperative blood was 342 mL (IQR: 154), and median postoperative hospital stay was 10 days (IQR: 9). There were no significant differences between patients with HCC and ICC concerning the variables presented (250 min. (IQR:105) 23 vs. 290 min. (IQR:60); 0.245 and 355 mL (IQR:310) vs. 340 mL (IQR:315); 0.232 and 11 days (IQR:9) vs. 6 days (IQR:7); p=0.060). Based on operating time and the intraoperative blood loss, the CUSUM analysis identified procedures no. 29 and 30, respectively, as the cut-off points of gaining stable and repeatable surgical experience.

In the entire cohort, 40 (48.78%) grade I-IIIa and 28 (34.15%) grade IIIB-V complications according to the Clavien−Dindo classification occurred, and there were no significant differences between HCC and ICC patients in complication rates (grade I-IIIa: 29/61 (45.31%) vs. 12/21 (57.14%); p=0,467 and grade IIIb-V: 20/61 (32.79%) vs. 8/21 (38.10%); p=0.677). The CUSUM analysis showed that the incidence of grade I-IIIa complications according to the Clavien−Dindo classification decreased after the 26th procedure, which was consistent with the operative time and comparable intraoperative blood loss levels. A stable decrease in the incidence of grade IIIb-V complications was accomplished after the 37th procedure, which was significantly higher than the operative time and intraoperative blood loss peak points.

Cohort 2 (Patients with metachronous liver metastases of colorectal cancer)

Cohort 2 comprised 158 patients: 76 (49.10%) males and 82 (51.90%) females of a mean age of 57.60 years (±13.03) and a mean BMI of 26.88 kg/m2. The median time from primary colorectal surgery was 45 months (IQR: 36). A total of 107 cases (67.73%) were classified as small liver resections and 51 (32.27%) as major liver resections according to the Brisbane 2000 terminology. In the entire group, the median operating time was 205 min. (IQR: 165), the median intraoperative blood was 330 mL (IQR: 540), and median postoperative hospital stay was 6 days (IQR: 3). The median operating time and median postoperative hospital stay were significantly longer in patients with major liver resections compared to patients undergoing small liver resection (400 min. (IQR: 195) vs. 170 min. (IQR: 600); p<0,001 and 8 days (IQR: 7) vs. 5 (IQR: 3); p=0.016). Similarly higher median intraoperative blood loss was observed in patients with major liver resections compared to 24 patients undergoing small liver resection (450 mL (IQR: 980) vs. 170 mL (IQR: 155); p<0.001).

Based on operating time, the CUSUM analysis identified procedure no. 19 as the cutoff point of gaining a stable and repeatable surgical experience in patients with small liver resections, while in major liver resection cases, this point was established at procedure no. 28. When taking the intraoperative blood loss level into consideration, the cut-off points for the learning curve were following: procedure no. 17 for small and no. 24 for major liver resections.

In the entire cohort, 71 (44.94%) grade I-IIIa and 28 (17.72%) grade IIIB-V complications according to the Clavien−Dindo classification occurred. Some insignificant differences were reported in the number of both grade I-IIIa and grade IIIb-V complications between the small and major liver resections (46 (42.99%) vs. 25 (49.02%); p= 0.476 and 15 (14.02%) vs. 13 (25.49%); p=0.77). Furthermore, the CUSUM analysis showed that in the small liver resections cohort, the incidence of grade I-IIIa complications decreased after the 19th procedure, however, a stable decrease in grade IIIb-V complications was accomplished after the 61st procedure, which was significantly higher than the operative time and intraoperative blood loss peak points. In the major liver resections group, the prevalence grade I-IIIa complications stabilized after the 29th procedure, and stabilization of grade IIIb-V complications was observed after the 39th procedure.

Cohort 3 (Women with FIGO stage IIIC ovarian cancer including synchronous liver metastases)

Out of the total number of 122 women eligible for the study, we confirmed 22 (18.03%) patients with liver wage resection during the debulking surgery, and these were included in Group 3-A. Group 3-B comprised 100 (81.97%) women who did not require this procedure. In the entire cohort, the median operating time was 345.00 min (IQR: 195.50), the median intraoperative blood loss was 2120.00 mL (IQR: 1422.50) and the median hospital stay was 11.00 days (IQR: 7.00). There were no significant differences between groups 3-A and 3-B in the median operating time (360.00 min. (IQR: 205.00) vs. 330.00 min. (IQR: 195.00); p=0.287), median intraoperative blood loss (1805.00 mL (IQR: 1660.00) vs. 2135.00 mL (IQR: 1275.00); p=0.279) or postoperative hospital stay (10.00 (IQR: 2.50) vs. 11.00 (IQR: 8.00); p=0.194). In Group 3-A, the CUSUM analysis of operating time indicated that procedure no. 10 was the cut-off point of gaining a stable and repeatable surgical experience; in Group 3-B, this point was established at procedure no. 56. Similarly, when the entire cohort was analysed, it was procedure no. 53 which was identified as the cut-off point of attaining a stable and repeatable operating time. The intraoperative blood loss analysis of both groups allowed us to identify cases no. 10 and no. 53 as the cut-off points of procedure stabilization. In the entire cohort, the stabilization of intraoperative blood loss was achieved at procedure no. 62.

When it comes to the incidence rate of grade I-IIIa and IIIb-V complications, there were 62 (51.66%) and 42 (35.00%) cases, respectively, in the entire cohort. There were no significant differences in the incidence of grade I-IIIa and IIIb-V complications between Group A and Group B (9 (41.00%) vs. 53 (54.08%); p=0.777 and 8 (36.36%) vs. 34 (34.69%); p=0.882). Furthermore, the CUSUM analysis of surgical complications showed that in the entire cohort, the incidence of grade I-IIIa complications stabilized after 53rd, and a stable decrease in grade IIIb-V complications was accomplished after the 61st procedure. For Group 3-A, the stabilization of grade I-IIIa and IIIb-V complications was gained with the 12th and 47th procedure, respectively, while in Group 3-B, they stabilized with the 17th and 56th procedure.

Conclusions.

1. In open hemihepatectomies, the operative time and intraoperative blood loss cannot be considered as surrogates for grade IIIb-V complications according to the Clavien−Dindo classification, as they present significantly different learning curves.

2. Learning curves for major liver resections due to metastatic tumours are similar to the learning curves of hemihepatectomies performed in primary liver malignancies, 26 therefore, the type and character of a liver tumour (primary or metastatic) does not seem to influence the learning curve.

3. As expected, small liver resections were performed faster, with lower intraoperative blood loss levels, shorter postoperative stays, and fewer complications according to the Clavien−Dindo classification when compared to major liver resections.

4. Fewer procedures were needed to gain stabilization and repeatability in operating times and intraoperative blood loss levels in small liver resections compared to major liver resections.

5. Wedge liver resection performed as a part of cytoreductive surgery in women with advanced ovarian cancer can be performed safely and feasibly by gynaecologic oncologists.

6. Additionally, the wedge liver resections do not increase the risk of surgical complications, nor significantly affects operating time, intraoperative blood loss or postoperative hospital stay length.