

**RESULTADOS DO TRATAMENTO CIRÚRGICO E
FATORES PROGNÓSTICOS DE SOBREVIVÊNCIA,
MORBIDADE E MORTALIDADE EM PACIENTES
COM METÁSTASES HEPÁTICAS DE CÂNCER
COLORRETAL**

HÉBER SALVADOR DE CASTRO RIBEIRO

**Dissertação apresentada à Fundação Antônio
Prudente para a obtenção do Título de Mestre em
Ciências**

Área de concentração: Oncologia

Orientador: Prof. Dr. Paulo Herman

Co-orientador: Dra Renata de Almeida Coudry

São Paulo

2011

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da Fundação Antônio Prudente

Ribeiro, Héber Salvador de Castro

Resultados do tratamento cirúrgico e fatores prognósticos de sobrevida, morbidade e mortalidade em pacientes com metástases hepáticas de câncer colorretal / Héber Salvador de Castro Ribeiro – São Paulo, 2011.

103p.

Dissertação (Mestrado)-Fundação Antônio Prudente.

Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração: Oncologia.

Orientador: Paulo Herman

Descritores: 1. HEPATECTOMIA. 2. NEOPLASIAS HEPÁTICAS. 3. NEOPLASIAS COLORRETAIS. 4. MORBIDADE. 5. PROGNÓSTICO. 6. MORTALIDADE. 7. SOBREVIDA. 8. METÁSTASES HEPÁTICAS.

DEDICATÓRIA

À Deus, em cuja Presença vivo.

À minha esposa Janaína, amor e companheirismo à toda prova.

Aos meus pais, José e Élia, onde simplicidade e saber se transmutam em virtude.

Aos meus irmãos, Marcelo, Gabriel e Leila, e aos seus (Lucilene, Isabela, Juliana, Ana, Reginaldo e Pedro Gabriel), cujo apoio e carinho me impulsionam a cada dia.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Paulo Herman, exemplo de médico, cirurgião e pesquisador.

À Dra. Renata Coudry, pela obstinação diante de tão caros obstáculos.

À Dra. Maria Dirlei Ferreira de Souza Begnami, pela amizade, disposição e apoio em todo o projeto.

Ao Dr. Wilson Luiz da Costa Júnior, amigo e companheiro de trabalho, pelos inestimáveis apoio e paciência.

Aos Drs. Felipe Coimbra, Alessandro Diniz, Marcos Perini, Carlos Felipe, Evandra Rocha e Valdinélia Bomfim, companheiros de departamento e da labuta clínica diária.

Aos Drs. Milton Barros, Celso Lopes de Mello, Charles Zurstrassen, Marcela Pecora Cohen, Marcelo Cavicchioli e Ricardo Fogaroli, que tornam nossa reunião tão profícua e cujo convívio nos estimula à pesquisa.

À Suely Francisco, pela ajuda na formatação final da tese.

Às Sras. Ana Maria Kurinari, Luciana Pitombeira, Cíntia Souza e Vanuza Barros pelo suporte durante todo o curso de Pós-Graduação.

Aos amigos (irmãos) Abner, André e Danilo, e aos seus (Vanessa, Antônio, Bruno e Ana Paula) – a vida é melhor com vocês.

RESUMO

Ribeiro HSC. **Resultados do tratamento cirúrgico e fatores prognósticos de sobrevida, morbidade e mortalidade em pacientes com metástases hepáticas de câncer colorretal.** São Paulo; 2011. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente].

Introdução: As metástases hepáticas são um evento comum na evolução clínica de pacientes com câncer colorretal e são responsáveis por dois terços dos óbitos por esta doença. A ressecção cirúrgica se estabeleceu como tratamento de escolha para esta entidade clínica, uma vez que pode propiciar a cura. Na maioria dos casos, no entanto, a ressecção não é factível de princípio ou a doença recidiva após hepatectomia, tornando o tratamento multimodal essencial. A correta seleção de pacientes para esta modalidade terapêutica e a melhor sequência de emprego do tratamento sistêmico e da cirurgia são baseados na análise de resultados obtidos até o momento e em fatores prognósticos estabelecidos. Há grande controvérsia entre os dados publicados na literatura e não há análise destes fatores em nosso meio.

Objetivos: Caracterizar a morbimortalidade pós-operatória e os resultados de sobrevida de pacientes com metástases hepáticas de câncer colorretal e estabelecer os fatores prognósticos destas variáveis em nosso meio.

Método: Estudo retrospectivo de pacientes submetidos a ressecção hepática de metástases colorretais no Hospital A.C. Camargo entre janeiro de 1998 e dezembro de 2009. Foram descritas variáveis epidemiológicas e dos tumores primários, da doença metastática e seu tratamento, dos procedimentos cirúrgicos e do seguimento pós-operatório e os resultados de sobrevidas e morbimortalidade. Os resultados foram encaminhados para análise estatística.

Resultados: Neste período 209 procedimentos foram realizados em 170 pacientes. A sobrevida global em cinco anos foi de 65,1%, sendo significativamente influenciada pela presença de doença extra-hepática, de nódulos em ambos os lobos hepáticos e pela ocorrência de complicações maiores após a cirurgia. A sobrevida livre de doença em 5 anos foi de 39,4% e seus fatores prognósticos incluíram a ressecção R1, a presença de doença extra-hepática, o número de nódulos acima de 3,

a indicação de tratamento primário com quimioterapia após o diagnóstico das metástases hepáticas, a presença de acometimento linfonodal no tumor primário e tumores retais. A mortalidade em noventa dias foi de 2,5%. As complicações ocorreram em 53,1% dos pacientes e foram influenciadas pela ressecção sincrônica do primário com as metástases colorretais, a classificação do risco anestésico-cirúrgico, o número de segmentos ressecados, a necessidade de transfusão sanguínea e o índice de massa corporal. A classificação da ASA, o tamanho do maior nódulo e a necessidade de transfusões previram a ocorrência de complicações clinicamente significativas. A exposição à quimioterapia no pré-operatório não influenciou na ocorrência de complicações de modo geral, mas a duração deste tratamento, juntamente com a extensão da ressecção e a necessidade de hemotransfusões foram fatores prognósticos para ocorrência de insuficiência hepática pós-operatória. Conclusão: a ressecção hepática para metástases colorretais é segura e eficaz e a análise de fatores prognósticos permitiu estabelecer o perfil de pacientes de melhor elegibilidade para este tratamento em nosso meio.

SUMMARY

Ribeiro HSC. **[Results of the surgical treatment and prognostic factors of survival, morbidity and mortality in patients with colorectal liver metastasis]**. São Paulo; 2011. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente].

Background: Liver metastases are a common event in the outcomes of patients with colorectal cancer, and are responsible for two thirds of all disease-related deaths. Surgical resection has been established as the standard treatment for this condition, as it is the only modality that could provide cure. However, in most cases, resection is not feasible at first, or disease recurs after liver surgery, which makes multimodality treatment an essential part of clinical care. The accurate selection of patients for this therapy and the correct sequel between surgery and chemotherapy has been based in the up-to-date literature and in some established prognostic factors. Nonetheless, even this data is controversial and there is no analysis of any factors in our country. Objectives: To describe postoperative morbidity and mortality and the survival outcomes of patients with liver metastasis from colorectal cancer, and to establish their prognostic factors, at our service. Methods: This is a retrospective study that included patients treated with hepatic resections for colorectal liver metastases at A.C. Camargo Hospital between January 1998 and December 2009. We studied several variables which referred to: epidemiology, primary tumor, metastatic disease and its treatment, surgical procedures, postoperative follow-up, survival outcomes, morbidity and mortality. Statistical analysis was performed. Results: In this period, 209 surgeries were performed in 170 patients. 5-year overall survival was 65.1%, and it was influenced by the presence of extra-hepatic disease, bilateral disease and the occurrence of postoperative major complications. Disease-free survival was 39.4% and its prognostic factors included: positive margins, the presence of extra-hepatic disease, the presence of more than 3 nodules, chemotherapy prior to liver surgery, primary tumor lymph node disease and rectal lesions. The 90-day mortality was 2.5%. Complications occurred in 53.1% of the patients and they were influenced by primary tumor and metastases' synchronic

resection, the anesthetic risk classification (ASA), the number of resected segments, blood transfusion and body mass index. The ASA classification, the size of the bigger nodule and blood transfusion were prognostic factors for major complications. Preoperative chemotherapy did not influence complication incidence, but the treatment's duration, the extent of resection and blood transfusion were prognostic factors for postoperative liver failure. Conclusion: Hepatic resection for liver metastasis is a safe and successful approach, and our analysis for prognostic factors allowed us to establish which patient would be best suited for this treatment, at our service.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Gráfico de sobrevida global em pacientes submetidos a tratamento cirúrgico de metástases hepáticas de câncer colorretal.....	51
Figura 2	Gráfico de sobrevida global em pacientes com morbidade menor (sem complicações / complicações graus 1 e 2) e com morbidade maior (complicações graus 3 e 4).....	54
Figura 3	Gráfico de sobrevida global segundo tratamento inicial após o diagnóstico de metástases hepáticas de câncer colorretal.....	55
Figura 4	Gráfico de sobrevida livre de doença em pacientes submetidos a tratamento cirúrgico de metástases hepáticas de câncer colorretal...	56
Figura 5	Gráfico de sobrevida livre de doença segundo a presença ou não de doença extra-hepática.....	59
Figura 6	Gráfico de sobrevida livre de doença segundo tratamento inicial após o diagnóstico de metástases hepáticas de câncer colorretal.....	60

