

**INFLUÊNCIA DO FENÔMENO *STREAMLINE* NA
LATERALIDADE DAS METÁSTASES HEPÁTICAS DO CÂNCER
COLORRETAL E NA SOBREVIDA E RECORRÊNCIA APÓS
MANEJO CIRÚRGICO**

EDUARDO MEDEIROS PORTELA DE ARAÚJO

**Tese apresentada à Fundação Antônio Prudente para obtenção
do Título de Doutor em Ciências**

Área de concentração: Oncologia

Orientador: Dr. Rubens Chojniak

São Paulo

2024

FICHA CATALOGRÁFICA

Eduardo Medeiros Portela de, Araújo.

Influência do fenômeno streamline na lateralidade das metástases hepáticas do câncer colorretal e na sobrevida e recorrência após manejo cirúrgico. / Araújo Eduardo Medeiros Portela de. São Paulo, 2024.

44f.

Tese de Doutorado - Fundação Antônio Prudente. Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração: Oncologia.

Orientador: Rubens Chojniak.

1. Neoplasias colorretais, 2. Fluxo sanguíneo portal, 3. Metástase hepática

CDU 616

*Todos os direitos reservados à FAP. A violação dos direitos autorais constitui crime, previsto no art. 184 do Código Penal, sem prejuízo de indenizações cabíveis, nos termos da Lei nº 9.610/08.

Eduardo Medeiros Portela de Araújo

Influência do fenômeno *streamline* na lateralidade das metástases hepáticas do câncer colorretal e na sobrevida e recorrência após manejo cirúrgico

Aprovado em 27/06/2024

Banca Examinadora

Orientador: Dr. Rubens Chojniak

Instituição: Fundação Antônio Prudente

Membro da banca: Dr. Wilson Luiz Costa Junior

Instituição: Fundação Antônio Prudente

Membro da banca: Dr. Ulysses dos Santos Torres

Instituição: Fleury

Membro da banca: Dra. Camila Silva Boaventura

Instituição: Fundação Antônio Prudente

Membro da banca: Dr. Orlando Jorge Martins Torres

Instituição: Hospital Universitário Presidente Dutra

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, que sempre foram a base do meu crescimento pessoal e profissional, incentivando-me e apoiando-me incondicionalmente em cada passo do caminho.

Ao Professor Dr. Rubens Chojniak, que não apenas auxiliou na germinação das ideias deste projeto, mas também ofereceu orientação valiosa durante todo o seu desenvolvimento.

Ao Dr. Douglas Racy, meu mentor e incentivador desde o início, que me introduziu a este fenômeno, me ensinou com dedicação e abriu muitas portas para o meu desenvolvimento profissional.

E a Deus, a quem devo toda a gratidão e reconhecimento, pois sem Sua presença e bênçãos, nada disto teria sido possível.

AGRADECIMENTOS

Ao refletir sobre os anos de dedicação ao doutorado, reconheço que o caminho percorrido foi repleto de estudo, esforço e empenho, e que não teria sido possível sem o suporte de pessoas essenciais que estiveram ao meu lado em cada etapa desta jornada.

Primeiramente, expresso minha profunda gratidão aos meus pais, Rosangela e Roque, pelo incondicional apoio. Vocês foram minha fonte de inspiração e motivação nos momentos mais desafiadores, sempre me estimulando a seguir em frente.

Devo um agradecimento especial ao Prof. Dr. Rubens Chojniak, meu orientador, que foi mais do que um mentor acadêmico. Obrigada por sua incansável dedicação e por depositar confiança em minhas capacidades ao longo desses anos. Sua orientação, apoio e amizade foram fundamentais não apenas para a realização deste trabalho, mas em toda minha trajetória acadêmica.

Por fim, mas não menos importante, agradeço a Deus e a Nossa Senhora pela constante presença em minha vida. Obrigada por iluminarem meu caminho, guiarem cada passo que dei e me abençoarem com fé e força. Vossa proteção foi essencial para que eu nunca perdesse a esperança e continuasse lutando diante de todos os obstáculos.

RESUMO

Araújo EMP. **Influência do fenômeno *streamline* na lateralidade das metástases hepáticas do câncer colorretal e na sobrevida e recorrência após manejo cirúrgico.** [Tese] São Paulo; Fundação Antônio Prudente; 2024.

- O *streamline* é um fenômeno físico em que o sangue hepático do sistema portal segue um padrão de fluxo binário: o lobo direito é predominantemente suprido pela veia mesentérica superior, enquanto o lobo esquerdo é suprido pelas veias esplênica/inferior mesentérica. Objetivo: discutir os conceitos por trás da teoria do fluxo *streamline* na distribuição de metástases hepáticas, dependendo da origem da lesão primária no cólon, e o impacto desse fenômeno na sobrevida livre de recorrência metastática hepática em pacientes submetidos a metastasectomia hepática. Materiais e Métodos: Estudo retrospectivo em pacientes com neoplasia colorretal (adenocarcinoma) de 2016 a 2023. Um total de 144 pacientes foram divididos em dois grupos (G1- direito e G2 - esquerdo) de acordo com o lado da lesão no cólon, direito (45) e esquerdo (99), contando o número de metástases em cada lobo hepático por métodos de imagem seccional. Acompanhamento de 58 pacientes para avaliar a recorrência hepática após colectomia e cirurgia hepática de acordo com a lateralidade cirúrgica [homolateral (GA), contralateral (GB) e ambos os lobos (GC)]. Resultados: O estudo mostrou uma diferença significativa nas metástases homolaterais isoladas, com predomínio no lobo hepático correspondente à localização primária do tumor ($p < 0,01$). Quando avaliado a média de metástases no lobo hepático direito foi de 5,22 (cólon direito) e 4,50 (cólon esquerdo); e média de 2,22 no lobo esquerdo (cólon direito) e 3,42 (cólon esquerdo), sem diferenças significativas, mas com diferenças numéricas ($OR = 7,5$) quando no cólon direito. Não houve alteração na curva de recorrência hepática independentemente da lateralidade cirúrgica, apesar da curva mostrar uma tendência na redução na recorrência nos procedimentos homolaterais [(14) homolateral; (11) contralateral; (33) ambos os lobos]. Conclusões: Predominância de metástases à direita, independentemente da origem. Lateralidade do tumor primário influencia a lateralidade das metástases hepáticas uma possível correlação com influência do fenômeno. Não houve evidência de diferença na sobrevida livre de recorrência hepática em relação à lateralidade.

Descritores: Neoplasias colorretais. Fluxo sanguíneo portal. Metástase hepática. Sobrevida livre de recorrência hepática, *Streamline*.

ABSTRACT

Araújo EMP. **[The influence of the streamline phenomenon on the laterality of hepatic metastases from colorectal cancer and on survival and recurrence after surgical management]**. [Tese] São Paulo; Fundação Antônio Prudente; 2024.

Streamline is a physical phenomenon in which hepatic blood from the portal system follows a binary flow pattern: the right lobe is predominantly supplied by the superior mesenteric vein, while the left lobe is supplied by the splenic/inferior mesenteric veins. Objective: to discuss the concepts behind the streamline flow theory in the distribution of liver metastases, depending on the origin of the primary lesion in the colon, and the impact of this phenomenon on survival free from liver metastatic recurrence in patients undergoing liver metastasectomy. Materials and Methods: Retrospective study on patients with colorectal neoplasia (adenocarcinoma) from 2016 to 2023. A total of 144 patients were divided into two groups (G1 - right and G2 - left) according to the side of the lesion in the colon, right (45) and left (99), counting the number of metastases in each liver lobe using cross-sectional imaging methods. Follow-up of 58 patients to evaluate liver recurrence after colectomy and liver surgery according to surgical laterality [homolateral (GA), contralateral (GB) and both lobes (GC)]. Results: The study showed a significant difference in isolated ipsilateral metastases, with a predominance in the hepatic lobe corresponding to the primary location of the tumor ($p < 0.01$). When evaluated, the average number of metastases in the right hepatic lobe was 5.22 (right colon) and 4.50 (left colon); and a mean of 2.22 in the left lobe (right colon) and 3.42 (left colon), without significant differences, but with numerical differences ($OR = 7.5$) when in the right colon. There was no change in the hepatic recurrence curve regardless of surgical laterality, despite the curve showing a tendency towards reduced recurrence in ipsilateral procedures [(14) ipsilateral; (11) contralateral; (33) both lobes]. Conclusions: Predominance of metastases on the right, regardless of origin. Laterality of the primary tumor influences the laterality of liver metastases, a possible correlation with the influence of the phenomenon. There was no evidence of difference in hepatic recurrence-free survival in relation to laterality.

Keywords: Colorectal neoplasms. Portal blood flow. Hepatic metastasis. Hepatic recurrence-free survival. Streamline

LISTA DE FIGURAS E TABELA

Figura 1	Fluxograma dos exames realizados	17
Figura 2	Gráfico de distribuição dos sexos	18
Figura 3	Gráfico de distribuição das mutações.....	20
Figura 4	Gráfico de distribuição do grau histológico.	21
Figura 5	Gráfico do estadiamento T.....	22
Figura 6	Gráfico do estadiamento N.	22
Figura 7	Gráfico de distribuição da lateralidade das metástases hepática de acordo com a lesão primária).....	23
Figura 8	Gráfico de distribuição do número das metástases hepática de acordo com a lesão primária.....	24
Figura 9	Esquema demonstrando a distribuição do número das metástases no lobo hepático direito em relação a origem do tumor primário.....	25
Figura 10	Esquema demonstrando a distribuição do número das metástases no lobo hepático esquerdo em relação a origem do tumor primário.	26
Figura 11	Esquema demonstrando o tipo de procedimento cirúrgico no cólon e fígado que foram analisados	26
Figura 12	Gráfico demonstrando que independente do lado da lesão primária, não houve mudança na sobrevida livre de recorrência hepática.....	27

Figura 13	Esquema demonstrando o tipo de procedimento cirúrgico no cólon e fígado que foram analisados (14 homolateral; 11 contralateral e 33 ambos)	28
Figura 14	Gráfico demonstrando que independente do lado da lesão primária com a lateralidade dos procedimentos, não houve mudança na sobrevida livre de recorrência hepática.	29
Figura 15	Gráfico somando os grupos contralateral e ambos e comparado com os que fizeram procedimento homolaterais não houve mudança na sobrevida não houve mudança na sobrevida livre de recorrência hepática	29
Figura 16	Esquema demonstrando o tipo de procedimento cirúrgico no cólon e fígado que foram analisados (14 homolateral; 11 contralateral e 33 ambos)	30
Figura 17	Estudo de PET-CT com FDG demonstra uma lesão no cólon direito hipercaptante com uma metástase hepática no lobo direito com hipermetabolismo.....	34
Tabela 1	Apresenta as principais categorias e suas subdivisões detalhadas para uma visão abrangente das características demográficas, métodos de avaliação, mutações identificadas, graus histológicos e estadiamento patológico.	19
Tabela 2	Tabela de distribuição da lateralidade das metástases hepática de acordo com a lesão primária.....	23

LISTA DE ABREVIATURAS

ACS	American Cancer Society
CA	Câncer
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CCR	Câncer colorretal
CCHNP	Câncer colorretal hereditário não polipoide
IMC	do índice de massa corporal
INCA	Instituto Nacional de Câncer
OR	<i>odds ratio</i>
PACS	<i>Picture Archiving Communication and Systems</i>
PAF	polipose adenomatosa familiar
PETCT	Positron Emission Tomography – Computed Tomography
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
VMI	veia mesentérica inferior
VMS	veia mesentérica superior
WHO	World Health Organization

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	Epidemiologia.....	1
1.2	Aspectos genéticos do câncer colorretal	3
1.2.1	Distinção entre CCR Esporádico e Hereditário.....	3
1.2.2	Importância das alterações genéticas e moleculares	4
1.2.3	Anormalidades genéticas e moleculares no desenvolvimento do CCR.....	4
1.3	Considerações anatômicas e fisiológicas relacionadas ao câncer colorretal	5
1.3.1	Embriologia e divisão anatômica do intestino	5
1.3.2	Influência da anatomia na morfologia e localização de tumores	5
1.3.3	Padrões de drenagem venosa e implicações na metástase hepática	6
1.3.4	Considerações anatômicas do fígado e suas implicações na metástase	6
1.4	Fenômeno <i>streamline</i> (fluxo bilaminar).....	7
1.4.1	Fluxo sanguíneo e suas variações	7
1.4.2	Fluxo sanguíneo hepático e fenômeno <i>Streamline</i>	8
1.4.3	Influência do fenômeno <i>Streamline</i> nas metástases hepáticas	8
1.4.4	Influência do padrão de fluxo na metástase de tumores pancreáticos	9
1.4.5	Distribuição lobar das metástases em CCR.....	10
1.4.6	Ressecção cirúrgica no câncer colorretal metastático.....	10
1.4.7	Inovações cirúrgicas e desafios na ressecção de metástases hepáticas.....	10
1.5	Justificativa	11
2	OBJETIVOS	12
2.1	Objetivo Principal	12
2.2	Objetivos Secundários.....	12
3	MATERIAIS E MÉTODOS	13
3.1	Desenho do Estudo	13
3.2	Aspectos Éticos.....	13
3.3	População	13

3.4	Critérios de Inclusão	14
3.5	Critérios de Exclusão	14
3.6	Metodologia	14
3.7	Variáveis do Estudo	15
3.8	Análise Estatística.....	16
4	RESULTADOS.....	17
4.1	Avaliação dos Pacientes e seus critérios de inclusão e exclusão	17
4.2	Características Demográficas e Métodos de Avaliação	18
4.3	Mutações Identificadas	20
4.4	Graus Histológicos e Estadiamento Patológico.....	20
4.5	Estadiamento Patológico do Tumor (T) e Comprometimento Linfonodal (N)	21
4.6	Distribuição das Metástases de Acordo com a Origem da Lesão Primária	22
4.7	Número Das Metástases de Acordo com a Origem da Lesão Primária	24
4.8	Média de Metástases para o Lobo Direito e Esquerdo do Fígado	25
4.9	Sobrevida livre de recorrência hepática em pacientes com colectomia e procedimento hepático homolateral x colectomia e procedimento hepático contralateral.....	27
4.10	Sobrevida livre de recorrência hepática em pacientes com colectomia direita e procedimento hepático homolateral x colectomia esquerda e procedimentos hepático contralateral x colectomia com procedimento em ambos os lobos	28
5	DISCUSSÃO	31
5.1	Seleção dos Pacientes	31
5.2	Características Demográficas de Avaliação.....	31
5.3	Mutações Identificadas	32
5.4	Graus Histológicos e Estadiamento Patológico.....	32
5.5	Distribuição das Metástases de Acordo com a Origem da Lesão Primária	33
5.6	Sobrevida Livre de Recorrência Hepática	34
5.7	Limitações e sugestões para futuras pesquisas	35
6	CONCLUSÕES	37

7	REFERÊNCIAS	38
----------	--------------------------	-----------

APÊNDICE

Apêndice 1 Ficha de coleta de dados

1 INTRODUÇÃO

1.1 EPIDEMIOLOGIA

1.1.1 Carga global do câncer colorretal

O câncer colorretal (CCR) figura como a segunda principal causa de óbitos relacionados ao câncer globalmente. No ano de 2020, estima-se que tenham surgido mais de 1,9 milhão de novos casos desse tipo de câncer, resultando em mais de 930.000 mortes em escala mundial. Significativas disparidades geográficas foram identificadas nas taxas de incidência e mortalidade. Enquanto as taxas de incidência atingiram os patamares mais elevados na Europa, Austrália e Nova Zelândia, as taxas de mortalidade foram mais pronunciadas no Leste Europeu. Projeções indicam que até 2040, a carga do câncer colorretal aumentará para 3,2 milhões de novos casos anualmente, representando um aumento de 63%, com 1,6 milhão de mortes por ano, refletindo um aumento de 73% (World Health Organization WHO 2023).

