



Mémoire de Maîtrise en médecine N° 847

# Facteurs de risque des embolies pulmonaires post-hépatectomie: une étude rétrospective

## **Etudiant**

Minh Khoa Truong

Faculté de biologie et de médecine, UNIL

## **Tuteur**

Dr. Nermin Halkic

Service de chirurgie viscérale, CHUV

## **Co-tuteur**

Dr. Emilie Uldry

Service de chirurgie viscérale, CHUV

## **Expert**

Dr. Catherine Blanc

Service d'anesthésiologie, CHUV

Lausanne, 2013

## **Abstract**

Contexte: Parmi les complications de toute chirurgie, on retrouve l'embolie pulmonaire, dont l'issue est potentiellement fatale. Peu de travaux cependant ont été effectués pour étudier les facteurs de risques associés à une embolie pulmonaire après une chirurgie hépato-biliaire en particulier.

Objectif: Le but de notre travail est d'étudier et comparer aux rares résultats existants les facteurs de risque ainsi que les conséquences d'une embolie pulmonaire post-hépatectomie. Les données pourront éventuellement être utilisées pour cibler les patients à risque et améliorer la prévention.

Résultats: Le diagnostic d'embolie pulmonaire a été posé chez 24 patients (8%) au CT-scan dans la période post-opératoire. Le délai moyen entre l'opération et le diagnostic était de 5 jours (1-15j). La comparaison des patients du groupe EP (n = 24) au groupe Non-EP (n = 272) montre un BMI médian plus élevé (27 vs 24 kg/m<sup>2</sup>, p=0.006), un taux plus élevé de résections majeures (71 vs 43%, p=0.01) ainsi qu'une durée opératoire plus longue (310 vs 260 min, p=0.001). La durée totale d'hospitalisation était également supérieure dans le groupe EP (22 vs 11j, p<0.05), de même que la durée de séjour aux soins intensifs (3 vs 1j, p<0.05). La mortalité globale à 90j post-opératoires était de 3.3%, la mortalité du groupe EP étant nulle.

Conclusion: Les résultats de cette étude rétrospective ont démontré l'association des embolies pulmonaires post-hépatectomie avec l'obésité, les hépatectomies majeures, ainsi qu'une longue durée d'opération. L'incidence non négligeable des embolies prouve la nécessité d'une prophylaxie thrombo-embolique.

**Mots-clés:** chirurgie, hépato-biliaire, hépatectomie, complication, embolie

## Remerciements

Mes remerciements au Dr. Halkic et à la Dresse Uldry pour leurs précieux conseils, ainsi que le temps et l'effort fournis pour la supervision de ce travail.

Je tiens également à remercier le Dr. Muradbegovic et le Dr. Blaser, du service de chirurgie viscérale du CHUV, de m'avoir signalé les cas pertinents pour mon étude.

## Table des matières

Abstract.....	2
Remerciements.....	3
Introduction.....	5
Matériel et méthodes.....	6
Résultats.....	8
Tableau 1. Données pré-opératoires .....	9
Tableau 2. Données opératoires.....	11
Tableau 3. Données post-opératoires.....	12
Discussion.....	13
Conclusion.....	15
Références.....	16