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Definição dos padrões de resposta ao tratamento sistêmico segundo o RECIST.....	25
Tabela 2	Classificação de Clavien para Complicações Cirúrgicas.....	30
Tabela 3	Características clínicas e epidemiológicas dos 170 pacientes com metástases hepáticas de câncer colorretal.....	35
Tabela 4	Características anatomopatológicas e de tratamento dos tumores primários em 170 pacientes com metástases hepáticas de câncer colorretal.....	36
Tabela 5	Características clínicas e anatomopatológicas de 201 casos de metástases hepáticas de câncer colorretal.....	39
Tabela 6	Caracterização do tratamento sistêmico pré-ressecção em 89 pacientes com metástases hepáticas de câncer colorretal.....	42
Tabela 7	Caracterização dos 209 procedimentos cirúrgicos realizados em pacientes com metástases hepáticas de câncer colorretal.....	45
Tabela 8	Morbimortalidade pós-operatória em 209 procedimentos cirúrgicos por metástases hepáticas de câncer colorretal.....	48
Tabela 9	Caracterização do tratamento sistêmico após 201 ressecções em pacientes com metástases hepáticas de câncer colorretal.....	49
Tabela 10	Recidivas após ressecção hepática em 201 casos de metástases de câncer colorretal.....	50

Tabela 11	Análise univariada de fatores prognósticos de sobrevida global (SG) em 201 casos de metástases hepáticas de câncer colorretal...	52
Tabela 12	Análise multivariada de fatores prognósticos de sobrevida global (SG) em 201 casos de metástases hepáticas de câncer colorretal...	53
Tabela 13	Análise univariada de fatores prognósticos de sobrevida livre de doença (SLD) em 201 casos de metástases hepáticas de câncer colorretal.....	57
Tabela 14	Análise multivariada de fatores prognósticos de sobrevida livre de doença (SLD) em 201 casos de metástases hepáticas de câncer colorretal.....	59
Tabela 15	Caracterização de 200 casos de metástases hepáticas de câncer colorretal de acordo com o tratamento inicialmente instituído.....	61
Tabela 16	Análise univariada dos fatores prognósticos de complicações pós-operatórias em 209 procedimentos cirúrgicos por metástases hepáticas de câncer colorretal.....	62
Tabela 17	Análise multivariada de fatores prognósticos para ocorrência de complicações pós-operatórias em pacientes com metástases hepáticas de tumores colorretais.....	64
Tabela 18	Análise multivariada de fatores prognósticos de complicações pós-operatórias categorizadas pela Classificação de Clavien em pacientes com metástases hepáticas de tumores colorretais.....	65
Tabela 19	Análise univariada de fatores prognósticos para insuficiência hepática pós-operatória em 209 procedimentos cirúrgicos por metástases hepáticas de câncer colorretal.....	66

Tabela 20	Análise multivariada de fatores prognósticos para insuficiência hepática pós-operatória em 209 hepatectomias por metástases de câncer colorretal.....	67
------------------	---	----

LISTA DE ABREVIATURAS

5 – FU + LV	Fluorouracil + Leucovorin
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
ASA	American Society of Anesthesiology
CEA	Carcinoembryonic Antigen
CPER	Colangiopancreatografia Endoscópica Retrógrada
CTPH	Colangiografia Trans-parieto-hepática
FOLFIRI	Fluorouracil + Leucovorin + Irinotecano
FOLFOX	Fluorouracil + Leucovorin + Oxaliplatina
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HR	Harzad Ratio
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
ICO	Insuficiência Coronariana
IMC	Índice de Massa Corporal
MELD	Model for End-stage Liver Disease
N1	Metástases em 1 a 3 linfonodos regionais
N2	Metástases em mais que 4 linfonodos regionais
OR	Odds Ratio
PET-CT	Tomografia Computadorizada por Emissão de Pósitrons
QT	Quimioterapia
R0	Ressecção com margem microscópica negativa
R1	Ressecção com margem microscópica positiva
R2	Ressecção com margem macroscópica positiva
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RM	Ressonância Magnética
RNI	Razão Normalizada Internacional
RTx	Radioterapia
SG	Sobrevida Global
SLD	Sobrevida Livre de Doença

SPSS	Statistical Package for Social Sciences
TAP	Tempo de Atividade da Protrombina
TC	Tomografia Computadorizada
TVP	Trombose Venosa Profunda
US	Ultrassonografia
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
XELOX	Xeloda + Oxaliplatina

ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO.....	1
1.1	Tratamento sistêmico do câncer colorctal metastático	1
1.2	Tratamento cirúrgico e as técnicas ablativas das metástases hepáticas	3
1.3	Tratamento multimodal das metástases hepáticas de câncer colorctal	6
1.4	Sobrevidas global e livre de doença.....	9
1.5	Fatores prognósticos de sobrevida	11
1.6	Morbidade e mortalidade pós-operatórias.....	15
1.7	Fatores prognósticos de morbimortalidade	17
2	OBJETIVOS.....	20
3	PACIENTES E MÉTODO.....	21
3.1	Tipo de estudo.....	21
3.2	Pacientes.....	21
3.3	Método	22
3.4	Análise estatística.....	32
4	RESULTADOS	34
4.1	Caracterização da população de estudo e dos tumores primários	34
4.2	Caracterização da doença metastática e seu tratamento.....	37
4.3	Procedimentos cirúrgicos e morbimortalidade	43
4.4	Tratamento pós-ressecção hepática e recidivas	49
4.5	Resultados de sobrevida global.....	50
4.6	Resultados de sobrevida livre de doença	55
4.7	Fatores prognósticos de morbidade e mortalidade pós-operatórias	62
5	DISCUSSÃO.....	68
5.1	Análise de sobrevida global e fatores prognósticos	69
5.2	Análise de sobrevida livre de doença e fatores prognósticos.....	72

5.3	Impacto da quimioterapia pré-operatória na sobrevida.....	74
5.4	Análise de morbidade e mortalidade pós-ressecção hepática	75
5.5	Fatores prognósticos de morbimortalidade	78
5.6	Insuficiência hepática pós-operatória e fatores prognósticos	83
6	CONCLUSÕES.....	88
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	90

ANEXO

Anexo 1 Ficha de Coleta de Dados

1 INTRODUÇÃO

O câncer de cólon e reto constitui a terceira neoplasia mais incidente em todo o mundo (JEMAL et al. 2010) e são esperados cerca de 28000 novos casos no Brasil no ano de 2010 (Ministério da Saúde 2009). Embora apresente bom prognóstico quando a doença é tratada em estádios iniciais, as disseminações linfática e hematogênica comprometem sobremaneira a expectativa de vida destes pacientes. O fígado é o órgão mais frequentemente acometido na disseminação hematogênica e, ao diagnóstico, até 25 % dos casos já apresentam metástases hepáticas e outros 30 % evoluirão com progressão neste sítio no transcurso da doença (KEMENY 2006).

A doença metastática hepática é responsável por até dois terços das mortes por câncer colorretal (ADAM 2003). As opções de tratamento para esta entidade clínica incluem a quimioterapia, a ressecção cirúrgica, as técnicas ablativas e, mais recentemente, a associação destas modalidades (KHATRI et al. 2007).

1.1 TRATAMENTO SISTÊMICO DO CÂNCER COLORETAL METASTÁTICO

A utilização de quimioterapia foi a primeira estratégia empregada para o tratamento da disseminação hepática do câncer colorretal. O tratamento quimioterápico sofreu verdadeira revolução nos últimos anos, com incremento significativo nas taxas de resposta objetiva com a utilização de novas drogas. De fato, o esquema consagrado para tratamento destes doentes, que consistia em 5-

Fluorouracil e Leucovorim apresenta taxa de resposta da ordem de 20% (SALTZ et al. 2000). A adição da Oxaliplatina (um derivado de platina com atividade contra câncer colorretal) e do Irinotecano (um inibidor da topoisomerase I) a este esquema elevou as taxas de resposta para 54-56%, atingindo sobrevida mediana de 22 meses (LEVI et al. 1997; de GRAMONT et al. 2000; DOUILLARD et al. 2000; TOURNIGAND et al. 2004). Além disso, a aplicação de terapias alvo moleculares, especificamente o bevacizumabe (anticorpo monoclonal contra o fator de crescimento do endotélio vascular) e o cetuximabe (anticorpo monoclonal antagonista do fator de crescimento epidermóide) resultou em taxas de resposta direta da ordem de 70%, estendendo esta sobrevida para algo em torno de 24 meses (DIAZ et al. 2005; HOFF et al. 2006).

Apesar destes dados favoráveis, a resposta completa ao tratamento sistêmico constitui exceção. Na realidade, mesmo diante do desaparecimento das lesões clinicamente detectáveis em exames de imagem, na grande maioria dos casos há células tumorais viáveis à exploração cirúrgica ou avaliação histológica (BERNOIST et al. 2006).

Além disso, não há relatos na literatura de sobrevida em longo prazo de pacientes metastáticos submetidos a tratamento sistêmico exclusivo, de modo que o mesmo se constitui como opção paliativa ou integrante de estratégias multimodais para este cenário.