1.1.2 Cenário nos Estados Unidos

O câncer colorretal (CCR) ocupa a terceira posição entre os tipos mais frequentemente diagnosticados tanto em homens quanto em mulheres nos Estados Unidos, excluindo os cânceres de pele. De acordo com as projeções da American Cancer Society (ACS) para o ano de 2018, foram estimados 97.220 novos casos de câncer de cólon e 43.030 novos casos de câncer retal nos Estados Unidos (ACS 2018; Siegel et al. 2018).

No ano anterior, em 2017, as estimativas indicavam 95.520 novos casos de câncer de cólon e 39.910 casos de câncer retal diagnosticados no país. Embora os números para o câncer de cólon sejam relativamente semelhantes entre homens (47.700) e mulheres (47.820), observa-se uma prevalência maior de diagnósticos de câncer retal em homens (23.720) em comparação com mulheres (16.190). Em relação às fatalidades, estima-se que 27.150 homens e 23.110 mulheres tenham falecido de câncer colorretal (CCR) em 2017. Lamentavelmente, a obtenção de estatísticas precisas referentes às mortes por câncer de cólon e reto separadamente é desafiadora, pois aproximadamente 40% das mortes por câncer retal são

erroneamente categorizadas como câncer de cólon em certidões de óbito (Yin et al. 2011; Siegel et al. 2016; ACS 2017).

1.1.3 Situação no Brasil

No contexto brasileiro, o Instituto Nacional de Câncer (INCA) estima que, para cada ano do biênio 2018/2019, foram diagnosticados 36.360 novos casos de câncer colorretal, distribuídos entre 17.380 em homens e 18.980 em mulheres no Brasil. Essas estatísticas refletem um risco estimado de 16,83 novos casos a cada 100 mil homens e 17,90 para cada 100 mil mulheres. Notavelmente, o câncer colorretal se posiciona como o terceiro tipo mais frequente entre os homens e o segundo entre as mulheres no país (Ministério da Saúde 2018).

1.1.4 Fatores de risco e tendências demográficas

Cerca de 4,6% dos homens (1 em 22) e 4,2% das mulheres (1 em 24) enfrentarão o diagnóstico de câncer colorretal (CCR) ao longo de suas vidas. Embora as taxas de incidência sejam mais elevadas entre os homens, o risco de vida permanece semelhante entre os sexos, equilibrando-se devido à maior expectativa de vida das mulheres (Siegel et al. 2016; ACS 2017).

O risco de desenvolver CCR aumenta com a idade, com uma faixa etária média para o diagnóstico de câncer de cólon situada em 68 anos para homens e 72 anos para mulheres, enquanto para o câncer retal, a média é de 63 anos para ambos os sexos. O aumento das taxas de incidência em grupos etários mais jovens, combinado com a diminuição correspondente em grupos mais velhos, resultou em um aumento na proporção de casos diagnosticados em indivíduos com menos de 50 anos, passando de 6% em 1990 para 11% em 2013 (Surveillance, Epidemiology, and End Results-SEER 2015; Howlader et al. 2016).

Nos Estados Unidos, as taxas de incidência e mortalidade por CCR são mais elevadas em negros não-hispânicos e menores em asiáticos/ilhas do Pacífico. Entre 2009 e 2013, as taxas de incidência em negros foram cerca de 20% superiores às dos brancos não-hispânicos e 50% superiores às dos asiáticos/ilhas do Pacífico. A disparidade na mortalidade é ainda maior, com as taxas de morte por CCR em negros sendo 40% mais altas do que em brancos não-hispânicos e o dobro em comparação com asiáticos. As razões para essas disparidades raciais/étnicas no CCR são complexas, mas refletem, em grande parte, diferenças no status socioeconômico. Conforme o Census Bureau dos EUA, 24% dos negros viviam abaixo da linha

da pobreza em 2015, em comparação com 11% dos asiáticos e 9% dos brancos não-hispanicos (Proctor et al. 2016; ACS 2017).

Uma meta-análise revelou uma estratégia de avaliação de risco que incorpora vários efeitos para prever a probabilidade de um indivíduo desenvolver câncer colorretal. O estudo identificou que a doença inflamatória intestinal e a história de CCR em parentes de primeiro grau estão associadas a um risco significativamente maior de CCR. Adicionalmente, o aumento do índice de massa corporal (IMC), o consumo de carne vermelha, o tabagismo, a baixa atividade física e o consumo reduzido de vegetais e frutas foram associados a um risco moderadamente aumentado de CCR (Johnson et al. 2013; ACS 2017).

1.2 ASPECTOS GENÉTICOS DO CÂNCER COLORRETAL

1.2.1 Distinção entre CCR Esporádico e Hereditário

É crucial reconhecer a existência de uma diferença na patogênese entre o câncer colorretal esporádico e o hereditário, pois essa distinção pode orientar a utilização rotineira de ferramentas moleculares no diagnóstico dessas condições e na implementação de intervenções destinadas a prevenir o desenvolvimento do câncer. Cerca de 90% dos casos de câncer colorretal são esporádicos, não apresentando histórico familiar ou predisposição genética evidente, enquanto em menos de 10% dos casos, um evento genético causal foi identificado. As implicações clínicas desse conhecimento variam entre as formas esporádicas e hereditárias do câncer colorretal. No câncer colorretal esporádico, as mutações genéticas ocorrem nas células colorretais, mas não como mutações germinativas (Weitz et al. 2003; Souglakos 2007; Bogaert e Prene 2014).

Embora, atualmente, os dados moleculares não influenciem significativamente a abordagem clínica dessa forma de câncer colorretal, estão em desenvolvimento abordagens moleculares promissoras para avaliação do prognóstico, detecção precoce, prevenção e terapia. Nos cânceres colorretais hereditários, causados por mutações germinativas, os métodos moleculares desempenham um papel crucial no diagnóstico e na terapia. A cirurgia profilática é uma prática aceita para pacientes com polipose adenomatosa familiar (PAF), mas não para pacientes com câncer colorretal hereditário não polipoide (CCHNP), que representa a segunda forma principal de câncer colorretal hereditário (Weitz et al. 2003; Souglakos 2007).

1.2.2 Importância das alterações genéticas e moleculares

Alguns casos de câncer colorretal (CCR) esporádico apresentam semelhanças em anormalidades genéticas com suas contrapartes hereditárias. O estudo de síndromes familiares hereditárias de CCR, como a polipose adenomatosa familiar (PAF) e a síndrome de Lynch (também conhecida como câncer colorretal hereditário não polipoide [CCHNP]), desempenhou um papel significativo na ampliação da compreensão da patogênese molecular subjacente ao CCR esporádico. Nesse contexto, as alterações epigenéticas desencadeiam consequências nos defeitos do reparo do DNA, desempenhando um papel crucial na carcinogênese do CCR (Armaghany et al. 2012).

É importante notar que menos de 10% dos pacientes com CCR apresentam uma verdadeira predisposição hereditária para a doença, sendo que, na maioria desses casos, o evento genético causal foi identificado. Entretanto, cerca de 25% dos casos possuem histórico familiar de CCR (CCR familiar) que não se alinha com nenhuma das síndromes hereditárias conhecidas. Esses indivíduos têm um risco aumentado de desenvolver CCR em comparação com a população em geral, embora não tão elevado quanto nas síndromes hereditárias. Vale ressaltar que a grande maioria dos casos de CCR é esporádica, ou seja, não apresenta histórico familiar ou predisposição genética (Bogaert e Prene 2014).

1.2.3 Anormalidades genéticas e moleculares no desenvolvimento do CCR

As alterações genéticas iniciais começam em um adenoma incipiente e se acumulam à medida que se transforma em carcinoma. A instabilidade cromossômica, a instabilidade dos microssatélites e as vias fenotípicas do metilador da ilha CpG são responsáveis pela instabilidade genética no câncer colorretal. O mais comum é o grupo da instabilidade cromossômica, caracterizado por um acúmulo de mutações em oncogenes específicos e genes supressores de tumor. A via de instabilidade cromossômica consiste na ativação de proto-oncogenes (KRAS) e inativação de pelo menos três genes de supressão tumoral, ou seja, perda de APC, p53 e perda de heterozigosidade (LOH) do braço longo do cromossomo 18 (Armaghany et al. 2012; Bogaert e Prene 2014).

O segundo é o grupo instabilidade de microssatélite, causado por disfunção de genes de reparo de incompatibilidade de DNA levando à hipermutabilidade genética. O fenótipo de metilação da ilha CpG é o terceiro grupo, caracterizado pela hipermetilação. A subtipagem de câncer colorretal também foi abordada usando perfis de expressão gênica em larga escala em

grandes coortes de pacientes e recentemente vários sistemas de classificação molecular foram propostos (Armaghany et al. 2012; Bogaert e Prene 2014).

Mais de 90% dos carcinomas colorretais são adenocarcinomas originários de células epiteliais da mucosa colorretal. Outros tipos raros de carcinomas colorretais incluem células neuroendócrinas, células escamosas, adenoescamosas, células fusiformes e carcinomas indiferenciados. O adenocarcinoma convencional é caracterizado por formação glandular, que é a base para a classificação histológica do tumor (Hamilton et al. 2010; Fleming et al. 2012).

No adenocarcinoma bem diferenciado > 95% do tumor é formando glândula. Adenocarcinoma moderadamente diferenciado mostra 50% de formação de glândula. O adenocarcinoma pouco diferenciado é em grande parte sólido com <50% de formação de glândula. Na prática, a maioria dos adenocarcinomas colorretais (próximo de 70%) é diagnosticada como moderadamente diferenciada. Os carcinomas bem e mal diferenciados respondem por 10% e 20%, respectivamente (Hamilton et al. 2010; Fleming et al. 2012).

1.3 CONSIDERAÇÕES ANATÔMICAS E FISIOLÓGICAS RELACIONADAS AO CÂNCER COLORRETAL

1.3.1 Embriologia e divisão anatômica do intestino

Na embriologia, o desenvolvimento do intestino tem início por meio de um tubo digestivo endodérmico, formado pelo dobramento corporal durante a quarta semana de gestação. Esse processo resulta na formação de três segmentos: um intestino anterior em fundo cego, um intestino posterior caudal em fundo cego e um intestino médio aberto ao saco vitelino através do ducto vitelino. O intestino médio posteriormente evolui para dar origem ao duodeno distal, jejuno, íleo, ceco, cólon ascendente e dois terços proximais do cólon transverso. Já o intestino posterior contribui para a formação do terço distal do cólon transverso, do cólon descendente e sigmoide, assim como dos dois terços superiores do reto (Schoenwolf et al. 2014; Hill 2016; Yang et al. 2018).

1.3.2 Influência da anatomia na morfologia e localização de tumores

Devido às suas distintas origens embriológicas, o cólon é subdividido em duas partes principais: cólons direitos, que incluem o ceco, cólon ascendente e dois terços proximais do cólon transverso; e cólons esquerdos, abrangendo um terço distal do cólon transverso, cólon

descendente, cólon sigmoide e dois terços superiores do reto. Estudos recentes têm revelado diferenças significativas na morbidade do câncer, características clínicas, sobrevida global, perfil molecular e respostas a diversas terapêuticas entre cânceres colorretais (CCR) originados nos cólons direitos e esquerdos. Essas descobertas indicam que os CCRs direitos e esquerdos podem ser considerados doenças distintas entre si (Hill 2016; Yang et al. 2018; Xie et al. 2018).

O ceco se desenvolve a partir de um divertículo na porção mais caudal do intestino médio, apresentando uma origem embriológica diferenciada em comparação com o cólon ascendente. Essa diferença embriológica pode resultar em características clínicas e patológicas únicas em pacientes com adenocarcinoma nessas duas regiões. Um estudo envolvendo 59.035 pacientes com adenocarcinomas no ceco e cólon ascendente demonstrou diferenças prognósticas entre eles, possivelmente relacionadas a variações na expressão do gene *SLCO1B3* (Xie et al. 2018).

1.3.3 Padrões de drenagem venosa e implicações na metástase hepática

Devido às diferentes origens embriológicas, a divisão anatômica entre o lado direito e o lado esquerdo do cólon também se reflete na vascularização. O cólon proximal (lado direito) recebe seu principal suprimento sanguíneo da artéria mesentérica superior, enquanto o cólon distal (lado esquerdo) é perfundido pela artéria mesentérica inferior. A drenagem venosa do cólon segue, em grande parte, o padrão do suprimento arterial, com veias mesentéricas superior e inferior drenando ambas as metades direita e esquerda do cólon (Standring 2011; Yang et al. 2018).

1.3.4 Considerações anatômicas do fígado e suas implicações na metástase

O fígado é frequentemente o local mais comum de metástases em pacientes com câncer colorretal, devido à sua posição anatômica em relação à circulação portal. Aproximadamente 14 a 18% dos pacientes apresentam metástases já na primeira consulta médica, e esse número aumenta para 10 a 25% no momento da ressecção do câncer colorretal primário. A incidência pode atingir até 35% quando se utiliza tomografia computadorizada (TC) ou ultrassonografia (Rothbarth e van de Velde 2005; Sheth e Clary 2005; Jegatheeswaran et al. 2013; Valderrama-Treviño et al. 2017).

Em uma população de 1.450.000 pacientes com câncer colorretal recentemente diagnosticado, estima-se que entre 30.000 e 40.000 desenvolverão metástases hepáticas, sendo um terço dos casos de metástases sincrônicas e dois terços de metástases metacrônicas (Ismaili 2011).

O fígado, o maior órgão sólido abdominal, desempenha uma função metabólica crucial. Localizado no quadrante superior direito do abdome, abaixo do diafragma e parcialmente protegido pelos arcos costais, é revestido principalmente por peritônio visceral. O fígado recebe 75% de seu suprimento sanguíneo da veia porta (pobre em oxigênio, rica em nutrientes) e 25% da artéria hepática (rica em oxigênio) (Moore e Dalley 2006).

A classificação de Couinaud é amplamente utilizada para descrever a anatomia funcional do fígado. Este sistema divide o fígado em dois lobos (direito e esquerdo), quatro setores (anterior, posterior, lateral e medial) e oito segmentos independentes (numerados de I a VIII). A veia porta é formada pela junção da veia mesentérica superior e do tronco esplenomesentérico, entrando no hilo hepático obliquamente para cima, para a direita e ligeiramente para a frente (Couinaud 1957).