## Introduction

Actuellement, la chirurgie hépato-biliaire possède un taux global de complications post-opératoires situé entre 20 et 30% selon les études les plus récentes, ainsi qu'un taux de mortalité entre 1 et 4%.<sup>1-4</sup> Parmi ces complications, on retrouve la maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV), entité pathologique regroupant la thrombose veineuse profonde (TVP) et l'embolie pulmonaire (EP), dont l'issue est potentiellement fatale. Plusieurs études ont démontré une incidence entre 0.6 et 3.2% pour les TVP et 0.3 et 1.1% pour les EP après une chirurgie générale majeure.<sup>5,6</sup> Les facteurs de risque classiques d'un événement thrombo-embolique (ETE) post-opératoire sont le type et la durée de la chirurgie, la durée d'alitement, la malignité de la pathologie, l'obésité, l'âge, ainsi que les antécédents de MTEV.<sup>7-9</sup> Peu de travaux cependant ont été effectués concernant les facteurs de risque d'événement thrombo-embolique post-opératoire spécifiques à la chirurgie hépato-biliaire. Melloul et al. ont montré dans leur étude de 2012 qu'un BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>, une chirurgie hépatique majeure, ainsi qu'un foie sain sont des facteurs de risque d'embolie pulmonaire après résection hépatique.<sup>10</sup> Chez les patients avec parenchyme hépatique sain, un des mécanismes suggérés est la présence d'un état pro-coagulant lors de la régénération tissulaire, une hypercoagulabilité ayant en effet été prouvée dans plusieurs cohortes de patients post-hépatectomies.<sup>11,12</sup> Pour prévenir les événements thrombo-emboliques, Reddy et al. ont recommandé une prophylaxie pharmacologique, leurs patients traités ayant une incidence d'embolie pulmonaire post-hépatectomie majeure significativement inférieure à celle du groupe non traité (2.2 vs 4.2%,  $p=0.03$ ).<sup>13</sup> Certains chirurgiens ont toutefois des recommandations contradictoires par crainte de l'état anti-coagulant causé par l'insuffisance hépatique transitoire post-opératoire et du risque d'hémorragie, et retardent voire évitent la prescription de prophylaxie thrombo-embolique.<sup>14</sup>

Ces éléments nous ont amenés à nous intéresser à leur applicabilité chez les patients de notre établissement hospitalier (CHUV). Le but de notre travail est d'étudier et comparer aux rares résultats existants les facteurs de risque ainsi que les conséquences d'une embolie pulmonaire post-hépatectomie. Les données pourront éventuellement être utilisées pour cibler les patients à risque et améliorer la prévention.

## Matériel et méthodes

### *Type d'étude*

Il s'agit d'une étude rétrospective incluant tout patient ayant bénéficié d'une hépatectomie dans le service de chirurgie viscérale du CHUV entre janvier 2005 et juin 2012. Entre 2005 et 2008, les patients ont été recherchés dans les archives médicales de l'institution, et dès 2009, dans une base de données prospective du service de chirurgie viscérale. Dans le système d'archivage électronique (Archimède) ont été consultés les protocoles opératoires, d'anesthésie, les rapports de radiologie, de pathologie, les lettres de sortie ainsi que tout document estimé potentiellement contributif et ceci pour chaque patient. Le protocole d'étude a été approuvé par le comité d'éthique de l'institution.

### *Patients*

Deux groupes ont été constitués, l'un comprenant les patients avec embolie pulmonaire post-opératoire confirmée par un angio-CT thoracique, l'autre étant le groupe contrôle (sans embolie pulmonaire). Les variables d'ordre démographique, pathologique et opératoire ont été relevées pour chaque patient et apparaissent dans les tableaux 1, 2 et 3.

### *Données pré-opératoires*

L'âge a été classifié en deux catégories, <65 ans et ≥65 ans, de même que le BMI, <25 kg/m<sup>2</sup> et ≥25 kg/m<sup>2</sup>, selon les recommandations de l'OMS.<sup>15</sup> Le score ASA (American Society of Anesthesiologists) a été établi lors de la consultation d'anesthésie pré-opératoire en fonction des comorbidités.<sup>16</sup> Les patients ayant eu dans le passé une embolie pulmonaire (EP) ou une thrombose veineuse profonde (TVP) ont été considérés positifs pour un antécédent de maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV), selon la définition du Classement International des Maladies (CIM).<sup>17</sup> En ce qui concerne le tabagisme, il a été décidé de séparer les patients fumant activement, et ceux ayant arrêté ou n'ayant jamais fumé.

Les indications opératoires ont été séparées en trois groupes: lésions hépatiques bénignes, cancers primaires du foie (carcinome hépatocellulaire et cholangiocarcinome), et lésions métastatiques de cancer colorectal, endocrine ou autre. Dans les cas de pathologie maligne, nous avons pris en compte l'éventuelle administration d'un traitement de chimiothérapie néoadjuvante comme potentiel facteur de risque. Le recours à une embolisation portale ou non, utilisée pour obtenir une hypertrophie

du foie restant (controlatéral) avant une hépatectomie, a également été étudié comme facteur de risque.<sup>18</sup> Les rapports d'anatomo-pathologie nous ont permis d'établir la présence de maladies du parenchyme hépatique telles que stéatose, fibrose, et cirrhose.