1.2 TRATAMENTO CIRÚRGICO E AS TÉCNICAS ABLATIVAS DAS METÁSTASES HEPÁTICAS

Assim como o tratamento sistêmico, a cirurgia hepática tem experimentado considerável avanço nas últimas décadas. Desde as primeiras descrições de ressecções hepáticas para tumores primários ou metastáticos, uma série de inovações foi responsável pela redução progressiva da mortalidade operatória, tais como as técnicas de transecção do parênquima e de controle vascular, os cuidados anestésicos e de terapia intensiva pós-operatórios e, mais recentemente, as estratégias para prevenir a insuficiência hepática decorrente de pequeno volume de parênquima remanescente (STEELE e RAVIKUMAR 1989; SCHEELE et al. 1993).

Os cuidados perioperatórios em cirurgia hepatobiliar se tornaram padronizados nas últimas décadas e incluem a monitorização da pressão venosa central (PVC) e da pressão arterial invasiva, permitindo manter um regime hemodinâmico ótimo com intuito de minimizar a perda volêmica. Tal regime consiste em hipovolemia permissiva com valores de PVC de até 5mmHg, com o paciente colocado em cefalodeclive, até o fim da ressecção. Além disso, a correta utilização da antibioticoterapia profilática e o suporte intensivo pós-operatório contribuíram para a redução da mortalidade cirúrgica das hepatectomias maiores.

Associada a esta padronização, verificou-se uma mudança importante no paradigma de ressecabilidade da doença hepática metastática de origem colorretal. De fato, a evidência existente até meados dos anos 90 era de que a ressecabilidade deveria ser determinada por fatores clínicos e anátomo-patológicos tais como número (< 4) e tamanho (< 5 cm) dos nódulos, unilateralidade das lesões, a inexistência de

doença extra-hepática, o controle oncológico do tumor primário e a capacidade de se obter margens de ressecção de pelo menos 1 cm (EKBERG et al. 1986).

Nos últimos anos, uma série de publicações acabou por modificar este conceito, dando maior ênfase à função hepatocelular remanescente, associada, é claro, à ressecção completa de todas as lesões (R0) (PAWLIK et al. 2006; CHUN e VAUTHEY 2007; PAWLIK et al. 2008). Assim, uma a uma aquelas características foram sendo deixadas de lado, consideradas atualmente muito mais fatores prognósticos do que critérios de irressecabilidade.

O critério atual de ressecabilidade das metástases hepáticas pode ser resumido em dois pressupostos:

- Possibilidade de ressecção de todas as lesões com margens livres (mesmo que menores que 1 cm, embora esta seja a margem desejável), ainda que na presença de doença metastática extra-hepática, desde que esta seja também passível de tratamento cirúrgico (como metástases pulmonares e recidivas locais).
- Manutenção de remanescente hepático de tamanho adequado – recomenda-se pelo menos dois segmentos contíguos - para cada situação clínica, sendo indispensável que esta massa hepática apresente adequados e preservados:
 - o Fluxo sanguíneo arterial e portal
 - o Drenagem venosa
 - o Drenagem biliar

Um grande desafio neste cenário é determinar, no pré-operatório, o quanto de massa hepática deve ser preservado a fim de se evitar a ocorrência da insuficiência pós-operatória. Há uma clara dificuldade em se predizer estes valores, muito porque

a determinação de uma massa residual mínima não necessariamente garante uma função mínima. Os dados mais recentes neste sentido apontam que, em pacientes saudáveis, a manutenção de até 20% do volume hepático total seria suficiente e seguro. Já nos casos de hepatopatia clinicamente evidente, este valor não deve ser menor que 40%. E para pacientes submetidos a tratamento quimioterápico pré-operatório, o volume de fígado residual deve ser de pelo menos 30%, considerando-se aí o esquema terapêutico empregado, o número de ciclos e patologias outras que poderiam se traduzir em lesões hepáticas sub-clínicas, tais como o diabetes e a obesidade (ZORZI et al. 2007). Diante de valores não seguros do remanescente hepático, algumas estratégias para se atingir estes objetivos vêm sendo desenvolvidas e aplicadas de maneira integrada, consistindo principalmente na utilização da própria quimioterapia pré-operatória, na embolização de veia porta e na hepatectomia em dois tempos (CLAVIEN et al. 2007).

A oclusão do fluxo sanguíneo hepático por um dos ramos da veia porta foi descrita como manobra para aumentar o volume hepático remanescente em pacientes candidatos a hepatectomias extensas, baseando-se na observação de que tal efeito era produzido por tumores hilares que obstruíam este vaso. Assim, MAKUUCHI et al. (1990), descreveram o uso da embolização ou ligadura seletiva do ramo portal direito para este fim, resultando em hipertrofia do lobo esquerdo e reduzindo a incidência de insuficiência hepática pós-operatória. Desde então esta técnica vem sendo aperfeiçoada e sua utilização cada vez mais comum em pacientes com metástases hepáticas colorretais (AZOULAY et al. 2000).

Outra estratégia que permite tratar casos com múltiplos nódulos distribuídos pelos dois lobos hepáticos é a ressecção em dois tempos, também conhecida como

cirurgia estagiada. Nesta tática, um dos lobos hepáticos recebe tratamento conservador de parênquima num primeiro momento, com enucleações e/ou ablações e, no mesmo ato operatório ou por via percutânea posteriormente, o ramo portal contralateral é ocluído, permitindo a hipertrofia do lado tratado. Num segundo tempo operatório, o lobo ainda com doença pode ser ressecado, com menor taxa de insuficiência hepática pós-operatória (JAECK et al. 2004).

As técnicas de ablação do parênquima hepático acometido pela doença metastática também têm apresentado um grande avanço, destacando-se a radiofrequência e a crioablação. Não há, até o momento, dados de comparação randomizada entre ressecção cirúrgica e tais técnicas, mas em controles históricos as mesmas estão associadas a maiores taxas de recidiva e pior controle local da doença. Sua utilização principal se encontra na associação com a ressecção, numa estratégia de tratamento de múltiplos nódulos, e no tratamento de pacientes não candidatos à ressecção (ABDALA et al. 2004).

1.3 TRATAMENTO MULTIMODAL DAS METÁSTASES HEPÁTICAS DE CÂNCER COLORETAL

A ressecção cirúrgica se estabeleceu como o tratamento padrão para metástases hepáticas de câncer colorretal, pois, isoladamente, está associada a índices de sobrevida de até 30% em cinco anos (SCHEELE et al. 1993). No entanto, apenas 15 a 20% dos pacientes são inicialmente candidatos a tratamento cirúrgico, quer seja pela extensão da doença no fígado, quer seja por metástases extra-hepáticas. Além disso, até dois terços dos pacientes apresentam recidivas (hepáticas e/ou sistêmicas)

da doença após a ressecção das metástases (FONG et al. 1999; SIMMONDS et al. 2006).

Esta realidade determina que estes pacientes sejam tratados de maneira multidisciplinar, associando, à ressecção cirúrgica, o tratamento citotóxico. De forma geral, os resultados de sobrevida para pacientes expostos às duas modalidades de tratamento (cirurgia e quimioterapia) parecem melhores que aqueles dos que são mantidos apenas em tratamento sistêmico ou são apenas operados (KHATRI 2005).

No contexto da doença metastática irresssecável e restrita ao fígado, a utilização dos novos esquemas quimioterápicos, associada à modernização das técnicas e estratégias da cirurgia hepática e à melhoria dos cuidados perioperatórios têm permitido taxas de resgate cirúrgico de 10 a 30%, com sobrevida em cinco anos de até 33% neste grupo de pacientes (BISMUTH et al. 1996; ADAM et al. 2004a).

A partir destes resultados, a administração de quimioterapia sistêmica também para pacientes com metástases hepáticas de câncer colorretal ressecáveis de princípio tem se tornado cada vez mais freqüente, com relatos de taxas de sobrevida progressivamente maiores em cinco anos com a associação entre ressecção e tratamento citotóxico (CHOTI et al. 2002; FERNANDEZ et al. 2004). Embora a comparação destes dados com controles históricos se mostre aparentemente favorável, os trabalhos prospectivos e randomizados que avaliaram a adição de quimioterapia à ressecção cirúrgica mostraram apenas pequeno benefício em relação à sobrevida global no cenário adjuvante com o esquema de 5-fluorouracil e leucovorim (MACKAY et al. 2005; PORTIER et al. 2006; MITRY et al. 2008), e aumento da sobrevida livre de progressão com esquema perioperatório (ou seja, antes e após a cirurgia) baseado em oxaliplatina (NORDLINGER et al. 2008). A literatura

ainda carece de trabalhos com maior poder estatístico que comprovem este benefício bem como estabeleçam o melhor momento para utilização do tratamento sistêmico, se antes ou após a cirurgia.

A quimioterapia antes do ato operatório é chamada neo-adjuvante, numa extrapolação do conceito aplicado para o tratamento realizado previamente ao procedimento cirúrgico para o tumor primário. Seu racional se baseia no tratamento da doença micrometastática oculta e na diminuição do tamanho das lesões, permitindo maiores taxas de ressecções completas, poupando-se maior quantidade de parênquima hepático sadio. Além disso, é possível deste modo determinar a sensibilidade da doença metastática ao esquema quimioterápico proposto, podendo o mesmo ser continuado após a cirurgia (PAWLIK et al. 2007).