As variações intra-hepáticas no sistema portal são observadas em aproximadamente 20% da população. A classificação proposta por Cheng et al. (1996) é a mais amplamente utilizada para descrevê-las, dividindo-as em quatro tipos principais:

- Tipo 1: Bifurcação em ramo portal direito e ramo portal esquerdo (70,9 a 86,2%).
- Tipo 2: Trifurcação com uma veia setorial posterior direita, uma veia setorial anterior direita e um ramo portal esquerdo surgindo do mesmo local (10,9 a 15,0%).
- Tipo 3 ou Tipo Z: A veia setorial posterior direita se origina diretamente da veia porta e surge primeiro na parte inferior do hilo hepático (0,3 a 7,0%).
- Tipo 4: A veia setorial anterior direita provém do ramo portal esquerdo (0,9 a 6,4%) (Cheng et al. 1996).

1.4 FENÔMENO *STREAMLINE* (BILAMINAR PORTAL)

1.4.1 Fluxo sanguíneo e suas variações

O fluxo sanguíneo pode ocorrer de duas maneiras distintas:

- a) Fluxo Laminar: Neste tipo de fluxo, o sangue se move constantemente através de um vaso longo, com cada camada de sangue permanecendo a uma distância constante da

parede do vaso. A porção central do sangue fica no centro do vaso, e a velocidade do fluxo sanguíneo é inversamente proporcional à área transversal total do vaso. Isso resulta em uma diferença na velocidade em diferentes seções transversais do vaso, sendo mais rápida no centro e diminuindo em direção à parede do vaso.

- b) Fluxo Turbulento: Por outro lado, quando o fluxo sanguíneo ocorre em todas as direções nos vasos e há mistura contínua no interior do vaso, ele é denominado fluxo turbulento (Guyton e Hall 2011). O fluxo turbulento é caracterizado por movimentos caóticos e não laminares do sangue, resultando em padrões de fluxo menos organizados e maior agitação no interior do vaso sanguíneo.

1.4.2 Fluxo sanguíneo hepático e fenômeno *Streamline*

No passado, foi demonstrado que o fluxo sanguíneo hepático pelo sistema porta seguia mais ou menos um padrão *streamline*. Estudos de venografia revelaram que o sangue proveniente da veia mesentérica superior predominantemente supria o fígado direito, enquanto o sangue do tronco esplenomesentérico era direcionado para o fígado esquerdo (Moore e Bridenbaugh 1951).

No caso da veia porta, as duas correntes sanguíneas, originadas da veia mesentérica superior e do tronco esplenomesentérico, fluem em direções mais ou menos perpendiculares entre si, convergindo para um caminho comum. Ao passarem por esse caminho comum (a veia porta), encontram certa dificuldade em se misturar (Singh 2014).

Acredita-se que esse fenômeno *streamline* ocorra devido ao tronco curto da veia porta, o que limita a mistura do sangue dos seus vasos convergentes. Além disso, o ramo portal direito é mais calibroso e tem uma angulação suave, facilitando o recebimento de um maior volume sanguíneo, especialmente da veia mesentérica superior, enquanto o tronco esplenomesentérico tem uma preferência pelo ramo portal esquerdo (Desai et al. 1985; Araujo et al. 2019).

1.4.3 Influência do fenômeno *Streamline* nas metástases hepáticas

Acredita-se que o fenômeno do fluxo portal laminar (*streamline*) possa ter influência na distribuição de metástases hepáticas originadas de tumores gastrointestinais. Hata et al. (1995) conduziram um estudo pré e intraoperatório com 172 pacientes para avaliar a distribuição de metástases em cada segmento do fígado provenientes de tumores primários

do aparelho digestório. Os resultados revelaram associações estatisticamente significativas ($p < 0,05$) entre a distribuição das metástases e o local de origem do tumor primário.

Foram observadas distribuições significativamente mais frequentes nos seguintes segmentos hepáticos:

- Segmento lateral com câncer gástrico ($p < 0,05$).
- Segmento posterior com câncer cólico esquerdo ($p < 0,001$).
- Segmento medial com câncer retal ($p < 0,01$).
- Segmento anterior com câncer de ducto biliar ($p < 0,05$).
- Todo o fígado com câncer de pâncreas ($p < 0,05$).

Esses achados sugerem que as metástases hepáticas tendem a obedecer ao local de origem do tumor primário, o que pode ser influenciado pelo padrão de fluxo sanguíneo portal laminar.

1.4.4 Influência do padrão de fluxo na metástase de tumores pancreáticos

Dentre os tumores primários gastrointestinais, há estudos que indicam que as neoplasias pancreáticas podem ser influenciadas pelo padrão de fluxo do sistema porta. Lesões na cabeça do pâncreas, drenadas pela veia mesentérica superior, parecem transmitir mais metástases proporcionalmente para o lobo direito em comparação com o lobo esquerdo. Por outro lado, as metástases originárias de lesões no corpo e na cauda do pâncreas, com drenagem pela veia esplênica, apresentam uma proporção diferente (Hata et al. 1995; Ambrosetti et al. 2016).

Ambrosetti et al. (2016) demonstraram que as metástases hepáticas originárias do adenocarcinoma da cabeça do pâncreas têm uma preferência significativa pelo lobo direito em relação ao lobo esquerdo, com uma proporção de 7,4:1. Por outro lado, para as lesões que surgem do corpo e da cauda, essa proporção diminui para 3,3:1 ($p < 0.01$). O estudo também observou que, quando há invasão da veia esplênica, ocorrem mais metástases no lobo esquerdo em comparação com os casos sem invasão, numa proporção de 27/31 versus 3/9, respectivamente. Esses resultados sugerem uma associação entre o padrão de drenagem venosa e a distribuição de metástases hepáticas em casos de adenocarcinoma pancreático.

1.4.5 Distribuição lobar das metástases em CCR

Uma área de interesse significativa no câncer colorretal (CCR) é a via de metástase, que está relacionada à drenagem venosa. No cólon, a drenagem venosa do lado direito e parte do transversal ocorre pela veia mesentérica superior (VMS), enquanto a drenagem do lado esquerdo e do reto superior flui para a veia mesentérica inferior (VMI). Esse padrão de drenagem pode influenciar na distribuição lobar do comprometimento neoplásico secundário do fígado, dependendo da localização dos tumores colorretais (Copher e Dick 1928; Moore e Bridenbaugh 1951).

Em um estudo abrangendo 410 pacientes com câncer colorretal (CCR), foi avaliada a relação direita-esquerda das metástases hepáticas. Os resultados revelaram uma proporção de 2,20:1 quando o sítio primário estava localizado no cólon direito e 1,39:1 quando no lado esquerdo ($P = 0,017$). Essa diferença significativa na distribuição lobar das metástases hepáticas entre o câncer de cólon direito e o câncer colorretal esquerdo foi observada, indicando uma possível influência do padrão de drenagem venosa na metástase hepática em casos de CCR (Rhu et al. 2017).

1.4.6 Ressecção cirúrgica no câncer colorretal metastático

A ressecção cirúrgica representa a melhor oportunidade de sobrevivência para pacientes com câncer colorretal metastático no fígado, alcançando taxas de sobrevida em cinco anos de até 58% em casos selecionados. No entanto, apenas uma minoria dos casos é considerada ressecável no momento do diagnóstico. A pesquisa contínua nesse campo tem como objetivo aumentar a porcentagem de pacientes elegíveis para ressecção, refinando as indicações e contraindicações para a cirurgia, visando aprimorar a sobrevida global desses pacientes (Steele et al. 1991; Jemal et al. 2002; Misiakos et al. 2011).

1.4.7 Inovações cirúrgicas e desafios na ressecção de metástases hepáticas

O avanço de inovações cirúrgicas, como a ressecção em estágios, embolização da veia porta e ressecção repetida, tem proporcionado maiores taxas de ressecção em pacientes com doença bilobar. A aplicação de quimioterapia neoadjuvante tem permitido a redução significativa, tornando até 38% dos pacientes inicialmente considerados irressecáveis elegíveis para a ressecção hepática (Misiakos et al. 2011).

Um estudo envolvendo 70 pacientes submetidos à hepatectomia direita para metástase hepática solitária revelou que 19 pacientes tinham câncer colorretal (CCR) no lado direito, enquanto 51 tinham no lado esquerdo. Ao longo de um acompanhamento médio de 34 meses, 5 dos 19 pacientes (26,3%) e 21 dos 51 pacientes (41,2%) com CCR direito e esquerdo, respectivamente, faleceram durante o período avaliado. Os resultados indicaram que o CCR no lado esquerdo foi um fator de risco significativo para a sobrevida em comparação com o câncer de cólon direito ($P = 0,019$). No entanto, devido ao número limitado de pacientes, não foi possível obter resultados conclusivos (Rhu et al. 2017).

1.5 JUSTIFICATIVA

Acredita-se que o câncer colorretal (CCR) possa ser influenciado pelo fenômeno *streamline*, assim as metástases hepáticas dos tumores do cólon direito tenderão a acometer mais o lobo direito e as de cólon esquerdo, mais o lobo hepático esquerdo.

Diante do exposto, supomos que pacientes com certas condições teriam diferentes taxas de recorrência e sobrevivência, dependendo da localização do tumor primário e o local de maior acometimento metastático hepático. Por exemplo, em pacientes com CCR à esquerda que foram submetidos à hepatectomia direita, por terem metástase somente neste sítio no exame pré-operatório, se haveria maior possibilidade de aparecerem metástases no fígado remanescente (esquerdo), do que naqueles com um tumor primário localizado no cólon direito. E em meio a curiosidade pelo fenômeno produzimos um artigo em revista de alto impacto com dados não apenas oncológicos, como inflamatórios e doença de depósito com o título: The “streamline phenomenon” of the portal vein flow and its influence on liver involvement by gastrointestinal diseases: current concepts and imaging-based review.

O A.C.Camargo Cancer Center por possuir uma casuística importante e por dispor equipes especializadas e organizada nas questões de banco de dados da neoplasia a ser estudada, sejam nos aspectos epidemiológicos, cirúrgicos, radiológicos, patológicos e genéticos, se torna valioso aprofundar este tema, que apesar de antigo, mas pouco explorado, possamos encontrar valores estatístico tanto do fenômeno quanto da recorrência e sobrevida desses pacientes, e se positivo, talvez consigamos influenciar em outras propostas terapêuticas.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO PRINCIPAL

- Observar se a topografia da lesão primária colorretal vai obedecer ao padrão de distribuição das metástases hepáticas, conforme o fenômeno *streamline* sugere e estimar se há impacto desse fenômeno na sobrevida e recorrência metastática no fígado, nos pacientes submetidos a lobectomia hepática de maior acometimento em relação ao sítio primário de mesma lateralidade, comparando aos que tem maior comprometimento contralateral.

2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- Identificar um valor estatístico que expresse uma proporção das metástases do lobo direito em relação ao lobo esquerdo, com significância, em relação a topografia primário da lesão colorretal.
- Demonstrar se há uma implicância clínica e estatística do fenômeno sobre a sobrevida e recorrência metastática hepática nos pacientes já submetidos a lobectomia.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 DESENHO DO ESTUDO

Estudo de corte transversal, com coleta retrospectiva, unicêntrico, que será desenvolvido no Departamento de Imagem do A.C.Camargo Cancer Center.

3.2 ASPECTOS ÉTICOS

Este projeto de pesquisa foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa-CEP do A.C.Camargo Cancer Center / Fundação Antônio Prudente (**Projeto de pesquisa: 2575/18**). Foi dispensado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) por se tratar de um estudo retrospectivo, de caráter observacional, sem nenhum impacto na conduta do paciente. Além disso, muitos pacientes não se encontram em seguimento na instituição, o que dificultaria a obtenção dos termos. Os pesquisadores preservaram a privacidade dos participantes da pesquisa nos dados coletados. As informações coletadas foram utilizadas única e exclusivamente para esta pesquisa e somente foram divulgadas de forma anônima, não sendo utilizadas iniciais ou quaisquer outras informações que possam identificar o participante da pesquisa.

3.3 POPULAÇÃO DO ESTUDO

Pacientes com câncer colorretal com metástases hepáticas que fazem ou fizeram acompanhamento no Hospital A.C.Camargo Cancer Center e que os dados estejam no banco digital do serviço, do ano de 2016 à 2023.

3.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Possuem Tomografia Computadorizada ou Ressonância Magnética do abdome superior e pelve pré-operatória ou no momento do diagnóstico, além de dados clínicos e cirúrgicos no banco de dados digital.
- Pacientes com câncer colorretal do tipo esporádico que possuam adenocarcinoma (ceco, cólon ascendente, descendente, sigmoide e reto superior).
- Apenas metástase hepáticas na avaliação pré-operatória para análise de sobrevida livre de recorrência após a lobectomia/procedimento hepático.

3.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Dados digitais incompletos, prejudicando a seleção dos casos.
- Paciente com outras doenças neoplásicas no fígado ou em outro sítio que possa comprometer a quantificação das metástases hepáticas ou influenciar na sobrevida.
- Doenças hereditárias e genéticas, como polipose adenomatosa familiar (PAF) e a síndrome de Lynch (câncer colorretal hereditário não polipoide [CCHNP]).
- Lesão neoplásica no cólon transversal, defeitos de rotação intestinal e variações anatômicas do cólon e drenagem venosa do mesmo.
- Doença neoplásica sistêmica avançada.
- Câncer colorretal não adenocarcinoma.

3.6 METODOLOGIA

Um estudo transversal com coleta retrospectiva nos pacientes com neoplasia colorretal (adenocarcinoma) em que foram analisados exames de imagem retirados do banco de dados do arquivo digital (PACS) do serviço, utilizando-se Tomografia Computadorizada do abdome total, Ressonância Nuclear Magnética do abdome superior e pelve do período de 2016 a 2023 do A.C.Camargo Cancer Center.

Os estudos de imagem avaliados, foram realizados em aparelhos Tomográficos de multidetectores, com a utilização de contraste iodado não iônico com a dosagem de 1,5 ml/Kg

realizando-se as fases pré-contraste e pós com tripla varredura hepática (arterial, portal e equilíbrio/ tardia). Serão analisados também, imagens de Ressonância Nuclear Magnética de 1,5 e 3,0 teslas e com aquisições ponderadas T1 e T2, antes e após a utilização de contraste paramagnético linear e macro cíclico com a dosagem 0,2 ml/Kg para realização do estudo dinâmico (arterial, portal e equilíbrio).

A imagens foram avaliadas seguindo os padrões anatômicos dos órgãos de estudo, cólons e fígado, em que o primeiro, para topografar a lesão primária, é dividido em cólon direito (ceco e cólon ascendente), esquerdo (cólon descendente e sigmoide) e reto superior. No fígado, para a localização e contagem das metástases, será utilizada a segmentação hepática de Couinaud, em que o lobo direito possui os segmentos V, VI, VII e VIII, enquanto o lobo esquerdo tem os segmentos I, II, III, VI (A e B).

Os pacientes foram divididos em dois grupos, o Grupo 1 serão os pacientes com câncer de cólon à direita. Já o Grupo 2 serão compostos para os pacientes com câncer de cólon à esquerda e reto superior. Dentro desses grupos serão avaliados os pacientes apenas com metástases hepáticas (sem doença sistêmica avançada) que foram submetidos a cirurgia, seja lobectomia hepática lateral ou contralateral lesão cólica primária, e assim avaliar a sobrevida (tempo em meses) e a recorrência de metástases hepáticas desses pacientes em meses.