#### *Données opératoires*

Seuls les cas d'hépatectomies partielles, majeures et mineures, ont été sélectionnés pour cette étude, les hépatectomies totales ayant été exclues. L'hépatectomie majeure est définie comme une résection de 3 segments hépatiques de Couinaud ou plus.<sup>19</sup> Lorsqu'une manœuvre de Pringle (clampage du pédicule hépatique) a été effectuée à une ou plusieurs reprises, la durée totale a été prise en compte.<sup>20</sup> Les protocoles d'anesthésie ont permis de relever les nombres de culots érythrocytaires transfusés lors de l'intervention. Si en sus de l'hépatectomie un autre geste chirurgical a été effectué dans le même temps opératoire, les données ont été relevées lors de l'élaboration de la base de données. La cholécystectomie étant effectuée de routine lors d'une hépatectomie, elle n'a pas été considérée comme une opération additionnelle.

#### *Données post-opératoires*

Le type d'antalgie post-opératoire a été choisi en fonction du type de chirurgie (laparoscopique ou par laparotomie) et du souhait des patients. Les complications de grade I à grade V, selon la classification de Clavien-Dindo, ont été étudiées.<sup>21</sup> Nous nous sommes intéressés aux complications non seulement abdominales et chirurgicales (e.g. biliome, fuite biliaire, abcès, iléus, etc.) mais également médicales (i.e. pulmonaire et hépatique). L'ascite, l'insuffisance hépato-cellulaire, ainsi que ses conséquences, notamment l'encéphalopathie associée, ont été considérées comme des complications hépatiques. Les complications pulmonaires autres que les embolies pulmonaires ont été recensées: foyer de pneumonie, épanchement pleural, pneumothorax, atélectasie, et insuffisance respiratoire. Les cas de mortalité post-opératoire (complications de grade V) ont été comptabilisés dans un délai de 90 jours au plus tard après l'intervention chirurgicale.

#### *Statistiques*

Les analyses statistiques des données ont été effectuées grâce au logiciel IBM SPSS Statistics (version 20.0). Le test exact de Fisher a été utilisé pour comparer les variables binaires, et le test de Mann-Whitney pour les variables continues. Un  $p < 0.05$  (test bilatéraux) a été considéré comme statistiquement significatif.

## Résultats

Entre 2005 et 2012, 296 patients ont bénéficié d'une chirurgie hépato-biliaire. La grande majorité a été opérée électivement, avec seulement 9 (3%) cas opérés d'urgence. La voie d'abord laparoscopique a été choisie chez 15 (5%) des patients et la laparotomie chez 281 (95%).

### *Embolies pulmonaires*

Le diagnostic d'embolie pulmonaire a été posé chez 24 patients (8%) au CT-scan dans la période post-opératoire. Le délai moyen entre l'opération et le diagnostic était de 5 jours (1-15j). Les symptômes présentés étaient la dyspnée (n=13, 54%) et les douleurs thoraciques (n=7, 29%), ces symptômes étant simultanés chez 2 patients. Chez les autres patients (n=6, 25%), ce sont la désaturation (saturation O<sub>2</sub> <90%) et la tachycardie qui ont été les signes d'alerte. A noter seulement 1 cas (4%) d'insuffisance respiratoire ayant nécessité une ventilation invasive. La localisation des embolies pulmonaires était la suivante : 4 centrales (17%) et 20 segmentaires ou sous-segmentaires (83%). 13 de ces embolies (54%) étaient bilatérales. Au CT-scan, des thromboses veineuses ont été détectées chez 4 patients (17%), toutes aux membres inférieurs. Le traitement des embolies a été effectué selon les guidelines de notre établissement hospitalier et a consisté en l'administration d'héparine non fractionnée (Liquémine®) par voie intraveineuse (i.v.) chez 17 patients (71%) et d'héparine de bas poids moléculaire (Clexane®) par voie sous-cutanée (s.c.) chez 5 patients (21%). 2 patients (8%) ont nécessité l'injection alternative d'argatroban i.v. suite à une thrombopénie induite par l'héparine (TIH).