Mas o argumento de maior peso desta estratégia é o fato de que a resposta a este tratamento tem sido apontada como importante fator prognóstico isolado, capaz de selecionar os pacientes que mais se beneficiariam da ressecção (ADAM et al. 2004b). Como já citado, a quimioterapia perioperatória comprovou ser eficaz em aumentar a sobrevida livre de progressão, além de ser capaz de selecionar pacientes que não se beneficiariam da cirurgia pelo comportamento biológico agressivo da doença em vigência de tratamento sistêmico (NORDLINGER et al. 2008).

Nos últimos anos, no entanto, alguns autores têm demonstrado a ocorrência de danos teciduais ao parênquima hepático, possivelmente induzidos pela quimioterapia e, principalmente, apontado para um aumento na morbimortalidade pós-operatória de pacientes submetidos a tratamento sistêmico pré-operatório. Tais eventos parecem guardar estreita relação com o número de ciclos e os esquemas quimioterápicos utilizados, além, é claro, das alterações hepáticas prévias ao

tratamento, relacionadas à síndrome plurimetabólica (obesidade, resistência periférica à insulina, diabetes e dislipidemia) e ao alcoolismo crônico. Estes dados, embora ainda inconclusivos, devem ser levados em consideração nas opções de tratamento multimodal, uma vez que o acréscimo na mortalidade pode comprometer o benefício que a associação terapêutica poderia produzir (FERNANDEZ et al. 2005; VAUTHEY et al. 2006; NAKANO et al. 2008).

1.4 SOBREVIDAS GLOBAL E LIVRE DE DOENÇA

Desde a primeira série publicada com resultados em longo prazo do tratamento cirúrgico de metástases hepáticas de câncer colorretal (FOSTER 1978), o que se viu, de forma geral, foi uma progressiva melhora nos números apresentados, a despeito da ampliação das indicações cirúrgicas. De fato, a sobrevida global em 5 anos naquela ocasião girava em torno de 20%, número já bastante expressivo frente à inexistência de sobreviventes no grupo de pacientes não operados. A partir daí, sucessivas e cada vez mais numerosas séries institucionais e multicêntricas mostraram uma evolução nestes resultados, passando pelos 37% apresentados por FONG et al. (1999) numa das maiores séries unicêntricas já publicadas e chegando aos dias de hoje aos surpreendentes 59% demonstrados por FERNANDEZ et al. (2004).

No entanto, estes dados merecem uma análise pormenorizada antes de serem tomados como metas. Primeiramente, é extremamente difícil comparar os números apresentados entre as diversas séries publicadas, devido principalmente à heterogeneidade dos critérios de seleção de pacientes para o tratamento cirúrgico em

cada instituição, à utilização ou não de tratamento multimodal e até às divergências nos conceitos de sobrevida apresentados (MEMON e BECKINGHAM 2001). Além disso, uma informação muito importante para se compreender a real dimensão destes números é o tempo mediano de seguimento dos pacientes, nem sempre expresso. O que se percebe é um claro descompasso entre a sobrevida estimada naquelas séries com curto período de seguimento e os dados de pacientes com tempo de acompanhamento real de cinco anos. Assim, o que aparentemente pode significar uma enorme evolução do tratamento (e provavelmente ainda o é, em algum grau) encontra-se superestimado, uma vez que trabalhos mais recentes com sobreviventes a longos prazos, revelam sobrevida global em 5 anos na casa dos 25% e em 10 anos em torno de 15% (VIGANÒ et al. 2008).

Diferentemente das informações de sobrevida global, presentes na maior parte dos trabalhos, os dados sobre a Sobrevida Livre de Recorrência são bem mais escassos. De um modo geral, as séries que expressam este dado dão conta de altas taxas de recidiva após a ressecção hepática, na ordem de 60 a 90% (SIMMONDS et al. 2006). O próprio fígado é o sítio mais frequentemente acometido, de forma isolada ou em conjunto com outros órgãos, especialmente pulmões, peritônio e linfonodos. Tais achados se traduzem em sobrevida livre de doença estimada em 5 anos de cerca de 20 – 25%, com tempo mediano para recidiva de 16 meses (CHOTI et al. 2002). Novamente o tempo de seguimento se mostra importante nesta definição, uma vez que a maior parte das recorrências se manifesta nos primeiros dois anos após a ressecção hepática e séries em que os pacientes tenham tempo mediano de acompanhamento inferior ou próximo a este valor provavelmente exibem números subestimados.

1.5 FATORES PROGNÓSTICOS DE SOBREVIDA

Com o estabelecimento da ressecção cirúrgica como estratégia de tratamento para as metástases hepáticas de tumores colorretais, cresceu a preocupação no sentido de selecionar pacientes com melhores perspectivas de se beneficiarem em longo prazo da intervenção e propor tratamentos adicionais ou alternativos para aqueles com pior prognóstico. Assim, várias publicações se dedicaram a avaliar o impacto das mais diversas características dos pacientes, dos tumores primários e da doença metastática e seu tratamento nos resultados de sobrevida global e livre de doença (ADSON et al. 1984; COPPA et al. 1985; DOCI et al. 1991).

Em relação aos pacientes, a idade acima de 60 anos e a presença de doenças co-existent foram aventadas como fatores prognósticos adversos, mais frequentemente de sobrevida global. No entanto, a maioria das séries não confirmou estes achados, atribuindo o impacto detectado mais provavelmente a uma redução já esperada na expectativa de vida dos pacientes com estas características (HUGHES et al. 1988; NORDLINGER et al. 1996). Do mesmo modo, o sexo aparece de forma contraditória em alguns estudos, alternando melhores prognósticos para homens e mulheres (ADSON et al. 1984; DOCI et al. 1991, VIGANÒ et al. 2008) e não se encontrando qualquer correlação na maioria das séries.

Quanto ao tumor primário, os dados mais sedimentados indicam que a localização no reto, o acometimento linfonodal e o tipo histológico pouco diferenciado são capazes de predizer piores prognósticos após a ressecção de metástases hepáticas (SCHEELE et al. 1995; NORDLINGER et al. 1996; FONG et al. 1999; ARRU et al. 2008). Na verdade, tais variáveis são reconhecidamente fatores

adversos de câncer colorretal independentemente da doença metastática hepática e não causa espanto que aí também se configurem com esta capacidade.

Para a doença metastática, uma grande quantidade de dados foi produzida no sentido de se estabelecer fatores prognósticos. O primeiro deles dá conta do intervalo livre de doença, ou seja, o tempo decorrido entre a detecção do tumor colorretal e o aparecimento das metástases hepáticas. De um modo geral, quanto menor este tempo, pior parece ser o prognóstico, atingindo o maior efeito deletério na doença sincrônica (SCHLAG et al. 1990; SCHEELE et al. 1995; FONG et al. 1999). Há uma série de questionamentos nesta associação, a começar pela definição de sincronicidade adotada em cada série. Encontra-se estabelecido este conceito desde para metástases detectadas no momento do tratamento do primário até aquelas percebidas três ou seis meses após esta data (ZAKARIA et al. 2007; ARRU et al. 2008; REES et al. 2008).

Além deste dado, características das lesões metastáticas em si também têm sido apontadas como importantes na definição do desfecho pós-tratamento. Assim, número, distribuição no parênquima hepático e tamanho da maior lesão foram mais de uma vez estabelecidos como fatores adversos, traduzindo, na realidade o impacto da quantidade de doença mensurável na sobrevida após o tratamento. Embora uniformemente apontadas como fatores prognósticos, a categorização destas variáveis é muito diferente entre os diversos trabalhos. O número de nódulos, por exemplo, foi detectado como fator prognóstico com pontos de corte tão diferentes quanto um, três e oito (FONG et al. 1999; MALIK et al. 2007; REES et al. 2008).

Outro fato bastante controverso é a relação entre a dosagem sérica da proteína CEA (*carcinoembryonic antigen* – antígeno carcinoembriogênico) e a recorrência

após a ressecção de metástases hepáticas de câncer colorretal. Reconhecido fator prognóstico para o tumor primário (TAKAGAWA et al. 2008), vários trabalhos não demonstraram correlação entre seus níveis na ocasião da detecção da doença metastática e a sobrevida. Além disso, as séries que demonstraram significância estatística nesta relação, o fizeram com valores tão variados quanto 60 e 200 ng/mL (FONG et al. 1999; RESS et al. 2008).

Uma unanimidade entre as diversas séries publicadas é o impacto negativo da presença de doença extra-hepática na sobrevida destes pacientes. Seu efeito nas análises multivariadas se mostra tão importante que vários trabalhos excluíram o dado, preferindo considerar sua existência como contra-indicação à ressecção da doença hepática (FONG et al. 1999). No entanto, novamente encontra-se aí uma controvérsia, pois são analisados em conjunto os vários sítios extra-hepáticos, incluindo pulmões, linfonodos do ligamento hepatoduodenal e retroperitoniais e peritônio, os quais sabidamente carregam impactos diversos nos resultados pós-tratamento.