3.7 VARIÁVEIS DO ESTUDO

A revisão das imagens foi feita por um radiologista com 5 anos de experiência (EMA), com especialização na área do abdome. As variáveis utilizadas foram: idade, sexo, local da lesão primária cólon e reto superior, duas dimensões no plano axial e coronal da lesão primária, números de metástases, além de suas dimensões, em cada lobo hepático. Também foram analisados os tipos de diferenciação do grau histológico do tumor (bem diferenciado, moderadamente diferenciado ou pouco diferenciado) e os tipos de mutação genética (1-instabilidade cromossômica; 2-instabilidade dos microsatélites; 3-vias fenotípicas do metilador da ilha CpG; 4-e outras).

3.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados obtidos foram armazenados em um banco de dados para análise estatística através do programa SPSS versão 20.0. Na análise descritiva as variáveis serão apresentadas por meio de frequências absoluta e relativa (variáveis qualitativas) ou por meio das principais medidas resumo (variáveis quantitativas), como média, desvio padrão, mediana, valor mínimo e valor máximo.

Para análise estatística foi utilizado o teste t de *Student* (ou não paramétrico de Mann-Whitney, conforme indicação) para comparação de variáveis quantitativas entre dois grupos. Em caso de três ou mais grupos será utilizado o teste de Análise de Variância (ANOVA) ou o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis. Para estudo das variáveis qualitativas serão utilizadas tabelas 2 x 2 e 2 x 3, com avaliação da significância estatística pelo Teste do qui-quadrado de Pearson com correção de Yates ou Teste Exato de Fisher, quando indicado. Para avaliar associação entre duas variáveis contínuas, será utilizado o coeficiente de correlação de Pearson (r) ou de Spearman (rho), conforme indicação. Serão considerados estatisticamente significantes os resultados que tiverem probabilidade de erro tipo I menor ou igual a 5% ($p \leq 0,05$).

Para análise da sobrevida foi utilizada a curva de Kaplan-Meyer. Para comparação da curva de sobrevida em diferentes grupos será utilizado o teste de LogRank e a regressão de Cox para estimativa da razão de risco (HR – *Hazard Ratio*), com intervalo de confiança de 95% (CI95%). O nível de significância adotado será de 5%.

4 RESULTADOS

4.1 AVALIAÇÃO DOS PACIENTES E SEUS CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

A coletar realizada no período de 01/2016 e 12/2023 foram avaliados 452 pacientes pelo arquivamento digital de imagens do departamento de Imagem do A.C.Camargo Cancer Center, sendo selecionados 144 pacientes de acordo com o critérios de inclusão, dividido em dois grupos: G1 paciente com primário no cólon direito e G2 com primário no cólon esquerdo. Destes 58 pacientes realizaram cirurgias hepática e cólica, foram divididos em 3 grupos sendo (GA)14 cirurgia homolateral, (GB)11 contralateral e (GC)33 em ambos os lobos hepáticos. Do total 308 foram excluídos devidos dados incompletos (114 pacientes), ausência de metástases hepáticas (160 pacientes), neoplasia no cólon transverso (11 pacientes), incontáveis metástases (13) e pacientes síndrômicos / tumores síncrônicos (10) (Figura 1). Em seguida observe a tabela com os descritores da população estuda (Tabela 1)

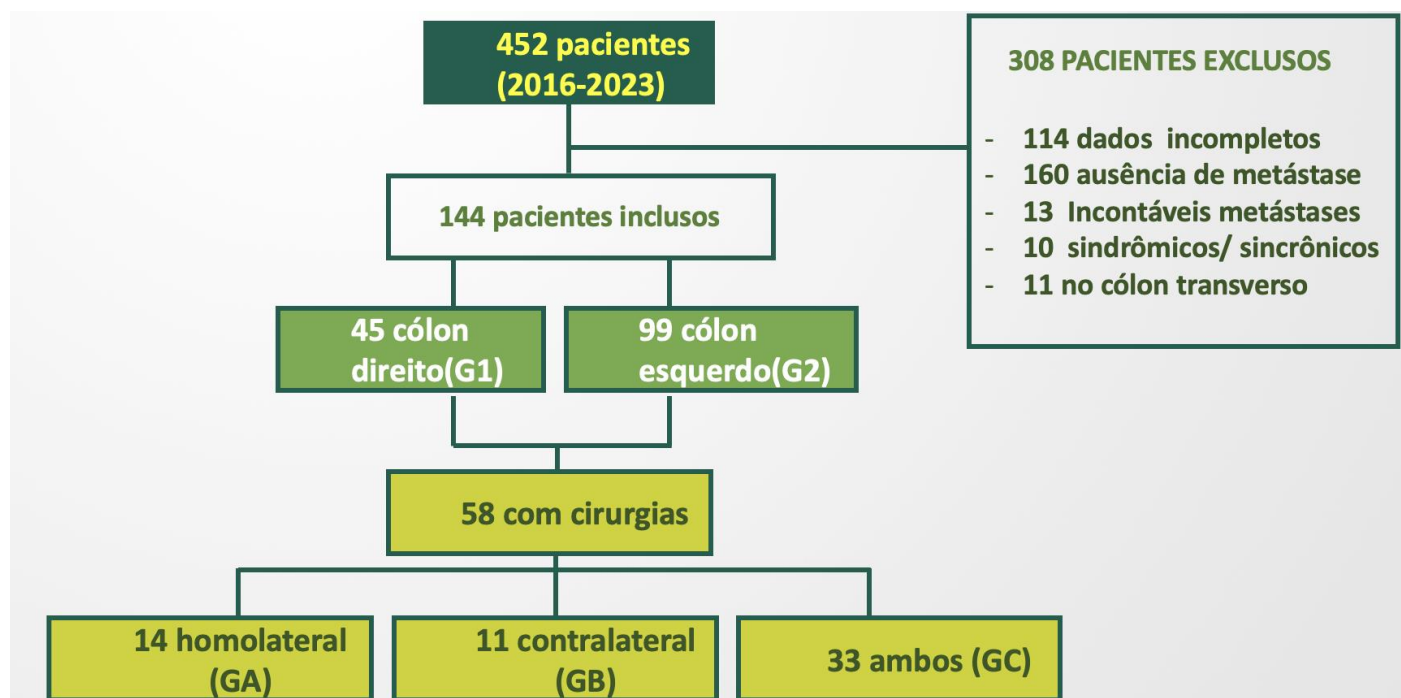


Figura 1 - Fluxograma dos exames realizados.

4.2 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E MÉTODOS DE AVALIAÇÃO

A distribuição entre os sexos foi semelhante, com 78 homens (54,2%) 66 mulheres (45,8%) do total dos pacientes incluídos (Figura 2), com uma média de idade de 59 anos (mínima de 32 anos e máxima de 92 anos). Junto aos métodos avaliados tanto para diagnóstico e segmentos pacientes foram utilizados tomografia computadorizada 139 pacientes (96,5%), ressonância magnética em 76 pacientes (52,8%) e PET-CT em 42 pacientes (29,2%).



Figura 2 - Gráfico de distribuição dos sexos.

Tabela 1 - Apresenta as principais categorias e suas subdivisões detalhadas para uma visão abrangente das características demográficas, métodos de avaliação, mutações identificadas, graus histológicos e estadiamento patológico.

Categoria	Detalhes
Características Demográficas	
Distribuição por Sexo	Homens: 78 (54,2%), Mulheres: 66 (45,8%)
Distribuição por Idade	Média: 59 anos (Variação: 32-92 anos)
Métodos de Avaliação	
Tomografia Computadorizada	139 pacientes (96,5%)
Ressonância Magnética	76 pacientes (52,8%)
PET-CT	42 pacientes (29,2%)
Mutação Identificadas	
Instabilidade de Microssatélites	1 paciente (0,7%)
BRAF	15 pacientes (10,4%)
KRAS	1 paciente (0,7%)
MLH-1 e PSM-2	1 paciente (0,7%)
Mutação c.35G>A	1 paciente (0,7%)
MSH2	2 pacientes (1,4%)
RAS	6 pacientes (4,2%)
RAS Tipo Selvagem	11 pacientes (7,6%)
Sem Padrão de Mutação	106 pacientes (73,6%)
Graus Histológicos	
Gx	1 paciente (0,7%)
GH 1 (Bem Diferenciado)	6 pacientes (4,2%)
GH 2 (Moderadamente Diferenciado)	132 pacientes (91,7%)
GH 3 (Pouco Diferenciado)	3 pacientes (2,1%)
Grau Desconhecido	1 paciente (0,7%)
Não Aplicável	1 paciente (0,7%)
Estadiamento Patológico	
Tamanho do Tumor (T)	
T1	1 paciente (0,7%)
T2	10 pacientes (6,9%)
T3	70 pacientes (48,6%)
T4	28 pacientes (19,4%)
Tamanho do Tumor Desconhecido	5 pacientes (3,5%)
Sem Dados	30 pacientes (20,8%)
Envolvimento Linfonodal (N)	
N0	31 pacientes (21,5%)
N1	46 pacientes (31,9%)
N2	30 pacientes (20,8%)
Envolvimento Linfonodal Desconhecido	7 pacientes (4,9%)
Não Identificado no Sistema	30 pacientes (20,8%)

4.3 MUTAÇÕES IDENTIFICADAS

Quanto as mutações foram identificadas: instabilidade microsatélite um paciente (0,7%); BRAF em 15 pacientes (10,4%); KRAS um paciente (0,7%); MLH-1 e PSM-2 um paciente (0,7%); mutação c.35G>A um paciente (0,7%); MSH2 dois pacientes (1,4%); RAS seis pacientes (4,2%); RAS selvagem 11 pacientes (7,6%) e 106 pacientes (73,6%) sem identificação do padrão de mutação (Figura 3).

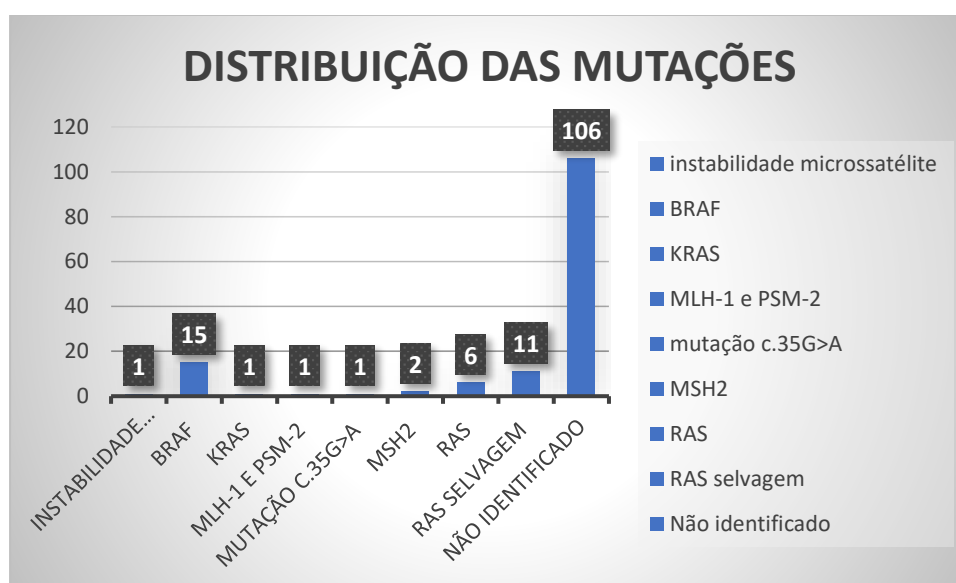


Figura 3 – Gráfico de distribuição das mutações.

4.4 GRAUS HISTOLÓGICOS E ESTADIAMENTO PATOLÓGICO

Os graus histológicos identificados nos grupos avaliados foram: Gx um paciente (0,7%); GH 1 (bem diferenciado) foram seis pacientes (4,2%); GH 2 (moderadamente diferenciado) foram 132 pacientes (91,7%); GH 3 (pouco diferenciado) 3 pacientes (2,1%); ignorado um paciente (0,7%) e não se aplica um paciente (0,7%) (Figura 4).

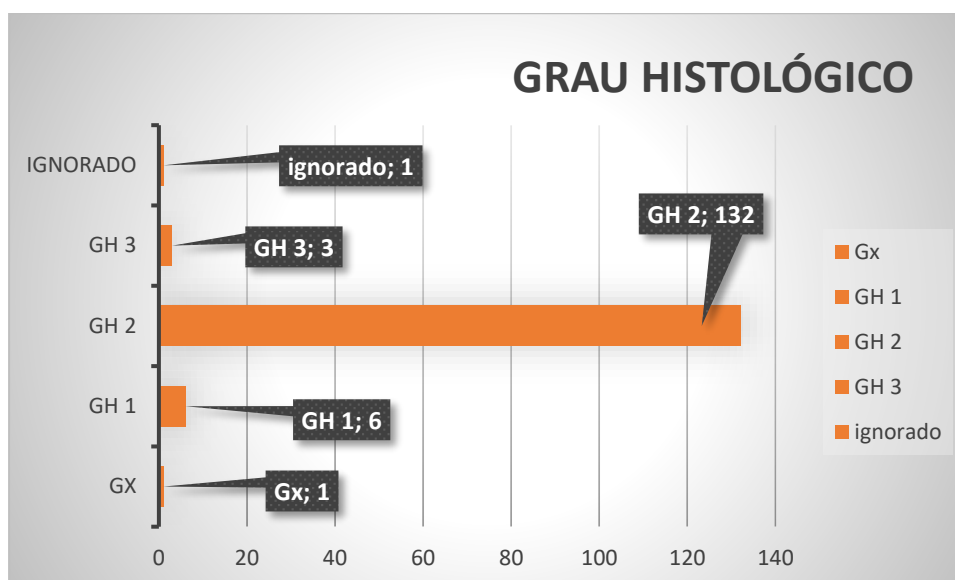


Figura 4 – Gráfico de distribuição do grau histológico.

4.5 ESTADIAMENTO PATOLÓGICO DO TUMOR (T) E COMPROMETIMENTO LINFONODAL (N)

Realizada cirurgia do cólon (colectomia parcial) em 113 pacientes (78,5%), sendo 37 pacientes no cólon direito (25,7%) e 76 pacientes no cólon esquerdo (52,8%). O estadiamento patológico do tamanho do tumor (T) teve as seguintes descrições: T1 com um paciente (0,7%); T2 com 10 pacientes (6,9%); T3 com 70 pacientes (48,6%); T4 com 28 pacientes (19,4%); ignorado tiveram cinco pacientes (3,5%) e sem dados no sistema 30 pacientes (20,8%). Os dados não encontrados no sistema devido a procedimentos realizados em outros serviços e os ignorados por conta da não realização cirúrgica (Figura 5).

Na avaliação de comprometimento linfonodal pela patologia (N) obtivendo seguintes achados: N0 foram 31 pacientes (21,5%); N1 tiveram 46 pacientes (31,9%); N2 em 30 pacientes (20,8%); ignorados sete pacientes (4,9%) e não identificados no sistema foram 30 pacientes (20,8%). O grupo ignorado e não identificados no sistema foi devido a não realização cirúrgica ou procedimento em outros serviços (Figura 6).