### *Prophylaxie thrombo-embolique*

En pré-opératoire, tous les patients ont reçu une prophylaxie thrombo-embolique à base d'héparine de bas poids moléculaire (HBPM), selon les recommandations institutionnelles. En phase post-opératoire, la prophylaxie a consisté en l'administration d'héparine non fractionnée, dès 6h après l'intervention et si le temps de prothrombine (TP) ≥50%. Le relais a été effectué, dès la bonne évolution clinique et biologique du patient, par l'administration d'HBPM, selon les recommandations institutionnelles.

Tableau 1. Données pré-opératoires

	Avec embolie pulmonaire (EP)		Sans embolie pulmonaire (Non-EP)		p
	N = 24	%	N = 272	%	
<b>Sexe</b>					
Homme	15	62	167	61	1
Femme	9	38	105	39	
<b>Age</b>					
Médian	66		62		0.051
<65 ans	9	38	161	59	0.052
≥65 ans	15	62	111	41	
<b>BMI</b>					
Médian	27		24		0.006*
<25 kg/m <sup>2</sup>	4	17	144	53	0.001*
≥25 kg/m <sup>2</sup>	20	83	128	47	
<b>Score ASA</b>					
1-2	17	71	200	74	0.81
3-4	7	29	72	26	
Antécédents MTEV <sup>1</sup>	2	8	29	11	1
Tabagisme actif	4	17	45	17	1
Hypertension artérielle	12	50	127	47	0.83
Diabète Type II	6	25	33	12	0.11
Cardiopathie	7	29	51	19	0.28
Néphropathie	3	13	26	10	0.72
Pneumopathie	3	13	32	12	1
Hépatopathie	7	29	99	36	0.66
<b>Indication opératoire</b>					
Lésion bénigne	7	29	71	26	0.46
Cancer primaire	7	29	57	21	
Métastase	10	42	144	53	
Chimiothérapie néoadjuvante	6	25	108	40	0.19
Embolisation veine porte	5	21	38	14	0.37

<sup>1</sup>maladie thrombo-embolique veineuse

L'analyse des données pré-opératoires montre une différence statistiquement significative entre les valeurs de BMI des deux groupes. Le BMI médian était plus élevé dans le groupe EP que le groupe Non-EP (27 vs 24 kg/m<sup>2</sup>, p=0.006). L'âge médian était plus élevé dans le groupe EP, de manière non significative (66 vs 62 ans, p=0.05). Concernant le score ASA et les comorbidités, aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les 2 groupes. Les métastases hépatiques étaient l'indication opératoire la plus fréquente, tant dans le groupe EP (42%) que le groupe Non-EP (53%). La proportion de maladies malignes était similaire dans les deux groupes (71 vs 74%, p=0.81). Le taux de patients ayant reçu une chimiothérapie néoadjuvante était plus élevé dans le groupe Non-EP, mais la différence était cependant non significative (25 vs 40%, p=0.19).

Tableau 2. Données opératoires

	Avec embolie pulmonaire (EP)		Sans embolie pulmonaire (Non-EP)		p
	N = 24	%	N = 272	%	
<b>Hépatectomie</b>					
Majeure	17	71	118	43	0.01*
Mineure	7	29	154	57	
<b>Opération concomitante</b>	10	42	86	32	0.36
<b>Durée opératoire (min)<sup>1</sup></b>	310		260		0.001*
<b>Pringle</b>	19	79	180	66	0.25
<b>Durée Pringle (min)<sup>1</sup></b>	38		31		0.06
<b>Transfusion intra-opératoire</b>	6	25	79	29	0.82

<sup>1</sup> médiane des valeurs

En ce qui concerne les données opératoires, le taux d'hépatectomies majeures était significativement plus élevé dans le groupe EP (71 vs 43%, p=0.01). La durée opératoire dans ce même groupe était également supérieure (310 vs 260 min, p=0.001). Une opération concomitante ainsi qu'une manœuvre de Pringle étaient plus fréquentes dans le groupe EP que le groupe non-EP (42 vs 32%, p=0.36 et 79 vs 66%, p=0.25, respectivement), la différence n'étant toutefois pas significative. La proportion de patients transfusés lors de l'intervention était supérieure, mais pas de manière significative, dans le groupe Non-EP (25 vs 29%, p=0.82).