Uma análise infrequente, mas bastante interessante, aponta para o impacto da morbidade pós-operatória na sobrevida. Em séries de metástases colorretais os dados são escassos, embora em outros procedimentos cirúrgicos tais como esofagectomias e pancreatectomias tal correlação esteja mais bem estabelecida (HIRAI et al. 1998; HOWARD et al. 2006). Um estudo demonstrou redução de sobrevida global atribuída à ocorrência de complicações pós-operatórias em pacientes submetidos à ressecção hepática de metástases colorretais (LAURENT et al. 2003) e outro foi capaz de estabelecer a ocorrência de morbidade como fator independente tanto para

sobrevida livre de doença quanto para sobrevida global neste cenário (SCHIESSER et al. 2008).

Finalmente, o ponto de maior controvérsia na discussão sobre fatores prognósticos reside no fato de praticamente todos os trabalhos publicados nesta área sumariamente ignorarem a utilização do tratamento sistêmico em suas análises. Justificados na variedade de esquemas e ciclos empregados, devido à característica retrospectiva da maioria das séries, os dados sobre a utilização e a resposta da quimioterapia pré-operatória e sobre o uso do tratamento pós-ressecção hepática não foram levados em consideração na maioria das séries publicadas sobre o assunto (CHOTI et al. 2002; LORENZO et al. 2005; SIMMONDS et al. 2006; ARRU et al. 2008; VIGANÒ et al. 2008).

Algumas publicações, além de apontar as características capazes de predizer o prognóstico, desenvolveram escores baseados em diferentes análises estatísticas, de forma a atribuir peso a cada fator prognóstico identificado e estratificar a população de estudo em diferentes faixas de sobrevida esperada. Até 2010 podiam ser encontrados na literatura seis escores, produzidos pela análise de dados de um grande número de pacientes, em séries uni ou multi-institucionais (NORDLINGER et al. 1996; FONG et al. 1999; IWATSUKI et al. 1999; MALIK et al. 2007; ZAKARIA et al. 2007; REES et al. 2008). A análise destes trabalhos, de início, já identifica uma heterogeneidade importante nas variáveis que foram significativamente capazes de prever o prognóstico dos pacientes, ocorrendo inclusive considerável variabilidade dentro de um mesmo parâmetro, como o ponto de corte do diâmetro da maior lesão, do número de nódulos e da dosagem do CEA. Em função destas discrepâncias e pela

falha na validação externa destes escores, os mesmos possuem pouca aplicabilidade clínica (GREGOIRE et al. 2010).

Deste modo, entende-se que ainda há espaço para análises detalhadas das relações estabelecidas entre estas variáveis e os resultados obtidos do tratamento cirúrgico de metástases hepáticas de câncer colorretal, à luz das novas opções de tratamento multimodal.

1.6 MORBIDADE E MORTALIDADE PÓS-OPERATÓRIAS

Muito influenciados pelos avanços na técnica cirúrgica e nos cuidados perioperatórios, os números referentes à mortalidade cirúrgica de grandes hepatectomias apresentaram queda significativa nas últimas três décadas, passando de cerca de 10-15% nas séries publicadas no início dos anos 80 para algo em torno de 3-5% nos trabalhos da última década, até o patamar de 1-3% visto nos dias atuais (MEMON e BECKINGHAM 2001). Há, no entanto, uma grande discrepância entre as taxas de mortalidade apresentadas nas diversas séries, muito provavelmente pelas diferenças de conceitos empregados para definir o óbito pós-operatório.

Embora a maior parte dos trabalhos defina a mortalidade pós-operatória como óbitos ocorridos até trinta dias após o ato cirúrgico ou durante a internação hospitalar, alguns autores demonstraram que tal definição pode excluir das taxas de mortalidade pacientes que falecem após o limite de um mês da cirurgia e mesmo após a alta hospitalar por causas ainda relacionadas ao procedimento cirúrgico. Taxas de mortalidade em sessenta e noventa dias são encontradas na literatura (VAUTHEY et al. 2006; ZAKARIA et al. 2007). A extensão deste conceito a estes períodos e não

aos 30 dias seguintes ao procedimento cirúrgico pretende abranger o amplo espectro de eventos que ocorrem tardiamente na evolução pós-operatória de pacientes submetidos a ressecções hepáticas e que, em última análise, são decorrentes do procedimento em si, tais como a insuficiência hepática progressiva.

As causas mais frequentemente implicadas na ocorrência do óbito pós-operatório incluem o sangramento, a insuficiência hepática e as coleções intra-abdominais (MEMON e BECKINGHAM 2001). De modo interessante, complicações clínicas aparecem como causas incomuns de óbito após ressecções hepáticas, muito provavelmente devido à extrema seleção de pacientes a serem submetidos a este procedimento de grande porte (DOCI et al. 1991).

Se tais discussões permeiam a análise dos dados sobre a mortalidade pós-hepatectomias, mais confusão se encontra ainda na caracterização da morbidade pós-operatória. A começar pela própria definição de morbidade, amplamente variável nas diversas séries e de forma geral subdivulgada, sendo citadas apenas as complicações consideradas mais relevantes. Daí entende-se que taxas de complicações pós-operatórias tão diferentes quanto 16 e 48% tenham sido encontradas (SCHLAG et al. 1990; DOCI et al. 1991). Observa-se que quão mais criteriosa é a determinação dos eventos considerados complicações, maiores são as taxas encontradas. Outro dado importante é que as séries uni-institucionais e com levantamentos prospectivos de dados costumam apresentar taxas de morbidade maiores (MEMON e BECKINGHAM 2001).

1.7 FATORES PROGNÓSTICOS DE MORBIMORTALIDADE

Os fatores de risco para a morbidade pós-operatória têm sido divididos em relacionados aos pacientes e à cirurgia. Os primeiros são representados pelas doenças pré-existentes, principalmente as cardiovasculares, o diabetes e a obesidade. Constituem-se, de fato, componentes das avaliações de risco pré-operatório, sendo a mais utilizada a Classificação da Sociedade Americana de Anestesiologia (ASA) e são comuns a todos os procedimentos cirúrgicos. Merece destaque a obesidade, com dados de diferentes séries identificando o Índice de Massa Corporal (IMC) como fator prognóstico de complicação pós-cirúrgica, análise que depende muito da população estudada (PAWLIK et al. 2007).

Os fatores relacionados à cirurgia em si incluem a tática empregada e a extensão da ressecção, a existência de hepatopatias prévias e a expertise da equipe cirúrgica na realização do procedimento. Algumas publicações atestaram taxas maiores de complicações em ressecções acima de três segmentos hepáticos (STEWART et al. 2004; KONOPKE et al. 2009). Outro dado destacado é o de que quanto maior o número anual de procedimentos realizados por determinado profissional e serviço, menores parecem ser as taxas de morbimortalidade (GORDON et al. 1999; LORENZO et al. 2005).

Em relação à insuficiência hepática pós-operatória, sua incidência varia de 0 a 32%, com a maioria dos dados apontando para algo em torno de 10% (VAN DEN BROEK et al. 2008). Não há uma definição clara e consensual, na literatura, de seu conceito, bem como seu impacto na mortalidade destes pacientes. Os principais escores utilizados na quantificação da disfunção hepática (Child-Pugh e *MELD* –

Model for End-stage Liver Disease) foram descritos para pacientes hepatopatas e levam em conta critérios como a hipoalbuminemia, a ascite, a encefalopatia e os níveis séricos de creatinina que podem estar alterados no período pós-operatório em decorrência de outros fatores além da insuficiência hepática em si, tais como efeitos da anestesia e analgesia, hipertensão portal transitória e hemodiluição ou desidratação e, portanto, não podem ser utilizados nesta situação. Os critérios mais empregados na definição desta entidade clínica são a associação do tempo de protrombina menor que 50% e da dosagem de bilirrubina sérica total acima de 3,0 mg/dl a partir do quinto dia de pós operatório (BALZAN et al. 2005) e o pico da dosagem da bilirrubina sérica pós-operatória acima de 7 mg/dl (MULLEN et al. 2007), ambos capazes de predizer com acurácia a ocorrência de óbito decorrido da disfunção hepática.

Uma discussão muito em voga na literatura recente é o impacto da exposição à quimioterapia no pré-operatório da ressecção hepática na morbimortalidade do procedimento. Como mencionado antes, vários autores têm destacado a ocorrência de lesões ao parênquima hepático não tumoral que poderiam aumentar a incidência de complicações, dentre elas o sangramento intra-operatório e a insuficiência hepática (FERNANDEZ et al. 2005; VAUTHEY et al. 2006; NAKANO et al. 2008). Enquanto alguns trabalhos apontam para um aumento na morbidade após o ato cirúrgico nos pacientes submetidos à quimioterapia pré-hepatectomia, outros afirmam categoricamente não haver tal acréscimo (KAROUI et al. 2006; VAUTHEY et al. 2006; SAHAJPAL et al. 2007). À luz das publicações atuais, o nível de evidência para o primeiro pressuposto é, sem dúvidas, maior, uma vez que dados obtidos de ensaio clínico randomizado apontam nesta direção (NORDLINGER et al.

2008). No entanto, persiste a dúvida, em grande parte gerada pelos dados contraditórios descritos nas grandes séries controladas (SCOGGINS et al. 2009; KISHI et al. 2010). Aparentemente, os esquemas contendo fluoropirimidinas estariam implicados na maior ocorrência de esteatose hepática e os baseados em Oxaliplatina provocariam lesão aos sinusóides, congestão vascular e maior risco de sangramento no intra-operatório (KOOBY et al. 2003a; NAKANO et al. 2008). Esquemas contendo Bevacizumab poderiam reduzir a ocorrência destes últimos danos e complicações (KLINGER et al. 2009).