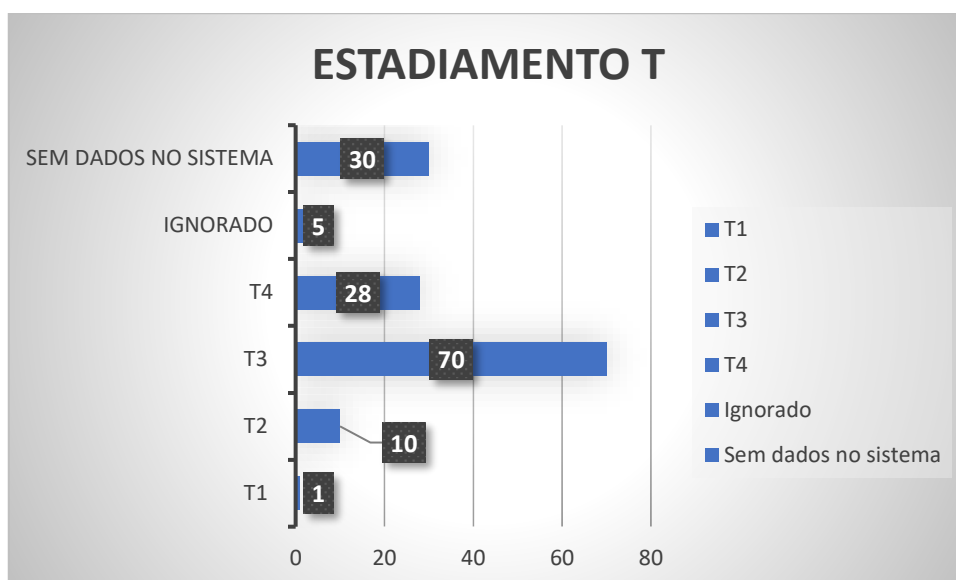


Figura 5 – Gráfico do estadiamento T.

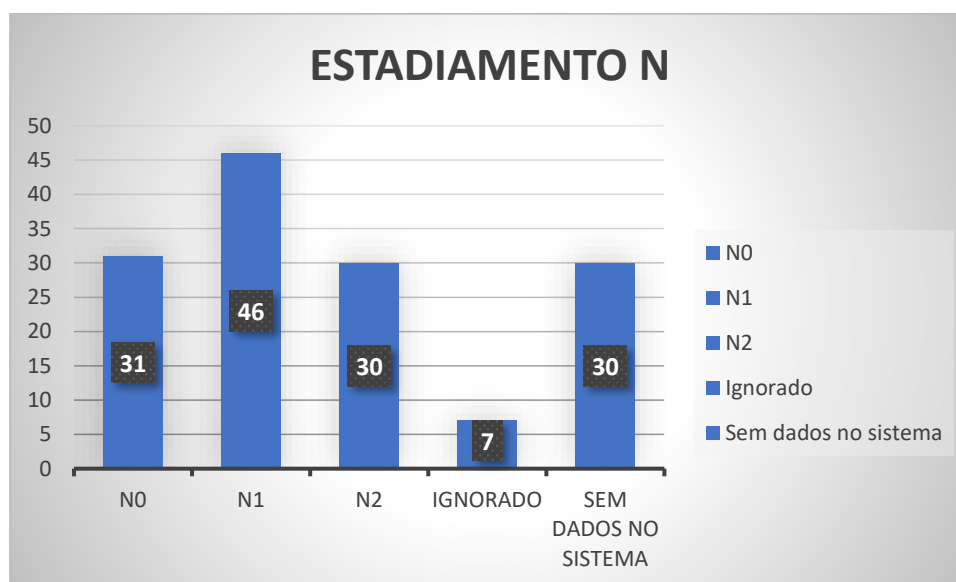


Figura 6 – Gráfico do estadiamento N.

4.6 DISTRIBUIÇÃO DAS METÁSTASES DE ACORDO COM A ORIGEM DA LESÃO PRIMÁRIA

Na distribuição das metástases para lobo específico ou para ambos quanto a localização da lesão primária, identificou-se quando a lesão primária era no cólon direito houve 13 casos (29%) com metástase apenas o lobo direito em um (2%) caso apenas com metástase no lobo esquerdo; quando lesão estava localizado no cólon esquerdo houve 26

casos (26%) com lesões apenas no lobo hepático direito e 15 casos (15%) no lobo hepático esquerdo. Em ambos os lobos 31 casos (69%) quando a lesão era no cólon direito e em 58 casos (59%), com lesão era no cólon esquerdo com o $p = 0,028$. (Figuras 7 e 8 e Tabela 1).

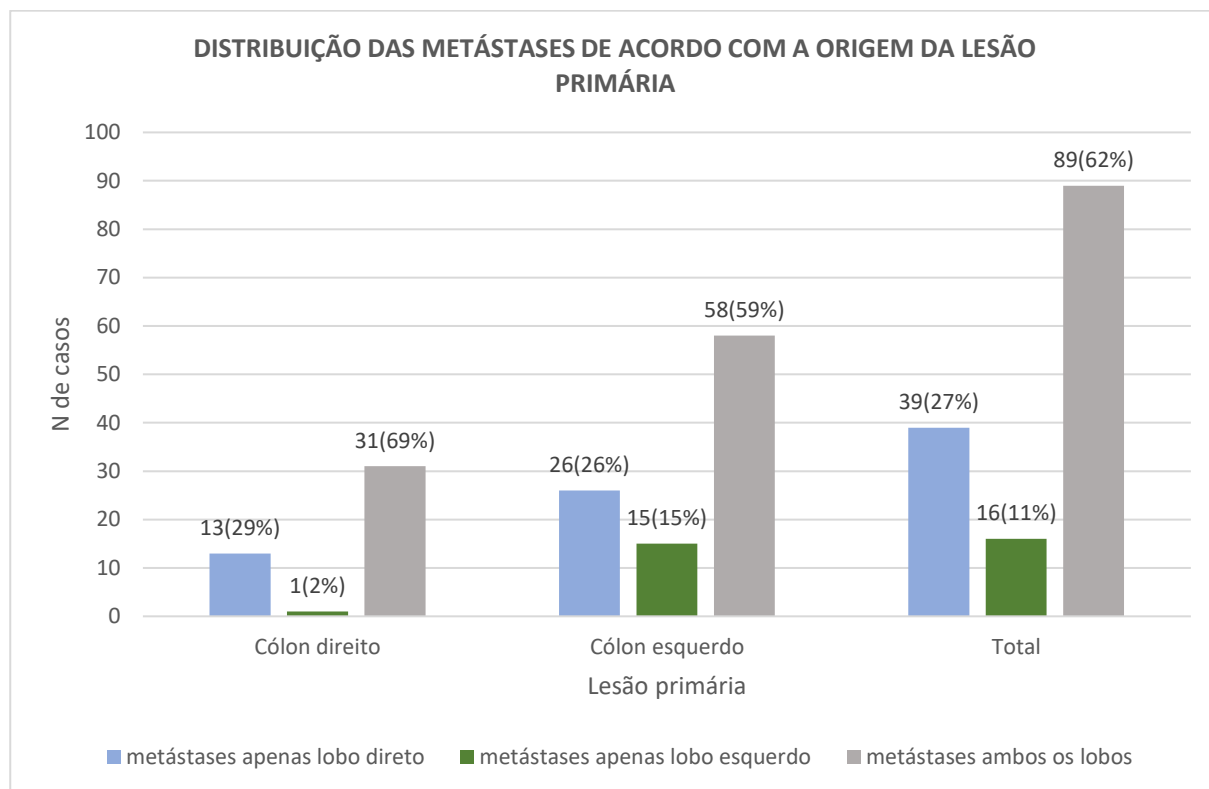


Figura 7 - Gráfico de distribuição da lateralidade das metástases hepática de acordo com a lesão primária ($p = 0,028$).

Tabela 2 - Tabela de distribuição da lateralidade das metástases hepática de acordo com a lesão primária.

DISTRIBUIÇÃO DAS METÁSTASES	CÓLON D	CÓLON E
APENAS NO LHD	13(29%)	26(26%)
APENAS NO LHE	1(2%)	15(15%)
AMBOS	31(69%)	58(59%)
TOTAL	45	99

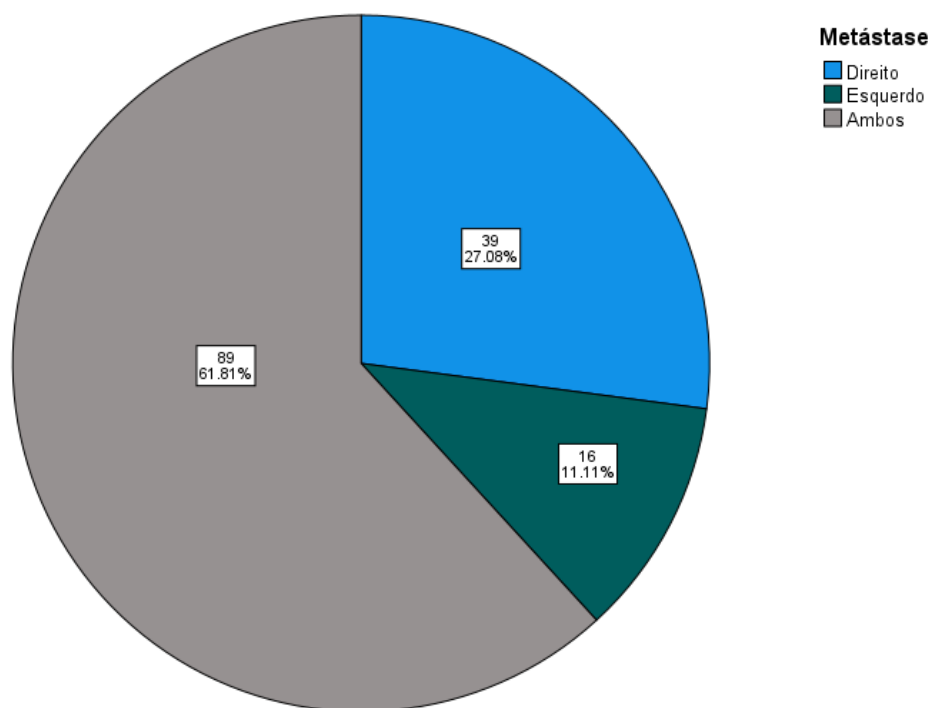


Figura 8 - Gráfico de distribuição das metástases hepática quando apenas em um lobo hepático específico ou em ambos.

4.7 NÚMERO DAS METÁSTASES DE ACORDO COM A ORIGEM DA LESÃO PRIMÁRIA

O número total de metástases hepáticas foi de 1123, desta 684 no lobo hepático direito (61%) e 439 no lobo hepático esquerdo (39%). Quando a lesão primária estava no cólon direito se observou 100 metástases no lobo hepático esquerdo (30%) e 235 no lobo hepático direito (70%). Nas lesões primárias no cólon esquerdo houve o número de 339 metástases (43%) no lobo hepático esquerdo e 449 (57%) no lobo hepático direito com o $p < 0,01$ (Figura 9).

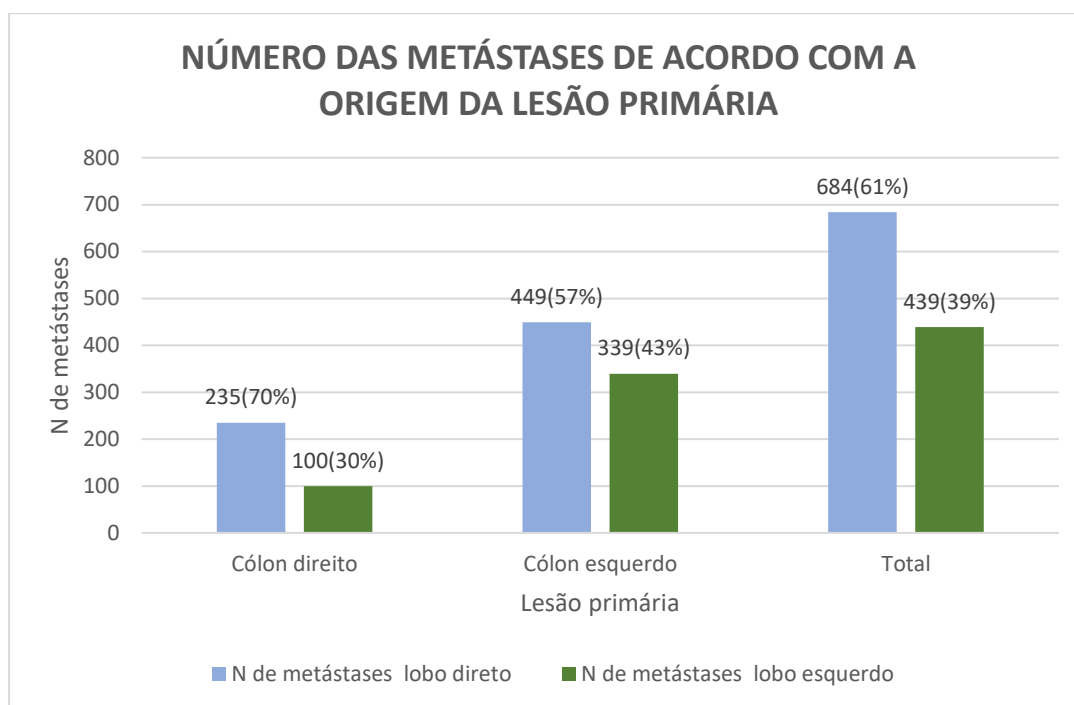


Figura 9 - Gráfico de distribuição do número das metástases hepática de acordo com a lesão primária ($p < 0,01$).

4.8 MÉDIA DE METÁSTASES PARA O LOBO DIREITO E ESQUERDO DO FÍGADO

A média de metástases para o lobo direito do fígado foi de 5,22 para pacientes portadores de neoplasia primária no colón direito e de 4,53 para os pacientes portadores de neoplasia primária no colón esquerdo com $p = 0,65$ (Figura 10). A média de metástases para o lobo esquerdo do fígado foi de 2,22 para pacientes portadores de neoplasia primária no colón direito e de 3,42 para os pacientes portadores de neoplasia primária no colón esquerdo. $P = 0,314$ (Figura 11). Quando a lesão estava no cólon direito, houve uma proporção de metástases hepáticas direita-esquerda de 2,3:1, e quando no cólon esquerdo, uma proporção de 1,3:1 foi observada. Apesar de não ter diferença significativa há 7,5 vezes mais chances na diferença no número de metástases entre os lobos hepáticos quando localizada o primário é do cólon direito.