Tableau 3. Données post-opératoires

	Avec embolie pulmonaire (EP)		Sans embolie pulmonaire (Non-EP)		p
	N = 24	%	N = 272	%	
<b>Péridurale</b>	13	54	182	67	0.26
<b>Complications abdominales</b>	7	29	40	15	0.07
<b>Complications hépatiques</b>	5	21	32	12	0.20
<b>Complications pulmonaires</b>	6	25	30	11	0.09
<b>Hospitalisation totale (j)<sup>1</sup></b>	22		11		<0.05*
<b>Hospitalisation aux SI (j)<sup>1,2</sup></b>	3		1		<0.05*
<b>Mortalité à 90j</b>	0	0	10	4	1

<sup>1</sup> médiane des valeurs

<sup>2</sup> soins intensifs

L'utilisation d'une péridurale pour l'antalgie post-opératoire était plus fréquente dans le groupe Non-EP, mais non significativement (54 vs 67%,  $p=0.26$ ). Les taux des trois types de complications étudiées étaient plus élevés dans le groupe EP, sans que la différence soit statistiquement significative: abdominales (29 vs 15%,  $p=0.07$ ), hépatiques (21 vs 12%,  $p=0.20$ ), et pulmonaires (25 vs 11%,  $p=0.09$ ). Les patients avec EP ont été hospitalisés significativement plus longtemps aux soins intensifs (3 vs 1j,  $p<0.05$ ) et la durée totale d'hospitalisation était également statistiquement plus longue (22 vs 11j,  $p<0.05$ ). La mortalité globale à 90j était de 3.3%. Aucun patient du groupe EP n'est décédé dans les 90j post-opératoires, alors que 10 patients du groupe Non-EP sont décédés. Cette différence n'était pas significative (0 vs 4%,  $p=1$ ).

## Discussion

Dans notre étude, l'incidence d'embolie pulmonaire (EP) s'élevait à 8.1%, ce qui est comparable aux résultats de Dondero et al. (7.1%), mais supérieur à ceux d'autres séries de patients avec hépatectomies (entre 0.5 et 2.2%).<sup>22-25</sup> Cela semble confirmer le risque plus élevé de thrombo-embolisme post-opératoire de la chirurgie hépatique par rapport aux autres chirurgies abdominales démontré par certains travaux.<sup>6</sup> Le délai moyen de 5 jours avant la survenue de l'embolie était proche de celui de cohortes similaires.<sup>10,26</sup> Son diagnostic nécessite une certaine vigilance étant donné que 25% des patients n'ont pas présenté de symptômes clairs et florides. Les symptômes les plus fréquemment associés étaient la dyspnée (54%) et la douleur thoracique (29%), tous deux peu spécifiques.<sup>26</sup> Le taux de thrombose veineuse profonde (TVP) associée était faible (17%), cependant similaire à celui d'une autre série, l'hypothèse de la formation d'un thrombus dans les veines sus-hépatiques expliquant une EP sans TVP restant toujours à démontrer.<sup>13,27</sup> L'absence de décès à 90j dans notre groupe EP peut s'expliquer par la proportion minoritaire d'embolies centrales (17%), qui sont plus à risque de morbidité et de mortalité.<sup>28</sup> Les taux de mortalité habituellement reportés pour une EP post-hépatectomie oscillent entre 4 et 7.4%.<sup>10,29</sup> L'embolie pulmonaire n'est pas pour autant sans conséquences pour les patients. Leur durée d'hospitalisation a été significativement plus longue et le recours aux soins intensifs plus fréquent.