Esta controvérsia é ainda maior no que tange à mortalidade pós-operatória. A série com o maior número de pacientes publicada sobre este assunto até o momento conseguiu identificar uma ocorrência significativamente maior de esteato-hepatite em pacientes submetidos ao tratamento sistêmico pré-operatório com Irinotecano e uma taxa de óbito pós-operatório dez vezes maior que os pacientes que não apresentavam tal alteração (VAUTHEY et al. 2006). Apesar disso, outra série, com avaliação patológica do parênquima hepático não tumoral feita de forma melhor padronizada, falhou em evidenciar esta relação droga-lesão, bem como o impacto da sua ocorrência na mortalidade pós-operatória (RYAN et al. 2010).

Estes tópicos persistem, portanto, abertos e carentes de mais dados que embasem esta discussão.

2 OBJETIVOS

- Caracterizar a morbidade e mortalidade pós-operatórias e os resultados de sobrevida em pacientes com metástases hepáticas de câncer colorretal submetidos à ressecção cirúrgica;
- Estabelecer os fatores prognósticos determinantes da morbimortalidade pós-operatória e de Sobrevidas Global e Livre de Doença nesta amostra de pacientes.

3 PACIENTES E MÉTODO

3.1 TIPO DE ESTUDO

Estudo de coorte retrospectiva.

3.2 PACIENTES

A população de estudo constituiu-se de todos os pacientes com diagnóstico anatomopatológico comprovado de metástases hepáticas de câncer colorretal submetidos a tratamento cirúrgico, no Departamento de Cirurgia Abdominal do Hospital A.C. Camargo, no período de Janeiro de 1998 a Dezembro de 2009. Os casos foram selecionados a partir de um registro de procedimentos cirúrgicos mantido prospectivamente por este serviço.

Após esta seleção, cada prontuário foi analisado pelo mesmo pesquisador, sendo preenchida ficha de dados confeccionada especificamente para este fim (Anexo 1) e que continha informações referentes à identificação do paciente, seus antecedentes pessoais, as características clínicas, anatomopatológicas e de tratamento do tumor primário e das metástases hepáticas, dados do procedimento cirúrgico e da evolução pós-operatória e de seguimento após o tratamento. Ao todo, 173 variáveis foram pesquisadas para cada caso.

3.3 MÉTODO

Os dados antropométricos, os antecedentes pessoais patológicos e de hábitos de vida e a classificação do risco cirúrgico (ASA) foram coletados preferencialmente das fichas de avaliação pré-anestésica, uma vez que é rotina do serviço a consulta com o anestesiológista antes da internação e as mesmas estavam disponíveis em todos os casos.

As variáveis referentes aos tumores primários se basearam nos dados de anatomopatológico nos casos em que os mesmos foram também tratados no Hospital ou em relatos das consultas de avaliação inicial ou em relatórios trazidos pelos pacientes por ocasião de seu ingresso na instituição. O estadiamento dos tumores primários seguiu a padronização TNM da American Joint Committee on Cancer (AJCC) (SOBIN e WITTEKIND 2002).

A doença metastática foi considerada sincrônica quando diagnosticada antes, concomitantemente ou até seis meses após a detecção do tumor primário, assinalada aqui pela data da cirurgia. Esta definição pretendeu colocar em conjunto para análise os pacientes com maior probabilidade de já conterem focos metastáticos por ocasião do diagnóstico do tumor primário e que por ventura tenham passados despercebidos e poderiam ser, de outro modo, classificados como apresentando progressões precoces. As metástases foram consideradas metacrônicas quando seu diagnóstico ocorreu após seis meses da descoberta da lesão colorretal.

A rotina de seguimento dos pacientes com tumores colorretais tratados na instituição inclui visita clínica trimestral nos dois primeiros anos, com realização de exames laboratoriais, marcadores tumorais (CEA), radiografia de tórax e

ultrassonografia ou exames seccionais abdominais (tomografia ou ressonância) de forma alternada. A colonoscopia é repetida anualmente. Do terceiro ao quarto ano, esta rotina se faz semestralmente e a seguir anualmente. Diante da detecção da recidiva hepática da doença, exames são solicitados no sentido de se estabelecer a extensão do acometimento metastático e planejar o tratamento. Embora disponível, a tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT) só é solicitada em casos considerados de maior risco para presença de sítios extra-hepáticos de disseminação. Todos os casos são discutidos em reunião multidisciplinar semanal com o intuito de se estabelecer conjuntamente a sequência mais adequada entre as opções terapêuticas a ser seguida.

Foram considerados portadores de doença extra-hepática aqueles casos em que exames de imagem ou procedimentos cirúrgicos tenham demonstrado focos de metástases em outros órgãos além do fígado. O estabelecimento de doença pulmonar foi feito pela presença de nódulos característicos em exames de imagem ou pela abordagem cirúrgica. Para focos linfonodais, adotou-se como critério a comprovação por anatomopatológico ou positividade ao PET-CT. O sítio peritoneal também só foi considerado diante da evidência histológica e a recorrência local foi definida como a detecção de tumor na cicatriz da anastomose colorretal, excluindo-se assim os casos de segundos tumores primários.

Para a caracterização do número, diâmetro e localização dos nódulos, utilizou-se o exame de imagem que norteou a definição de conduta em relação à doença metastática (cirurgia ou quimioterapia pré-operatória).

As metástases que a avaliação pré-operatória sugeria serem passíveis de ressecção completa foram classificadas como ressecáveis. Quando uma ressecção

com margens negativas era improvável ou o volume do fígado remanescente futuro era julgado insuficiente (dispondo ou não do dado objetivo da volumetria hepática), as lesões foram ditas irressecáveis. A definição de ressecabilidade foi anotada mediante avaliação inicial da equipe cirúrgica, embora alguns casos de pacientes submetidos à quimioterapia pré-operatória tenham iniciado o tratamento antes de serem avaliados pelo cirurgião. Nestes casos, a descrição do número, do tamanho e da localização dos nódulos foram utilizados retrospectivamente para definirem esta variável. Quando tal definição não estava claramente expressa ou não foi possível apreendê-la pelos dados do prontuário, a variável foi tida com ignorada.

A administração de quimioterapia antes da ressecção hepática foi caracterizada de duas formas. A primeira foi definida pela intenção do tratamento, ou seja, após a detecção da doença metastática os pacientes foram encaminhados para a cirurgia de princípio ou selecionados para receberem tratamento sistêmico. Este, por sua vez foi dito “neoadjuvante” quando a doença hepática foi julgada ressecável, ou “de conversão” nos casos caracterizados como irressecáveis. Esta análise por intenção permitiu avaliar o impacto do emprego do tratamento sistêmico pré-operatório na sobrevida destes pacientes.

Nestes casos, os esquemas empregados, o número de ciclos, o intervalo entre o término do tratamento e a cirurgia e o emprego ou não de terapia alvo molecular associada foram registrados. A análise da resposta ao tratamento foi feita com os mesmos parâmetros determinados pelo RECIST (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*) (THERASSE et al. 2000), sendo o dado obtido na ficha de atendimento do Serviço de Oncologia Clínica (Tabela 1).

Tabela 1 - Definição dos padrões de resposta ao tratamento sistêmico segundo o RECIST.

Resposta	Definição
Resposta completa	Desaparecimento de todas as lesões, sem o aparecimento de novas.
Resposta parcial	Redução $\geq 30\%$ da soma dos maiores diâmetros das lesões alvo, sem novas lesões.
Doença Estável	Não preenche critérios para resposta completa, parcial e progressão de doença.
Progressão de doença	Aumento $\geq 20\%$ da soma dos maiores diâmetros das lesões alvo ou o aparecimento de novas lesões.

A outra forma de avaliar o uso da quimioterapia antes da ressecção hepática foi uma análise temporal, considerando se o intervalo entre o término do tratamento sistêmico e a data da cirurgia das metástases. Assim, convencionou-se chamar de grupo exposto à quimioterapia pré-operatória aqueles pacientes que tinham recebido o tratamento sistêmico e cujo término tivesse ocorrido num intervalo igual ou inferior a seis meses antes da cirurgia (CHOTI et al. 2002; KAROUI et al. 2006). O grupo sem quimioterapia compreendeu assim aqueles nunca expostos a este tratamento ou que o tinham interrompido num período superior a seis meses do procedimento cirúrgico. O intervalo escolhido foi baseado em dados de literatura e na impressão de ser este o período em que a utilização de quimioterápicos poderia ainda influir em variáveis cirúrgicas, como, por exemplo, nas alterações causadas no parênquima hepático não tumoral. Esta análise temporal acrescentou àqueles pacientes submetidos à quimioterapia pré-operatória com intenção de tratamento da doença metastática, os pacientes que apresentaram progressão de doença na vigência do tratamento adjuvante do tumor primário ou precocemente após seu término e que, diante da detecção da metástase hepática, tiveram a ressecção indicada ao invés de

re-iniciar a quimioterapia. Julgou-se ser esta a forma mais precisa de avaliar o possível impacto da quimioterapia na morbimortalidade perioperatória.

Para todos os pacientes, a realização ou não de tratamento sistêmico pós-operatório, bem como esquemas e duração do mesmo também foram assinalados.