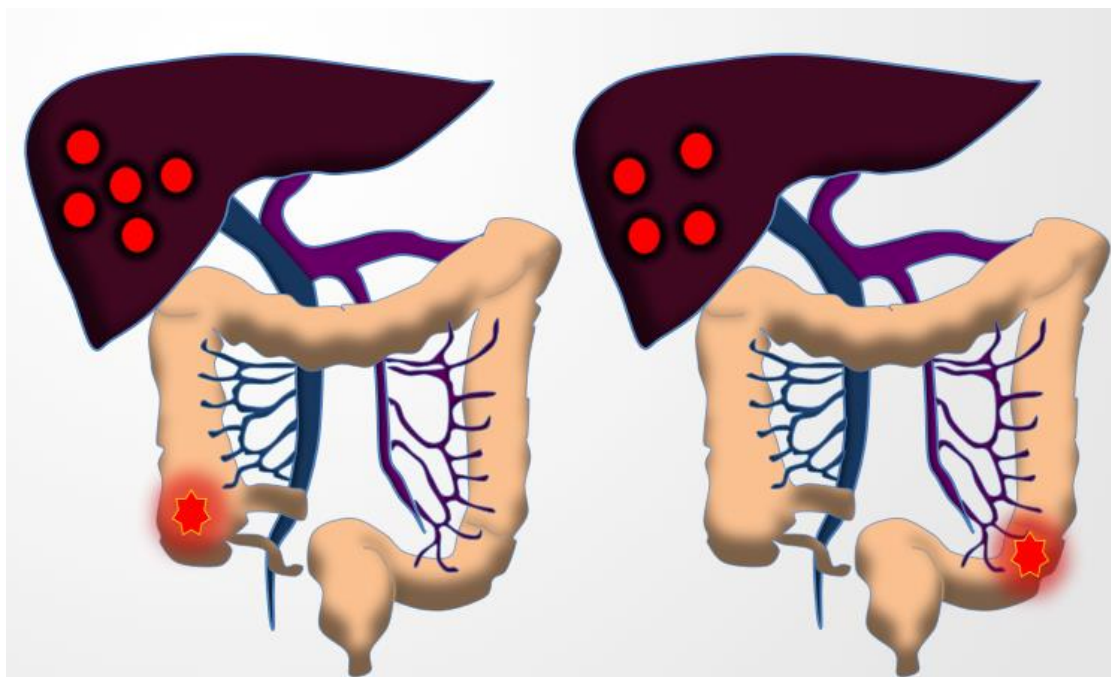


Figura 10 - Esquema demonstrando a distribuição do número das metástases no lobo hepático direito em relação a origem do tumor primário. Ilustração do próprio autor.

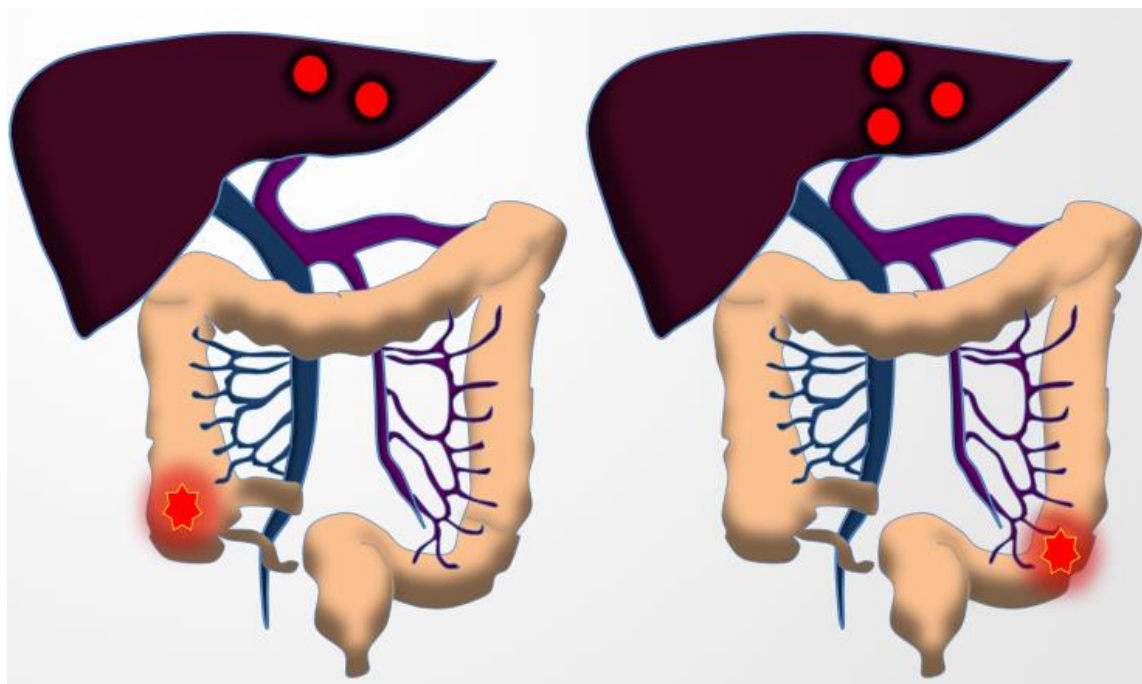


Figura 11 - Ilustração do próprio autor com o esquema demonstrando a distribuição do número das metástases no lobo hepático esquerdo em relação a origem do tumor primário.

4.9 SOBREVIDA LIVRE DE RECORRÊNCIA HEPÁTICA EM PACIENTES COM COLECTOMIA E PROCEDIMENTO HEPÁTICO HOMOLATERAL X COLECTOMIA E PROCEDIMENTO HEPÁTICO CONTRALATERAL

Seguimento de 60 meses em 25 pacientes (14 homolateral e 11 contralateral) que foram submetidos a colectomia parcial, com metastasectomia hepática, independente do lado da lesão primária, não houve mudança na sobrevida livre de recorrência hepática (Figuras 12 e 13).

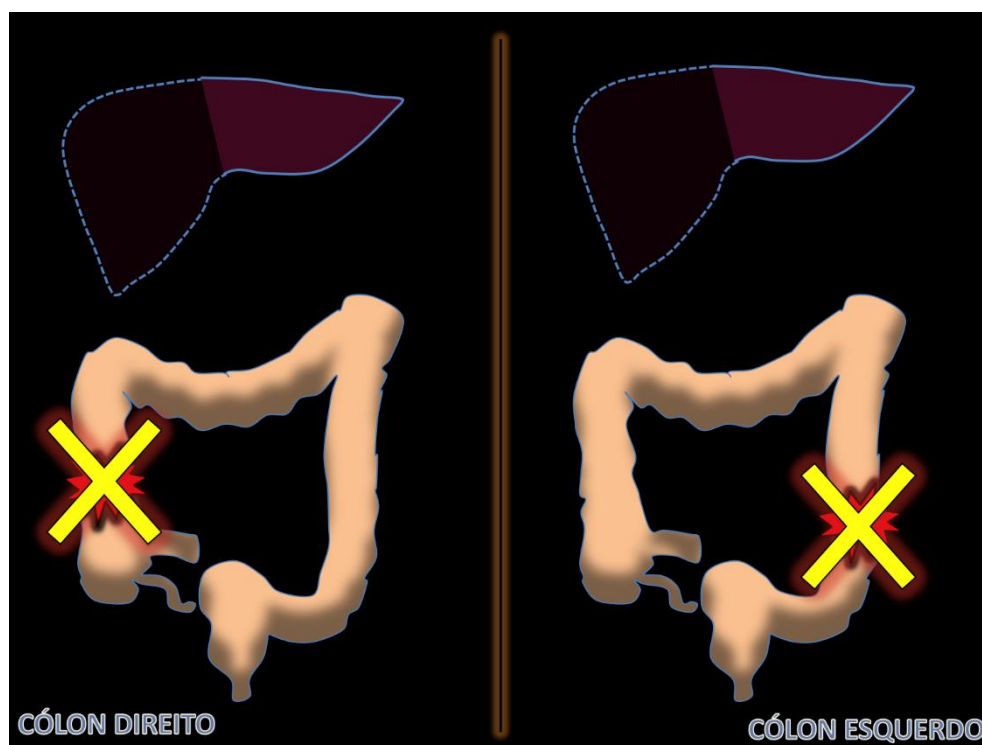


Figura 12 - Ilustração do próprio autor com o esquema demonstrando o tipo de procedimento cirúrgico no cólon e fígado que foram analisados quando são homolaterais ou contralaterais.

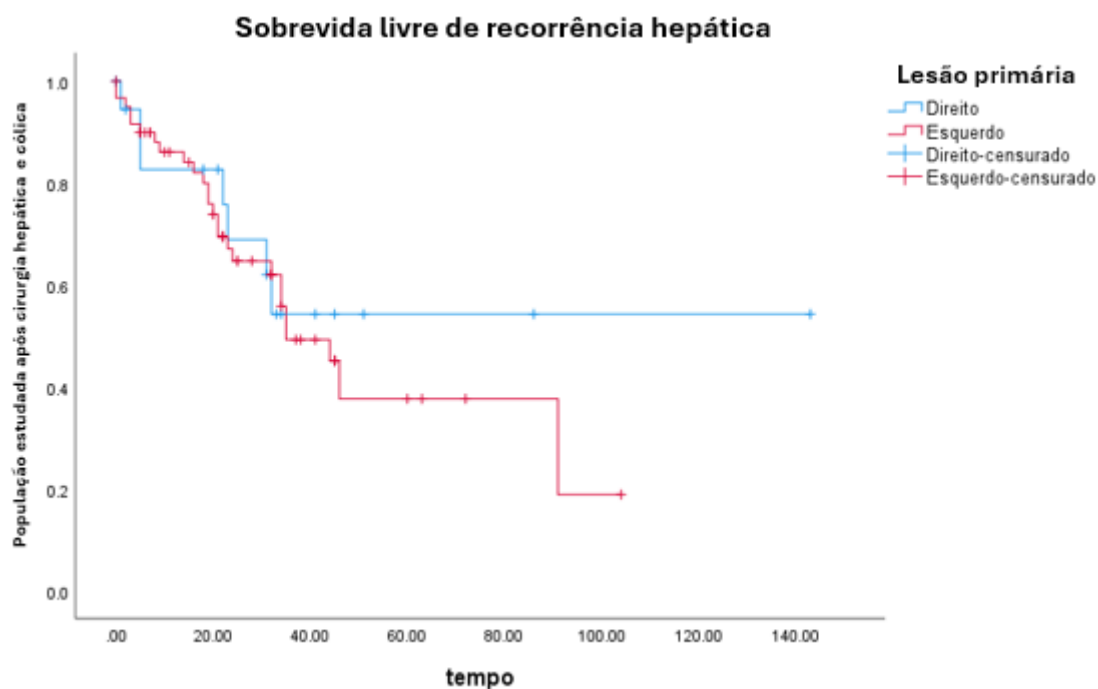


Figura 13 - Gráfico demonstrando que independente do lado da lesão primária, não houve mudança na sobrevida livre de recorrência hepática ($p = 0,59$).

4.10 SOBREVIDA LIVRE DE RECORRÊNCIA HEPÁTICA EM PACIENTES COM COLECTOMIA DIREITA E PROCEDIMENTO HEPÁTICO HOMOLATERAL X COLECTOMIA ESQUERDA E PROCEDIMENTO HEPÁTICO CONTRALATERAL X COLECTOMIA COM PROCEDIMENTO EM AMBOS OS LOBOS

Seguimento em até 60 meses de 58 pacientes (14 homolateral; 11 contralateral e 33 ambos) que foram submetidos a colectomia parcial, independente da lateralidade da metastasectomia hepática não houve modificações nas curvas de recorrência hepática (não apresentando P significativo) (Figuras 14 e 15). Quando somado os grupos contralateral e ambos comparado com os que fizeram procedimento homolaterais não houve mudança na sobrevida (Figura 16).

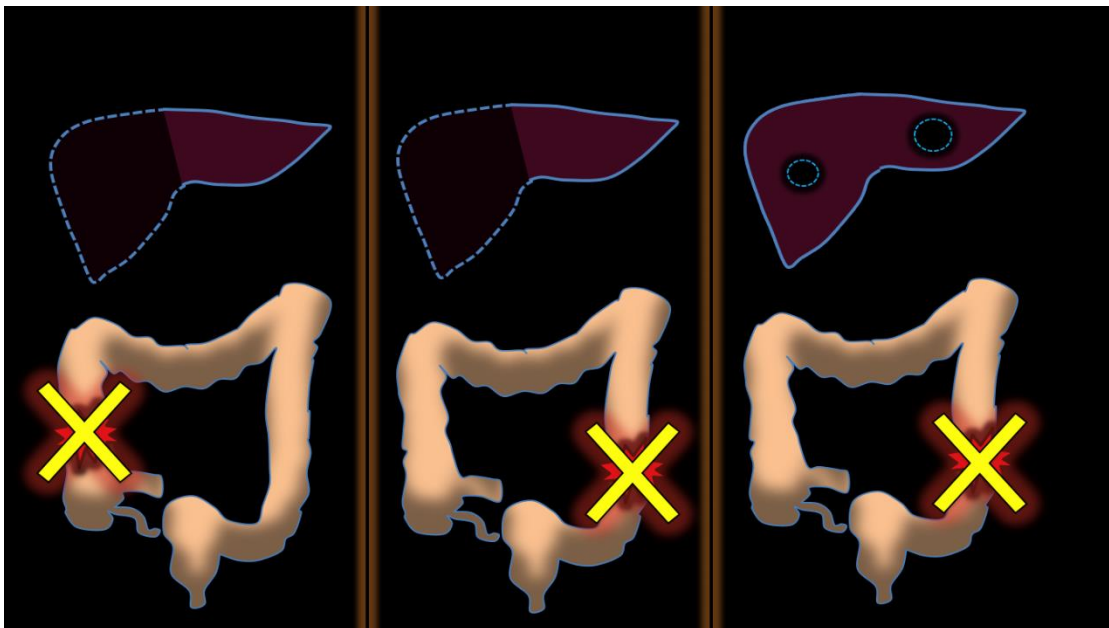


Figura 14 - Ilustração do próprio autor com o esquema demonstrando o tipo de procedimento cirúrgico no cólon e fígado que foram analisados (14 homolateral; 11 contralateral e 33 ambos).