Les facteurs de risque identifiés d'embolie pulmonaire post-opératoire sont un BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>, une résection hépatique majeure et une longue durée opératoire. Notre étude confirme les résultats concernant l'obésité et l'hépatectomie majeure comme facteurs de risque publiés par Melloul et al.<sup>10</sup> La durée opératoire avait déjà été associée au risque d'embolie dans une autre cohorte.<sup>29</sup>

L'obésité et le syndrome métabolique sont associés de manière connue au risque thrombo-embolique.<sup>30</sup> Les BMI plus élevés des patients avec EP étaient donc un résultat attendu. Il est intéressant de noter que la proportion de diabète de type II était le double de celle du groupe contrôle, même si ce résultat n'était pas statistiquement significatif. Comme mécanisme physiologique pouvant expliquer cette association, une étude a mentionné un taux de facteurs de coagulation augmenté en présence d'un syndrome métabolique.<sup>31</sup> Le chirurgien devrait être particulièrement attentif à ce facteur de risque, dans la mesure où un nombre croissant de patients obèses développent des lésions hépatiques nécessitant une intervention chirurgicale.<sup>32</sup>

Des travaux récents ont montré une nette baisse, après une résection hépatique majeure, des taux plasmatiques de la protéine ADAMTS 13.<sup>33</sup> Le rôle de cette métalloprotéase est de cliver les multimères du facteur de von Willebrand (FvW), empêchant ainsi une coagulation excessive.<sup>33</sup> Le rapport des FvW/ADAMTS 13 mesurés dans le sang pourrait ainsi être utilisé comme marqueur du risque thrombo-embolique post-hépatectomie majeure.<sup>34</sup> L'hypothèse d'un foie sain prédisposant aux événements thrombo-emboliques (ETE), en raison d'un état pro-coagulant post-opératoire, ne semble pas avoir été confirmée par nos résultats.<sup>11,12</sup> La proportion de patients avec foie pathologique était similaire dans les groupes EP et Non-EP. Des auteurs ont établi un risque d'ETE similaire entre les patients cirrhotiques et la population générale.<sup>35</sup> A noter cependant que leur étude ne portait pas sur le risque post-opératoire en particulier.

Dans leur étude de 2011, Rahbari et al. ont suggéré une influence de la technique opératoire sur le risque thrombo-embolique d'une résection hépatique, le clampage de la veine cave inférieure engendrant un taux plus élevé d'EP post-opératoire que dans le groupe contrôle (6.1 vs 0%,  $p=0.04$ ).<sup>36</sup> Nous n'avons toutefois pas trouvé de lien dans notre série entre la survenue d'embolie et la manœuvre de Pringle (clampage du pédicule hépatique) ou la durée de cette dernière. Le risque d'ETE chez les patients oncologiques opérés est également connu, mais non corroboré par nos résultats.<sup>37-39</sup> Les cancers primaires du foie et les maladies métastatiques n'étaient pas associés dans notre série à un risque plus élevé d'EP.

Pour terminer, quelques limitations à notre étude doivent être mentionnées. La nature rétrospective implique l'omission possible de certains patients remplissant les critères d'inclusion, mais non correctement ajoutés aux bases de données. De plus, l'analyse statistique multivariée des facteurs de risque n'a pas été incluse car dépassant le cadre de ce travail de Master.

## **Conclusion**

Les résultats de cette étude rétrospective ont démontré l'association des embolies pulmonaires post-hépatectomie avec l'obésité, les hépatectomies majeures, ainsi qu'une longue durée d'opération. L'incidence non négligeable des embolies prouve la nécessité d'une prophylaxie thrombo-embolique en post-opératoire immédiat, en pré-opératoire, de même qu'en per-opératoire si possible. Leurs conséquences incitent à une grande vigilance chez tout patient avec des difficultés respiratoires en phase post-opératoire.