As ressecções hepáticas repetidas foram anotadas como re-hepatectomias a partir do segundo ato cirúrgico. As hepatectomias em dois tempos foram separadas e anotadas conforme a etapa do tratamento (primeiro ou segundo tempo) que representavam.

Os tipos de hepatectomia foram definidos pela classificação de Brisbane, sendo consideradas hepatectomias maiores as que incluíram três ou mais dos segmentos do órgão descritos por Couinaud (STRASBERG et al. 2000).

Os dados referentes à duração da cirurgia, à ocorrência de hemotransfusão e ao volume transfundido foram colhidos da ficha de controle do ato anestésico. Todas as transfusões ocorridas durante a internação foram anotadas. A descrição cirúrgica forneceu as informações referentes às técnica e tática empregadas. O controle vascular foi caracterizado pela dissecação e/ou oclusão do afluxo sanguíneo hepático prévio à hepatotomia. Mais de uma técnica poderia ser utilizada em um mesmo paciente e todas foram anotadas independentemente. A definição do procedimento realizado foi feita levando-se em conta a descrição dos segmentos efetivamente ressecados. Como um mesmo paciente poderia ser submetido a mais de uma ressecção no mesmo ato operatório, todos os procedimentos foram anotados independentemente. As enucleações foram chamadas de ressecções não regradas. As ressecções regradas incluíram necessariamente um segmento completo.

A morbidade foi definida como qualquer desvio da evolução pós-operatória habitual de um procedimento cirúrgico (DINDO et al. 2004), ou seja, alterações físicas e laboratoriais cujas ocorrências após o procedimento fossem esperadas e previstas não foram incluídas nesta definição. Assim, por exemplo, o surgimento de derrame pleural na radiografia simples de tórax nos primeiros dias de pós-operatório não foi considerado morbidade, embora se o derrame persistisse ou tivesse que ser puncionado para alívio de dispnéia restritiva, passaria a sê-lo. As complicações foram divididas em clínicas e cirúrgicas.

As definições de cada evento contado como complicação foram as seguintes:

- Complicações Clínicas:
 - Respiratórias:
 - Derrame pleural: acúmulo líquido no espaço pleural que tenha demandado punção ou drenagem;
 - Ventilação mecânica prolongada: manutenção da intubação traqueal além de 24 horas do término do ato anestésico;
 - Pneumonia: constatação clínica, por exames de imagem ou laboratorial de infecção pulmonar no pós-operatório tratada com antibioticoterapia específica;
 - ARDS: *Acute Respiratory Distress Syndrome* – Ocorrência de alterações clínicas e laboratoriais que levassem a comprometimento respiratório sem infecção pulmonar associada, atribuída à resposta inflamatória sistêmica;

o Cardiovasculares:

- Choque: estado de hipotensão que tenha demandado o uso de drogas vasoativas;
- Hipertensão: pico pressórico necessitando tratamento parenteral (nitroprussiato);
- Arritmia: qualquer distúrbio do ritmo cardíaco necessitando tratamento específico (farmacológico ou cardioversão elétrica);
- Insuficiência Coronariana / Infarto Agudo do Miocárdio: achados específicos de comprometimento da irrigação miocárdica ou de necrose muscular;
- Acidente Vascular Encefálico: aparecimento de sinais e sintomas localizatórios inexistentes no pré-operatório;
- Trombose Venosa Profunda / Tromboembolismo Pulmonar: evidência de trombo em sistema venoso ou em artérias pulmonares em exame de imagem específico;

o Metabólicas:

- Insuficiência Renal Aguda: achados laboratoriais de déficit de filtração glomerular não existentes no pré-operatório.
- Hiperglicemia: aumento da glicemia sanguínea necessitando uso de insulino-terapia contínua;
- Acidose metabólica prolongada: manutenção do estado de hiperacidemia por mais de 24 horas do pós-operatório;

- Encefalopatia: comprometimento da orientação temporo-espacial, sonolência excessiva ou agitação psicomotora na ausência de quadro clínico semelhante no pré-operatório.
 - Insuficiência Hepática pós-operatória: associação do tempo de protrombina menor que 50% e da dosagem de bilirrubina sérica total acima de 3,0 mg/dL do quinto dia em diante de pós-operatório (BALZAN et al. 2005) ou pico de bilirrubina sérica acima de 7 mg/dL em qualquer dia de pós-operatório (MULLEN et al. 2007), na ausência de obstrução biliar;
- Complicações Cirúrgicas
 - o Sangramento pós-operatório: débito hemático pelo dreno ou evidência de acúmulo sanguíneo intracavitário que tenha demandado reabordagem cirúrgica;
 - o Coleção pós-operatória: presença de acúmulo líquido não sanguíneo intracavitário evidenciado em exame de imagem.
 - o Fístula Biliar: detecção visual de bile no dreno abdominal após o terceiro dia de pós-operatório;
 - o Estenose biliar: evidência de dilatação biliar em pacientes ictericos no pós-operatório;
 - o Trombose vascular: ausência de fluxo sanguíneo ao Doppler na veia porta ou artéria hepática; O exame específico só fora solicitado em pacientes com suspeita clínica, não sendo realizado de rotina;
 - o Complicações de Ferida Operatória: evidência de acúmulo seroso ou purulento, infecção de partes moles, ocorrência de solução de

continuidade da pele e subcutâneo, abertura da aponeurose acompanhada ou não de abertura da pele e formação de hérnia incisional em qualquer momento da evolução pós-operatória.

Diante da grande quantidade de eventos listados como morbidade e a fim de evitar ao máximo interpretações subjetivas, optou-se por empregar a Classificação das Complicações Cirúrgicas proposta por CLAVIEN et al. (1992) e validada em uma grande coorte prospectiva de pacientes (DINDO et al. 2004) (Tabela 2). Esta classificação agrupa as complicações pela sua repercussão clínica e a necessidade de intervenção terapêutica que as mesmas demandam, dando assim um panorama do significado e impacto que sua ocorrência pode causar no desfecho final do tratamento. A classificação das complicações foi feita pelo mesmo pesquisador, no momento da coleta dos dados no prontuário. Em pacientes com mais de uma complicação, a classificação levou em conta a de maior grau.

Tabela 2 - Classificação de Clavien para Complicações Cirúrgicas.

Grau da Complicação	Definição
Grau 1	Qualquer desvio do pós-operatório esperado que não necessite tratamento específico.
Grau 2	Complicações que necessitem tratamento farmacológico, hemotransfusão ou suporte nutricional.
Grau 3	Alterações pós-operatórias que demandem tratamento invasivo (punções, drenagens e re-operações).
Grau 4	Complicações com risco iminente de óbito e necessidade de tratamento em terapia intensiva.
Grau 5	Óbito pós-operatório.

A mortalidade pós-operatória foi definida como os óbitos que ocorreram no intervalo entre o término do procedimento cirúrgico e os primeiros 90 dias pós-operatórios ou durante a internação hospitalar, cujas causas possam ser atribuíveis à hepatectomia.

A sobrevida global foi definida como o tempo transcorrido entre a data da cirurgia e a data do óbito. Nos pacientes vivos e sem doença ou com doença em atividade, foi considerada a data da última consulta ou informação contida no prontuário. Para todos os casos em que não havia informações atualizadas por ausências em consultas programadas, um contato telefônico foi tentado com os dados disponíveis na identificação do paciente e a informação obtida foi utilizada. Para a análise de sobrevida livre de doença, considerou-se o intervalo entre a data da cirurgia e a do diagnóstico clínico ou patológico da recidiva, data do óbito ou da última consulta, estas últimas para os pacientes mortos por qualquer causa ou vivos sem doença respectivamente. Dados do local onde a primeira recidiva foi detectada também foram computados.

Uma definição fundamental foi o número de eventos considerados para cada análise. Assim, na caracterização da amostra e dos tumores primários foi utilizado o número de pacientes englobados na população de estudo. Para os cálculos referentes às sobrevidas, foram considerados os eventos de recidiva, uma vez que alguns pacientes foram submetidos a mais de uma ressecção hepática e seu prognóstico, após cada ressecção, foi considerado o mesmo, conforme várias publicações a respeito de re-ressecções hepáticas (ANTONIOU et al. 2007; ARRU et al. 2008; MERKEL et al. 2009). Esta análise excluiu apenas o primeiro tempo das hepatectomias em dois tempos por não haver intervalo livre de doença nesta situação.

E finalmente, para as análises referentes à morbidade e à mortalidade, considerou-se cada procedimento cirúrgico independentemente.

3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os cálculos da análise estatística foram realizados por meio do software *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) versão 18.0. A mensuração das variáveis quantitativas foi expressa pela medida de tendência central adequada (média ou mediana) com respectivos desvio-padrão ou intervalo interquartil, de acordo com a ocorrência de distribuição normal da amostra. As mesmas foram categorizadas baseando-se nestas medidas ou em dados da literatura.

Para a análise da relação entre variáveis categóricas, foi utilizado o teste do Qui-quadrado de Pearson, ou nos casos de frequências menores que 05 e/ou tabelas maiores que 2x2, foi adotado o valor do Qui-quadrado bi-caudal corrigido (Teste de Fischer).

Para as análises de sobrevida foram utilizadas as Curvas de Kaplan-Meier e o teste de log-rank foi aplicado para determinar a influência das variáveis estudadas nas sobrevidas global e livre de doença. Aquelas variáveis em que este teste apresentou $p < 0,20$ em análise univariada foram incluídas em análise multivariada pelo modelo de Regressão de Cox.