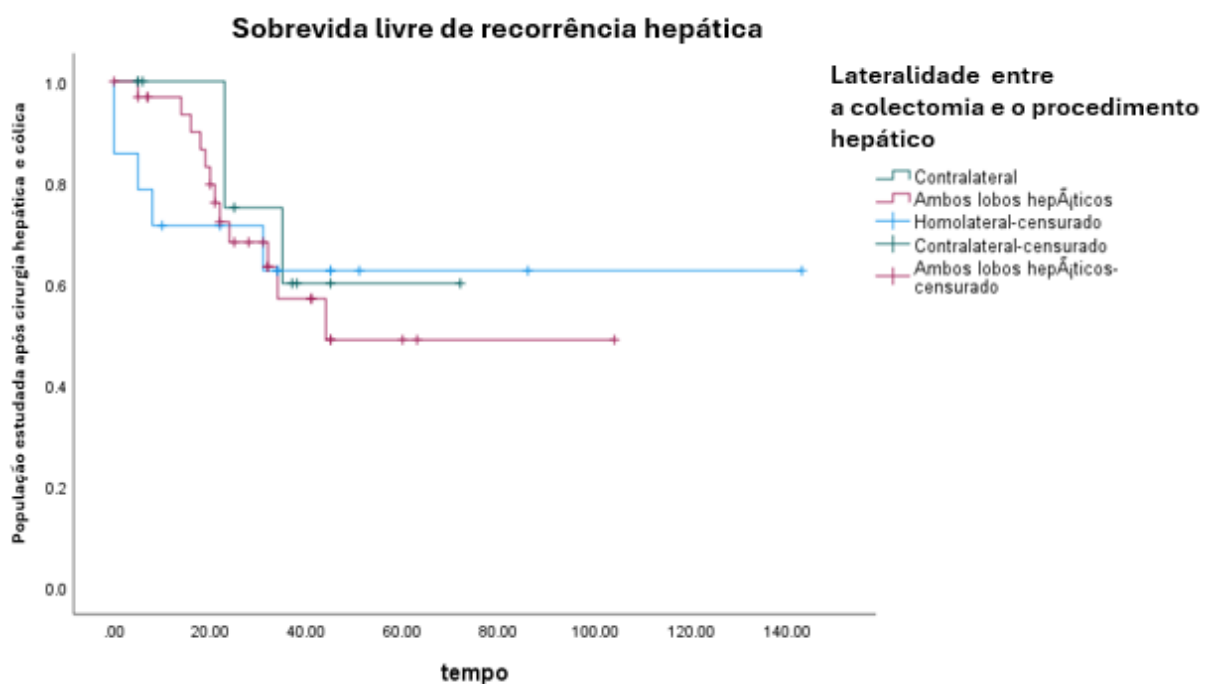


Figura 15 - Gráfico demonstrando que independente do lado da lesão primária com a lateralidade dos procedimentos, não houve mudança na sobrevida livre de recorrência hepática ($p = 0,85$)

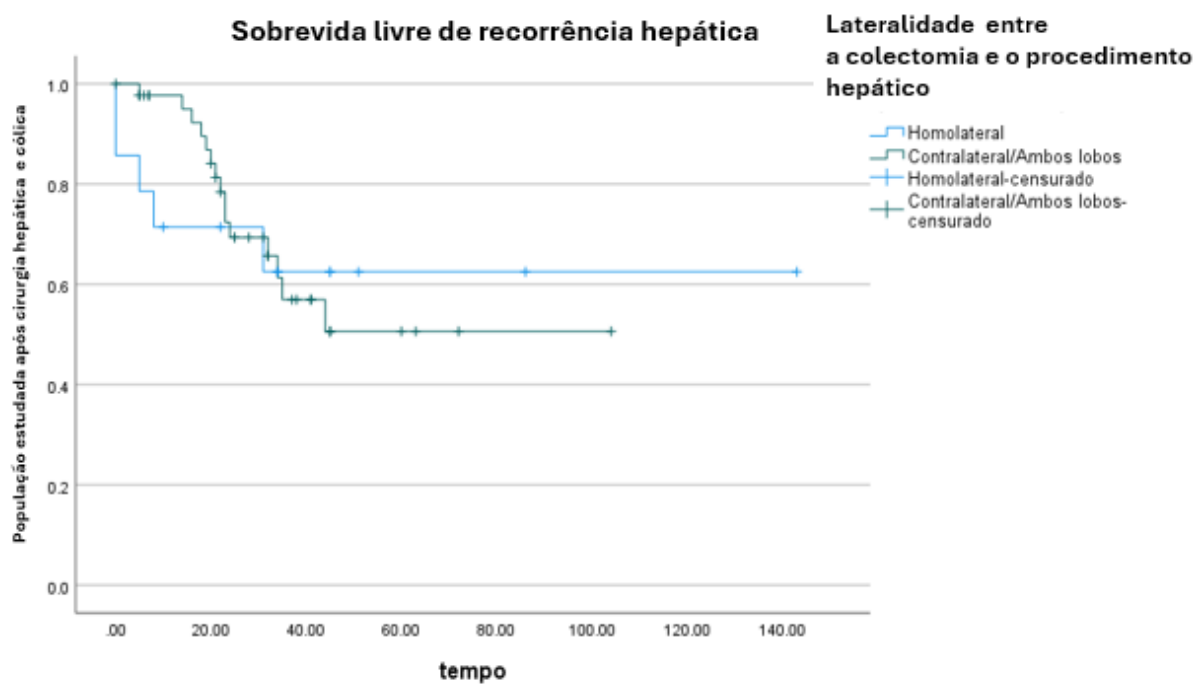


Figura 16 - Gráfico somando os grupos contralateral e ambos e comparado com os que fizeram procedimento homolaterais não houve mudança na sobrevida não houve mudança na sobrevida livre de recorrência hepática ($p = 0,95$).

5 DISCUSSÃO

5.1 SELEÇÃO DOS PACIENTES

Na avaliação dos 452 pacientes, apenas 144 pacientes (31,8% do total) estavam de acordo com os critérios específicos, mas no grupo que fazia parte dos critérios de exclusão, foi observado que 160 pacientes (29,5% do total) não apresentaram metástase hepática no momento do diagnóstico. No estudo realizado por Engstrand et al. (2018), observou-se que, dentro de um período de cinco anos após o diagnóstico inicial do câncer, 26,5% dos pacientes, algo muito semelhante ao nosso estudo, o que correspondia a 272 de um total de 1026, foram identificados com metástases hepáticas. Foi notado que aproximadamente um terço desses pacientes já apresentava uma extensão avançada da doença para todos os segmentos do fígado no momento do diagnóstico. Além disso, cerca de metade dos pacientes evidenciou exclusivamente metástases no fígado, sugerindo uma propagação mais abrangente dentro do órgão do que se tinha conhecimento anteriormente.

5.2 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE AVALIAÇÃO

A distribuição dos pacientes entre os sexos foi semelhante, com uma maioria masculina (54% homens e 46 % mulheres). Siegel et al. (2023), observou-se que, entre os anos de 2015 e 2019, a incidência de câncer foi mais alta nos homens, com uma taxa de 41,5 casos por 100.000, em comparação com 31,2 casos por 100.000 nas mulheres, o que representa um aumento de 33%. Para ilustrar, a razão de risco de incidência de câncer de cólon entre homens e mulheres foi estimada em 1,10.

Encontramos uma média de idade de 59 anos (mínima de 32 anos e máxima de 92 anos). Siegel et al. (2023), na sua maioria, os diagnósticos de câncer são mais frequentes em pessoas acima dos 65 anos. No entanto, cerca de 13% dos casos, que correspondem a aproximadamente 19.550 pacientes, são diagnosticados em pessoas com idade inferior a 50 anos. Adicionalmente, um terço dos casos é identificado em pessoas na faixa etária de 50 a 64 anos. É importante destacar que 43% dos diagnósticos nos pacientes com menos de 50 anos

ocorrem em indivíduos entre 45 e 49 anos. A incidência de câncer colorretal (CCR) é notavelmente 30% superior em homens comparativamente às mulheres. Interessantemente, quando consideramos homens e mulheres com idade inferior a 45 anos, as taxas de incidência de CCR são semelhantes entre os dois gêneros (ACS 2022).

5.3 MUTAÇÕES IDENTIFICADAS

Diversas mutações foram identificadas, com destaque para BRAF, KRAS e RAS. A presença de diferentes mutações pode ter implicações significativas na progressão e tratamento da doença. Segundo Løes et al. (2016) e Lee et al. (2021) as mutações no KRAS desempenham um papel crucial no processo de carcinogênese e são observadas em aproximadamente 40% dos cânceres colorretais, além disso, mutações no gene BRAF, especialmente a mutação V600E, estão associadas a uma forma mais agressiva de câncer de cólon, que são mais frequentes do lado direito, enquanto a do lado esquerdo tendem a ter mais mutações nos genes KRAS e PIK3CA. Os que possuem a mutação no gene KRAS são conhecidos por terem uma maior propensão a desenvolver metástases hepáticas.

5.4 GRAUS HISTOLÓGICOS E ESTADIAMENTO PATOLÓGICO

A maioria dos pacientes apresentou grau histológico moderadamente diferenciado (92%). O estadiamento patológico revelou uma distribuição diversificada, com destaque para a realização frequente de colectomia parcial. O adenocarcinoma de cólon é mais frequentemente moderadamente diferenciado, caracterizando-se por uma diferenciação celular intermediária. Liu et al. (2021) e propensão para formação de metástases, especialmente hepáticas, varia conforme o grau de diferenciação: tumores pouco diferenciados são mais propensos a desenvolver metástases devido a seu comportamento agressivo, enquanto os bem diferenciados têm menor tendência a metástases distantes, incluindo hepáticas. Miyakawa et al. (2022) comenta que essa variação implica em diferentes prognósticos, e é uma variável independente, mesmo após ajuste para idade, sexo, índice de comorbidade, fatores T e N, e localização do tumor primário, e sendo fundamental para estratégias de tratamento para pacientes com adenocarcinoma de cólon.

O T3 com 70 pacientes (48,6%) e o N1 tiveram 46 pacientes (31,9%) tiveram maior prevalência no estudo. O estadiamento TNM é fundamental no prognóstico do câncer, com a extensão do tumor (T) e o envolvimento dos linfonodos (N) sendo aspectos críticos. Estágios TNM mais elevados sugerem pior prognóstico, com uma maior invasão do tumor e a presença de linfonodos afetados aumentando o risco de recorrência e reduzindo a sobrevida. Yang et al. (2022) mostrou que o lado direito, foram fatores independentes de mau prognóstico para o câncer de cólon estágio II, já estágio T mais alto e estágio N2 foram fatores independentes de mau prognóstico para o câncer de cólon estágio III.

5.5 DISTRIBUIÇÃO DAS METÁSTASES DE ACORDO COM A ORIGEM DA LESÃO PRIMÁRIA

O estudo revelou uma diferença significativa nos casos de metástases isoladas em apenas um lobo, com maior predomínio de metástase homolateral a lesão primária a direita e aumento da proporção de casos com acometimento metastático lobar esquerdo quando a primária à esquerda ($p = 0,02$), assim como uma relevante diferença estatística no predomínio do número de metástases em relação a lateralidade lobar hepática e ao seu sítio primário ($p < 0,01$). Essa diferença observada na proporção de pacientes e de metástases homolaterais reforça o conceito de que o fenômeno de *streamline* pode ser um fator de influência.

Houve uma média de 5,22 metástases no lobo direito do fígado para neoplasias primárias no cólon direito, em comparação com 4,5 para o cólon esquerdo, embora esta diferença não seja estatisticamente significativa ($p = 0,65$). Para o lobo esquerdo do fígado, a média é de 2,22 metástases para neoplasias no cólon direito e 3,42 para o cólon esquerdo, com $p = 0,314$, porém, há 7,5 vezes mais chances de ter predomínio de metástase à direita quando a lesão primária se encontra no cólon direito (Figura 17). Quando a lesão estava no cólon direito foi observado uma proporção metástase hepática direita sobre esquerda (relação 2,3: 1) e quando no cólon esquerdo (relação 1,3: 1). Rhu et al. (2017) no estudo com 410 pacientes com câncer colorretal, foi observada uma maior proporção de metástases hepáticas quando o câncer se originava no cólon direito (relação de 2,20:1) em comparação com o cólon esquerdo (relação de 1,39:1), com diferença estatisticamente significativa ($p = 0,017$). No nosso estudo foi observado nos casos que tinham apenas metástase no lobo hepático esquerdo, total de 16 casos (17 % total), 15 desses casos eram com lesão primária

do cólon esquerdo, talvez demonstrando o padrão do fluxo. Isso sugere que o padrão de drenagem venosa pode influenciar a distribuição lobar das metástases hepáticas em casos de câncer colorretal.

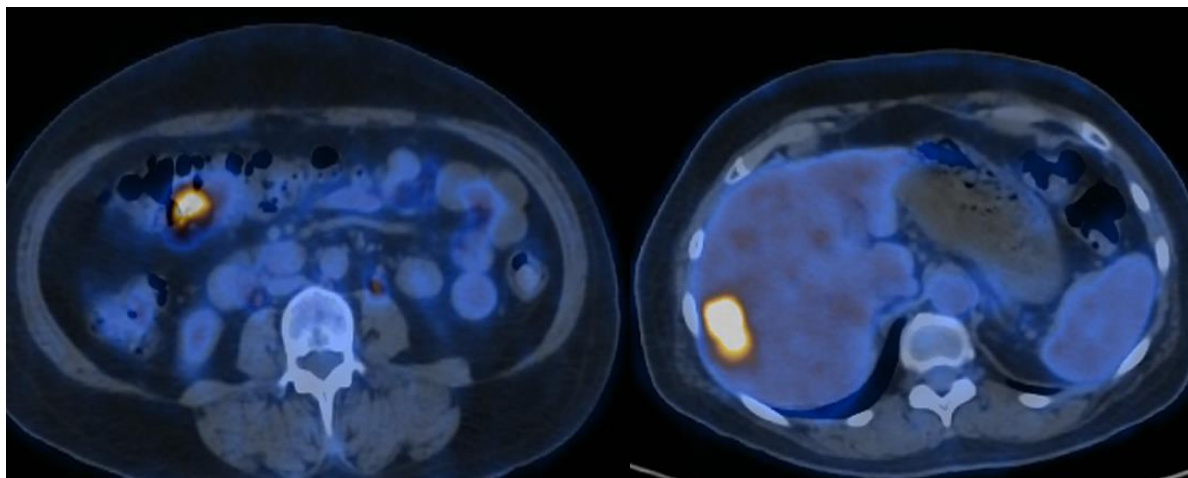


Figura 17 – Estudo de PET-CT com FDG demonstra uma lesão no cólon direito hipercaptante com uma metástase hepática no lobo direito com hipermetabolismo.

5.6 SOBREVIDA LIVRE DE RECORRÊNCIA HEPÁTICA

Ainda que os dados de sobrevida livre de doença não tenham mostrado diferença estatisticamente significativas, houve tendência para maior sobrevida livre de recorrência para portadores de metástases homolaterais, o que poderia ser melhor demonstrado com casuísticas maiores e controladas para outros fatores que influenciam este desfecho, mas de fato a abordagem cirúrgica específica não teve um impacto claro na sobrevida livre de recorrência hepática. Engstrand et al. (2018), demonstrou no seu estudo pacientes com metástases hepáticas originadas de câncer de cólon do lado direito apresentaram uma sobrevida global significativamente pior em comparação com pacientes com metástases hepáticas de câncer de cólon do lado esquerdo, seja por fatores de atraso no diagnóstico ou padrão de mutação. Assim como Yang et al. (2022) demonstra que nos seus resultados confirmados por análise multivariada, revela que o tumor de cólon direito é um fator de risco independente para recorrência no câncer de cólon estágio II.

Siegel et al. (2023) refere uma taxa de sobrevida relativa de cinco anos para o câncer colorretal aumentou de 50% na metade dos anos 1970 para 65% durante 2012-2018. Este

aumento reflete a detecção mais precoce através de exames clínicos de rotina e rastreamento, estadiamento mais preciso devido a avanços em técnicas de imagem, e melhorias no controle de infecções e técnicas cirúrgicas.

Os resultados deste estudo fornecem *insights* valiosos sobre as características clínicas, patológicas e genéticas dos pacientes com metástases hepáticas de neoplasias colorretais. A compreensão desses fatores pode contribuir para decisões clínicas mais informadas e estratégias terapêuticas mais eficazes. No entanto, é importante destacar que análises mais aprofundadas e estudos de acompanhamento podem ser necessários para validar essas observações e fornece uma base mais sólida para recomendações clínicas.