## Références

1. Belghiti J, Hiramatsu K, Benoist S, Massault P, Sauvanet A, Farges O. Seven hundred forty-seven hepatectomies in the 1990s: an update to evaluate the actual risk of liver resection. *J Am Coll Surg*, 191 (2000 Jul), pp. 38–46.
2. Tsao JL, Loftus JP, Nagorney DM et al. Trends in morbidity and mortality of hepatic resection for malignancy. A matched comparative analysis. *Ann Surg*, 220 (1994), pp. 199–205.
3. Thompson HH, Tompkins RK, Longmire WP. Major hepatic resection. A 25-year experience. *Ann Surg*, 197 (1983), pp. 375–388.
4. Fortner JG, Kim DK, Maclean BJ et al. Major hepatic resection for neoplasia: personal experience in 108 patients. *Ann Surg*, 188 (1978), pp. 363–371.
5. Qadan M, Polk HC Jr, Hohmann SF, Fry DE. A reassessment of needs and practice patterns in pharmacologic prophylaxis of venous thromboembolism following elective major surgery. *Ann Surg*, 253 (2011 Feb), pp. 215–220.
6. Mukherjee D, Lidor AO, Chu KM, Gearhart SL, Haut ER, Chang DC. Postoperative venous thromboembolism rates vary significantly after different types of major abdominal operations. *J Gastrointest Surg*, 12 (2008 Nov), pp. 2015–2022.
7. Geerts WH, Heit JA, Clagett GP et al. Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 2001;119:132S–175S.
8. Flordal PA, Bergqvist D, Burmark US et al. Risk factors for major thromboembolism and bleeding tendency after elective general surgical operations. The Fragmin Multicentre Study Group. *Eur J Surg* 1996;162:783–789.
9. Spyropoulos AC, Hussein M, Lin J, Battleman D. Rates of symptomatic venous thromboembolism in US surgical patients: a retrospective administrative database study. *J Thromb Thrombolysis*, 28 (2009 Nov), pp. 458–464.
10. Melloul E, Dondéro F, Vilgrain V, Raptis DA, Paugam-Burtz C, Belghiti J. Pulmonary embolism after elective liver resection: A prospective analysis of risk factors. *J Hepatol*. 2012 Dec;57(6):1268–75.
11. Cerutti E, Stratta C, Romagnoli R, Schellino MM, Skurzak S, Rizzetto M et al. Thromboelastogram monitoring in the perioperative period of hepatectomy for adult living liver donation. *Liver Transpl*, 10 (2004 Feb), pp. 289–294.
12. Bezeaud A, Denninger MH, Dondero F, Saada V, Venisse L, Huisse MG et al. Hypercoagulability after partial liver resection. *Thromb Haemost*, 98 (2007 Dec), pp. 1252–1256.
13. Reddy SK, Turley RS, Barbas AS, Steel JL, Tsung A, Marsh JW et al. Post-operative pharmacologic thromboprophylaxis after major hepatectomy: does peripheral venous thromboembolism prevention outweigh bleeding risks? *J Gastrointest Surg*, 15 (2011), pp. 1602–1610.
14. Kakkar AK, Levine M, Pinedo HM, Wolff R, Wong J. Venous thrombosis in cancer patients: insights from the FRONTLINE survey. *Oncologist* 2003;8:381–8.
15. World Health Organization. Physical status: the use and the interpretation of anthropometry. Report of a WHO expert committee. Technical Report Series No. 854. Geneva (Switzerland): World Health Organization; 1995. p. 1–452.

16. Owens WD, Felts JA, Spitznagel EL Jr. ASA physical status classifications: a study of consistency of ratings. *Anesthesiology* 1978; 49: 239-43.
17. World Health Organization. International Classification of Diseases (ICD-10).
18. Guntern D, de Baère T, Paradis V, Doenz F, Qanadli SD, Gagnon L, Denys A. Embolisation de la veine porte : technique, indications, resultats et complications. *Journal de Radiologie*; Volume 86, Issue 10, October 2005.
19. Strasberg SM. Nomenclature of hepatic anatomy and resections: a review of the Brisbane 2000 system. *J Hepatobil Pancreat Surg* 2005;13:351-5.
20. Dello SA, Reisinger KW et al. Total intermittent Pringle maneuver during liver resection can induce intestinal epithelial cell damage and endotoxemia. *PLoS One*. 2012;7.
21. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg*, 250 (2009 Aug), pp. 187-196.
22. Dondero F, Farges O, Belghiti J, Francoz C, Sommacale D, Durand F, Sauvanet A, Janny S, Varma D, Vilgrain V. A prospective analysis of living-liver donation shows a high rate of adverse events. *J Hepatobil Pancreat Surg* 2006;13:117-22.
23. Aloia TA, Fahy BN, Fischer CP, Jones SL, Duchini A, Galati J, Gaber AO, Ghobrial RM, Bass BL. Predicting poor outcome following hepatectomy: analysis of 2313 hepatectomies in the NSQIP database. *HPB* 2009;11:510-5.
24. Schroeder RA, Marroquin CE, Bute BP, Khuri S, Henderson WG, Kuo PC. Predictive indices of morbidity and mortality after liver resection. *Ann Surg* 2006;243:373-9.
25. Jarnagin WR, Gonen M, Fong Y, DeMatteo RP, Ben-Porat L, Little S, Corvera C, Weber S, Blumgart LH. Improvement in perioperative outcome after hepatic resection: analysis of 1,803 consecutive cases over the past decade. *Ann Surg* 2002;236:397-406.
26. Auer RC, Schulman AR, Tuorto S, Gonen M, Gonsalves J, Schwartz L et al. Use of helical CT is associated with an increased incidence of postoperative pulmonary emboli in cancer patients with no change in the number of fatal pulmonary emboli. *J Am Coll Surg*, 208 (2009 May), pp. 871-878.
27. Buc E, Dokmak S, Zappa M, Denninger MH, Valla DC, Belghiti J et al. Hepatic veins as a site of clot formation following liver resection. *World J Gastroenterol*, 17 (2011 Jan 21), pp. 403-406.
28. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *Lancet*. 1999 Apr 24;353(9162):1386-9.
29. Tzeng CW, Katz MH, Fleming JB, Pisters PW, Lee JE, Abdalla EK, Curley SA, Vauthey JN, Aloia TA. Risk of venous thromboembolism outweighs posthepatectomy bleeding complications: analysis of 5651 National Surgical Quality Improvement Program patients. *HPB (Oxford)*. 2012 Aug;14(8):506-13.
30. Stein PD, Goldman J. Obesity and thromboembolic disease. *Clin Chest Med*, 30 (2009 Sep), pp. 489-493 viii.
31. Bertina RM. Elevated clotting factor levels and venous thrombosis. *Pathophysiol Haemost Thromb*, 33 (2003 Sep-2004 Dec), pp. 395-400.

32. Farges O, Ferreira N, Dokmak S, Belghiti J, Bedossa P, Paradis V. Changing trends in malignant transformation of hepatocellular adenoma. *Gut*, 60 (2011 Jan), pp. 85–89.
33. Okano E, Ko S, Kanehiro H, Matsumoto M, Fujimura Y, Nakajima Y. ADAMTS13 activity decreases after hepatectomy, reflecting a postoperative liver dysfunction. *Hepatology*. 2010 Mar-Apr;57(98):316-20.
34. Kobayashi SI, Yokoyama Y, Matsushita T, Kainuma M, Ebata T, Igami T et al. Increased von Willebrand Factor to ADAMTS13 ratio as a predictor of thrombotic complications following a major Hepatectomy. *Arch Surg*. 2012 Oct;147(10):909-17.
35. Senzolo M, Sartori MT, Lisman T. Should we give thromboprophylaxis to patients with liver cirrhosis and coagulopathy? *HPB* 2009;11:459–64.
36. Rahbari NN, Koch M, Zimmermann JB, Elbers H, Bruckner T, Contin P, Reissfelder C, Schmidt T, Weigand MA, Martin E, Büchler MW, Weitz J. Infrahepatic inferior vena cava clamping for reduction of central venous pressure and blood loss during hepatic resection: a randomized controlled trial. *Ann Surg*. 2011 Jun;253(6):1102-10.
37. Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT, Eldor A, Nilsson PE, Le Moigne-Amrani A, Dietrich-Neto F. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *NEJM* 2002;346:975–80.
38. Stanley A, Young A. Primary prevention of venous thromboembolism in medical and surgical oncology patients. *Br J Cancer* 2010;102:S10–6.
39. Yates TJ, Abouljoud M, Lambing A, Kuriakose P. Risk of venous thrombosis in patients with hepatic malignancies undergoing surgical resection. *Ind J Gastroenterol* 2008;27:159–61.