5.7 LIMITAÇÕES E SUGESTÕES PARA FUTURAS PESQUISAS

Este estudo oferece percepções valiosas sobre as características clínicas, patológicas e genéticas dos pacientes com metástases hepáticas oriundas de neoplasias colorretais. Entretanto, é evidenciado que análises mais detalhadas e estudos de seguimento são necessários para confirmar essas observações. Os resultados, embora promissores, demandam confirmação adicional por meio de pesquisas mais abrangentes ou através de diferentes metodologias.

Uma limitação identificada no estudo é a ausência de diferenças significativas na sobrevida dos pacientes em relação à lateralidade das metástases hepáticas. Essa constatação sugere que a lateralidade das metástases, apesar de sua variação na distribuição, não se apresenta como um fator prognóstico relevante, limitando a aplicabilidade das conclusões em contextos clínicos mais amplos.

As análises de sobrevida podem ser influenciadas por diversos fatores, como os tipos histológicos, a radicalidade dos tratamentos cirúrgicos locais e hepáticos, e outros tratamentos sistêmicos subsequentes. Esses fatores limitam a análise isolada da influência da lateralidade das metástases hepáticas.

Para futuras pesquisas, destaca-se a importância de elucidar os mecanismos subjacentes que determinam a preferência pela lateralidade na formação de metástases hepáticas. Investigar os aspectos moleculares, genéticos ou fisiológicos que influenciam essa distribuição é fundamental para um entendimento mais completo do fenômeno.

Além disso, ressalta-se a necessidade de pesquisar as implicações clínicas desse fenômeno. Estudos futuros deveriam focar em como a lateralidade das metástases hepáticas impacta no manejo clínico dos pacientes, nas estratégias terapêuticas e nos resultados clínicos, ampliando assim o entendimento e as aplicações práticas dessas descobertas.

6 CONCLUSÕES

- Predominância de metástases à direita, independentemente da origem;
- A lateralidade do tumor primário influencia a lateralidade das metástases hepáticas, sugerindo uma possível influência do fenômeno na distribuição das metástases hepáticas.
- Não houve evidência de diferença na sobrevida livre de recorrência hepática em relação à lateralidade.

6 REFERÊNCIAS

Ambrosetti MC, Zamboni GA, Mucelli RP. Distribution of liver metastases based on the site of primary pancreatic carcinoma. *Eur Radiol*. 2016 Feb;26(2):306-10.

American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2017. Atlanta: ACS; 2017. Disponível em: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2017/cancer-facts-and-figures-2017.pdf>. [2022 set 13]

American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2018. Atlanta: ACS; 2018. Disponível em: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2018/cancer-facts-and-figures-2018.pdf>. [2022 set 13]

American Cancer Society. Colorectal Cancer Facts & Figures 2020-2022. Atlanta: American Cancer Society; 2020. Disponível em: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2018/cancer-facts-and-figures-2018.pdf>. [2023 set 10]

Araujo EM, Torres US, Racy DJ, Torres LR, Chojniak R, D'Ippolito G. The “streamline phenomenon” of the portal vein flow and its influence on liver involvement by gastrointestinal diseases: current concepts and imaging-based review. *Abdom Radiol (NY)*. 2019;44(11):3943-3957.

Armaghany T, Wilson JD, Chu Q, Mills G. Genetic alterations in colorectal cancer. *Gastrointestinal Cancer Res*. 2012 Jan;5(1):19-27.

Bogaert J, Prenen H. Molecular genetics of colorectal cancer. *Ann Gastroenterol*. 2014;27(1):9-14.

Cheng Y, Huang T, Lee T, Chen T, Chen C. Variation of the intrahepatic portal vein; angiographic demonstration and application in living-related hepatic transplantation. *Transplant Proc.* 1996 Jun;28(3):1667-8.

Couinaud C. *Le foie: études anatomiques et chirurgicales.* Paris: Masson; 1957.

Copher GH, Dick BM. "Streamline" phenomena in the portal vein and selective distribution of portal blood in the liver. *Arch Surg.* 1928; 17:408-19.

Desai A, Park C, Schilling J B. "Streamline" in the portal vein: its effect on the spread of metastases to the liver. *Clin Nucl Med.* 1985 Aug;10(8):556-9.

Engstrand J, Nilsson H, Strömberg C, Jonas E, Freedman J. Differential impact of KRAS and BRAF mutations on survival after curative liver resection for colorectal liver metastases. *BMC Cancer.* 2018;18(1):78.

Enweluzo C, Aziz F. Pancreatic cancer and gastroenterology: a review. *Gastroenterol Res.* 2013 Jun;6(3):81-84.

Fleming M, Ravula S, Tatishchev SF, Wang HL. Colorectal carcinoma: pathologic aspects. *J Gastrointestinal Oncol.* 2012 Sep;3(3):153-73.

Guyton AC, Hall JE. *Textbook of medical physiology.* Philadelphia: Saunders An Imprint of Elsevier; 2011. Basic principles of circulation function; p.163.

Hamilton SR, Bosman FT, Boffetta P, Ilyas M, Morreau H, Nakamura S-I, et al. Carcinoma of the colon and rectum. In: Bosman, FT, Hruban RH, Theis N.D, editors. *WHO Classification of Tumours of the Digestive System.* eds. Lyon: IARC Press, 2010. p.134-46.

Hata Y, Kondoh M, Nakajima Y, Sasaki F, Shiroto H, Une Y, et al. Streamline phenomena in liver metastasis of gastrointestinal tumors - a clinical-study based upon 172 patients. *Oncol Rep.* 1995 Jul;2(4):593-5.

Hill M. Embryology gastrointestinal tract development. 2016. Disponível em: <https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php/GastrointestinalTractStomachDevelopment>. [2018 jun 1].

Houssin D, Boillot O, Soubrane O, Couinaud C, Pitre J, Ozier Y, et al. Controlled liver splitting for transplantation in two recipients: technique, results and perspectives. *Br J Surg*. 1993 Jan;80(1):75-80.

Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Bishop K, Altekruse SF, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2013. Updated September 12, 2016. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2016. Disponível em: https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2013. [2023 nov 12]

Huggett MT, Pereira SP. Diagnosing and managing pancreatic cancer. *Practitioner*. 2011 Jul-Aug;255(1742):21-5, 2-3.

Ismaili N. Treatment of colorectal liver metastases. *World J Surg Oncol*. 2011 Nov 24;9:154.

Jemal A, Thomas A, Murray T, Thun M. Cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*. 2002 Jan-Feb;52(1):23-47.

Jegatheeswaran S, Mason J, Hancock H, Siriwardena A. The liver-first approach to the management of colorectal cancer with synchronous. *JAMA Surg*. 2013 Apr;148(4):385-91.

Johnson CM, Wei C, Ensor JE, Smolenski DJ, Amos CI, Levin B, et al. Meta-analyses of colorectal cancer risk factors. *Cancer Causes Control*. 2013 Jun;24(6):1207-22.

Lee CS, Song IH, Lee A, Kang J, Lee YS, Lee IK, Song YS, Lee SH. Enhancing the landscape of colorectal cancer using targeted deep sequencing. *Sci Rep*. 2021 Apr 14;11(1):8154.

Lewis RB, Lattin GE Jr, Paal E. Pancreatic endocrine tumors: radiologic-clinicopathologic correlation. *Radiographics*. 2010 Oct;30(6):1445-64.

Liu C, Hu C, Huang J, Xiang K, Li Z, Qu J, et al. A prognostic nomogram of colon cancer with liver metastasis: a study of the US SEER Database and a Chinese Cohort. *Front Oncol*. 2021 Feb 26;11:591009.

Løes IM, Immervoll H, Sorbye H, Angelsen JH, Horn A, Knappskog S, et al. Impact of KRAS, BRAF, PIK3CA, TP53 status and intraindividual mutation heterogeneity on outcome after liver resection for colorectal cancer metastases. *Int J Cancer*. 2016 Aug 1;139(3):647-56.

Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2018 – Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2018.

Misiakos EP, Karidis NP, Kouraklis G. Current treatment for colorectal liver metastases. *World J Gastroenterol*. 2011 Sep 28;17(36):4067-75.

Miyakawa T, Kawamura H, Honda M, Takano Y, Kinuta S, Kamiga T, et al. Impact of histological subtype on prognosis in stage IV colorectal cancer: a population-based cohort study. *PLoS One*. 2022 Mar 3;17(3):e0264652.

Moore GE, Bridenbaugh RB. Roentgen demonstration of the venous circulation in the liver: portal venography. *Radiology*. 1951 Nov;57(5):685-90.

Moore KL, Dalley AF. Clinically oriented anatomy. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. Anatomia hepatica; p.273-276.

Mourad N, Zhang J, Rath A, Chevrel JP. The venous drainage of the pancreas. *Surg Radiol Anat*. 1994;16(1):37-45.

Porta M, Fabregat X, Malats N, Guarner L, Carrato A, de Miguel A, et al. Exocrine pancreatic cancer: symptoms at presentation and their relation to tumour site and stage. *Clin Transl Oncol*. 2005 Jun;7(5):189-97.

Proctor BD, Semega JL, Kollar MA. Income and Poverty in the United States: 2015. U.S. Government Printing Office, Washington, DC: U.S. Census Bureau; 2016.

Rhu J, Heo JS, Choi SH, Choi DW, Kim JM, Joh JW, et al. Streamline flow the portal vein affects the lobar distribution of colorectal liver metastasis and has a clinical impact on survival. *Ann Surg Treat Res*. 2017 May;92(5):348-354.

Ro C, Chai W, Yu VE, Yu R. Pancreatic neuroendocrine tumors: biology, diagnosis, and treatment. *Chin J Cancer*. 2013 Jun;32(6):312-24.

Rothbarth J, van de Velde C. Treatment of liver metastases of colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2005;16 Suppl 2:ii144-9.

Schoenwolf GC, Bleyl SB, Brauer PR, Francis-West PH. Larsen's human embryology E-Book. New York: Elsevier Health Sciences; 2014.

Sheth KR, Clary BM. Management of hepatic metastases from colorectal cancer. *Clin Colon Rectal Surg*. 2005 Aug;18(3):215-23.

Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin*. 2016 Jan-Feb;66(1):7-30.

Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018 *CA Cancer J Clin*. 2018 Jan;68(1):7-30.

Siegel RL, Miller KD, Goding Sauer A, Fedewa SA, Butterly LF, Anderson JC, et al. Colorectal Cancer Statistics, 2023. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2023;73(2):154-176.

Smith G, Carey FA, Beattie J, Wilkie MJV, Lightfoot TJ, Coxhead J, et al. Impact of histological subtype on prognosis in stage IV Colorectal Cancer. *J Clin Oncol*. 2017;35(15):3502-3509.

Singh V. Portal vein blood Flow: an anatomical and physiological enigma. *J Anatomical Society India*. 2014;63(1):1-2.

Souglakos J. Genetic alterations in sporadic and hereditary colorectal cancer: implementations for screening and follow-up. *Dig Dis*. 2007;25(1):9-19.

Standring S. *Gray's anatomy: the anatomical basis of clinical practice*. 40^a ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2011. p.165-348.

Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program (www.seer.cancer.gov) SEER*Stat Database: Incidence – SEER 18 Regs Research Data with Delay-Adjustment, Malignant Only, Nov 2015 Sub (2000-2013) <Katrina/Rita Population Adjustment> - Linked To County Attributes – Total U.S., 1969-2014 Counties, National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, Surveillance Systems Branch, 2016.

Steele G, Bleday R, Mayer RJ, Lindblad A, Petrelli N, Weaver D. A prospective evaluation of hepatic resection for colorectal carcinoma metastases to the liver: Gastrointestinal Tumor Study Group Protocol 6584. *J Clin Oncol*. 1991 Jul;9(7):1105-12.

Valderrama-Treviño AI, Barrera-Mera B, Ceballos-Villalva JC, Montalvo-Javé EE. Hepatic Metastasis from Colorectal Cancer. *Euroasian J Hepatogastroenterol*. 2017 Jul-Dec;7(2):166-175.

Vanneuville G, Viallet J, Garcier J. *La veine porte: anatomie clinique*. Paris: Springer Verlag; 1994. Le tronc; p.455-70.

Weitz J, Knaebel HP, Büchler MW. [Sporadic and hereditary colorectal cancer. Pathogenetically different with different therapeutic indications]. *Chirurgie*. 2003 Aug;74(8):717-25.

World Health Organization. Colorectal cancer. [Online]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/colorectal-cancer>. [2023 set 9].

Xie X, Zhou Z, Song Y, Wang W, Dang C, Zhang H. Differences between carcinoma of the cecum and ascending colon:Evidence based on clinical and embryological data. *Int J Oncol*. 2018 Jul;53(1):87-9.

Yang CY, Yen MH, Kiu KT, Chen YT, Chang TC. Outcomes of right-sided and left-sided colon cancer after curative resection. *Sci Rep*. 2022 Jul 5;12(1):11323.

Yang SY, SY, Cho MS, Kim NK. Difference between right-sided and left-sided colorectal cancers: from embryology to molecular subtype. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2018 Apr;18(4):351-358.

Yin D, Morris CR, Bates JH, German RR. Effect of misclassified underlying cause of death on survival estimates of colon and rectal cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2011 Jul 20;103(14):1130-3.

Apêndice 1 - Ficha de coleta de Dados

RGH: _____ **IDADE:** ____anos. **SEXO:** 0. Mulher 1. Homem

MÉTODO DE IMAGEM: 0.TC 1. RM

DATA EXAME:

LOCALIZAÇÃO DO CCR:

0. Cólon direito (grupo 1) 1. Cólon esquerdo (grupo 2)

a- ceco
b- cólon ascendente
c- cólon descendente
d- cólon sigmoide
e- reto superior

EXTENSÃO MÁXIMA: cm.

EXPESSURA MÁXIMA: cm.

ANATOMOPATOLÓGICO CIRÚRGICO:

Adenocarcinoma (subtipo):

1- Bem diferenciado.
2- Moderadamente diferenciado.
3- Pouco diferenciado.

MUTAÇÃO GENÉTICA:

1-Instabilidade cromossômica.
2-Instabilidade dos microssatélites.
3-Vias fenotípicas do metilador da ilha CpG.
4-Outras.

METÁSTASES HEPÁTICAS (quantidade):

Lobo Direito:
Lobo Esquerdo:

DIMENSÕES DA METÁSTASES HEPÁTICAS:

Lobo direito: maior: cm.; menor: cm.

Lobo direito: maior: cm.; menor: cm.

CIRURGIA : 0. NÃO 1. SIM

COLECTOMIA: 0. DIREITA 1. ESQUERDA

SUBSÍTIO: 0. NÃO 1. SIM (QUAL ?)

MARGEM DE RESSECÇÃO: cm.

HEPATECTOMIA: 0. NÃO 1. SIM

QUAL LADO DA HEPATECTOMIA: 0. DIREITO 1. ESQUERDO:

COLECTOMIA E HEPATECTOMIA MESMO LADO: 0. NÃO 1. SIM

TNM:

Tumor

1.T1 2.T2 3.T3 4.T4

Linfonodos:

1.N0 2.N1 3.N2