Para a análise de fatores prognósticos de morbidade, as variáveis foram categorizadas e sua significância foi avaliada com o teste do Qui-quadrado de Pearson ou Qui-quadrado bi-caudal corrigido (Teste de Fischer) conforme indicado.

As variáveis cujo p foi menor que 0,20 foram incluídas em análise multivariada por modelo de regressão logística.

Os resultados considerados significativos apresentaram $p < 0,05$.

4 RESULTADOS

4.1 CARACTERIZAÇÃO DA POPULAÇÃO DE ESTUDO E DOS TUMORES PRIMÁRIOS

No período analisado, 170 pacientes foram submetidos à ressecção de metástases hepáticas de câncer colorretal no Departamento de Cirurgia Abdominal do Hospital A.C. Camargo (Tabela 3). O sexo predominante foi o masculino (53,5%) e a idade mediana foi 59 anos (23 - 80 anos). A maioria dos pacientes apresentava comorbidades na avaliação pré-operatória para a cirurgia das metástases hepáticas (68,2%), sendo as mais freqüentes a esteatose hepática diagnosticada em exames de imagem (43,5%), a hipertensão arterial sistêmica (40%), as dislipidemias (17,1%) e o diabetes (15,9%). Segundo a classificação da Sociedade Americana de Anestesiologia quanto ao risco cirúrgico, 68,8% dos pacientes foram considerados ASA II. A análise do índice de massa corporal (IMC) revelou que 61,1% dos pacientes encontravam-se acima do peso ideal, 39,4% deles em sobrepeso, 18,2% obesos grau I e 3,5% obesos grau II. Cento e trinta e quatro casos foram submetidos a um procedimento, vinte e seis sofreram duas intervenções, um paciente foi submetido a três cirurgias e um a quatro. Além disso, oito pacientes tiveram suas hepatectomias realizadas em dois tempos, totalizando 209 procedimentos. Em nove casos a ressecção hepática foi concomitante à cirurgia do tumor primário.

Tabela 3 - Características clínicas e epidemiológicas dos 170 pacientes com metástases hepáticas de câncer colorretal.

Variável	n	%
Sexo		
Masculino	91	53,5
Feminino	79	46,5
Idade (anos)		
Média (dp)	58,0 (10,8)	
Mediana	59,0 (23 – 80)	
Comorbidades		
Ausentes	54	31,8
Presentes	116	68,2
Esteatose		43,5
HAS		40
Dislipidemias		17,1
Diabetes Melitus		15,9
Etilismo		7,1
ASA		
ASA I	23	13,5
ASA II	118	69,4
ASA III	28	16,5
ASA IV	1	0,6
IMC (Kg/m²)		
Mediana	26,2 (16,6 – 38,8)	
Média (dp)	26,4 (4,3)	
≤ 24,9	66	38,8
25 – 29,9	67	39,4
30 – 34,9	31	18,2
≥ 35	6	3,5
Número de Ressecções hepáticas		
Uma Ressecção	134	78,8
Re-hepatectomias	28	16,5
Duas Ressecções	26	
Três Ressecções	1	
Quatro Ressecções	1	
Hepatectmia em 2 tempos	8	4,7

Dividindo-se o período analisado em quadriênios, observou-se um importante aumento do número de procedimentos no decorrer do tempo, sendo 24 cirurgias no período de 1998 a 2001, 58 entre 2002 e 2005 e 127 no período entre 2006 e 2009.

Quanto aos tumores primários (Tabela 4), 76,5% dos casos eram localizados no cólon e 23,5% no reto. O estadio T predominante foi T3 (68%) e 54,1% dos pacientes apresentavam linfonodos comprometidos (34,9% N1 e 28,1% N2). Oitenta

e quatro pacientes (49,4%) apresentavam doença metastática ao diagnóstico (Estádio Clínico IV), 80 deles com metástases no fígado, 1 caso no pulmão, 1 caso no peritônio e 1 caso em ovário. Após a ressecção do tumor primário, 18,2% dos pacientes não receberam tratamento adjuvante, 77,3% receberam quimioterapia e 3,2% receberam a associação de quimio e radioterapia.

Tabela 4 - Características anatomopatológicas e de tratamento dos tumores primários em 170 pacientes com metástases hepáticas de câncer colorretal.

Variável	n	%
Sítio		
Cólon	130	76,5
Reto	40	23,5
Estádio T		
T1	1	0,6
T2	23	13,5
T3	102	60,0
T4	23	13,5
Ignorado	21	12,4
Estádio N		
N0	54	31,8
N1	51	30,0
N2	41	24,1
Ignorado	24	14,1
Estádio M		
M0	73	43,0
M1	84	49,4
Fígado	80	
Pulmão	1	
Peritônio	1	
Ovário	2	
Ignorado	13	7,6
Grau Histológico		
G1	4	2,4
G2	125	73,5
G3	8	4,7
Ignorado	33	19,4
Estádio TNM		
EC I	6	3,5
EC IIA	21	12,4
EC IIB	4	2,4
EC IIIA	8	4,7
EC IIIB	15	8,8
EC IIIC	18	10,6
EC IV	84	49,4
Ignorado	14	8,2
Adjuvância		
Sim	137	80,6
Quimioterapia	131	
QT/RTx	6	
Não	31	18,2
Ignorado	2	1,2

4.2 CARACTERIZAÇÃO DA DOENÇA METASTÁTICA E SEU TRATAMENTO

Para fins de análise de sobrevidas global e livre de doença foram considerados 201 casos de metástases hepáticas ressecadas, excluindo-se os oito procedimentos que consistiram em primeiros tempos de hepatectomias estagiadas. Para as análises de morbidade e mortalidade, considerou-se os 209 procedimentos cirúrgicos.

Analizando-se os 201 casos de metástases (Tabela 5), percebe-se que a recidiva foi metacrônica, ou seja, diagnosticada após seis meses da detecção do tumor primário em 54,2% dos casos. Os casos considerados sincrônicos somaram 92, oito a mais que o número de pacientes considerados estágio IV ao diagnóstico (84 – Tabela 3), o que ocorreu devido ao conceito adotado para sincronicidade.

A dosagem do CEA na ocasião do diagnóstico das metástases hepáticas estava disponível em 175 casos, variando de 1 a 3200 ng/ml, com média de 152,4 ng/ml e mediana de 19 ng/ml. A Tomografia Computadorizada foi o exame complementar mais comumente realizado no momento do diagnóstico (85,4%) e 44,9% dos casos foram re-estadiados com PET-CT no pré-operatório. Em 84,1% a disseminação metastática foi exclusivamente hepática, enquanto que em 15,9% foram detectados outros sítios acometidos, incluindo, na ordem de frequência, os pulmões (12 casos), linfonodos retroperitoniais (8 casos), peritônio (6 casos), local do tumor primário (4 casos) e outros (2 casos).

A média e a mediana do número de nódulos detectados nos exames de imagem do pré-operatório foi 2,6 e 2 respectivamente, variando de 1 a 20 nódulos. O

diâmetro médio do maior nódulo foi 4,1 cm, com mediana de 3,1 cm, variando de 1 a 30 cm. Em 127 casos (63,2%), os nódulos localizavam-se em um único lobo hepático, enquanto que em 36,8% das vezes (74 casos) a doença era bilateral.

Ao diagnóstico, 175 casos de metástases hepáticas (87,1%) foram considerados potencialmente ressecáveis, ao passo que 25 foram considerados irressecáveis. Em um caso esta avaliação não estava registrada no atendimento inicial. Em 112 vezes (55,7%) a cirurgia foi indicada como tratamento inicial das metástases hepáticas. Nos 89 casos restantes (44,3%) foi indicada quimioterapia pré-operatória.

A ressecção hepática foi completa (R0) em 182 (90,5%) dos casos. Em 15 casos (7,5%) a margem foi microscopicamente comprometida e 1 caso apresentou margem macroscópica positiva. Em três casos o status das margens não foi relatado no exame anátomo-patológico. Dos casos com margens negativas, 27,5% (50 casos) não apresentavam mensuração das mesmas. Daqueles em que a mensuração fora feita, 10,4% apresentavam margens de até 1 mm; em 35,2% a margem estava entre 2 e 9 mm e em 26,9% esta distância era maior que 1 cm.

Tabela 5 - Características clínicas e anatomopatológicas de 201 casos de metástases hepáticas de câncer colorretal.

Variável	n	%
Recidiva Hepática		
Sincrônica	92	45,8
Metacrônica	109	54,2
CEA (ng/ml) (n = 175)		
Média (dp)	152,4 (504,3)	
Mediana	19 (1 – 3200)	
Exames de Diagnóstico e Re-estadiamento		
TC	170	85,4
RNM	89	45,4
PET	88	44,9
US	79	40,5
Local da Recidiva		
Hepática Exclusiva	169	84,1
Hepática + Extra-hepática	32	15,9
Pulmão	12	
Linfonodos	8	
Peritônio	6	
Local (cólon ou reto)	4	
Outros	2	
Número de Nódulos		
Média (dp)	2,6 (2,4)	
Mediana	2,0 (1-20)	
Diâmetro do maior nódulo (cm)		
Média	4,1 (3,0)	
Mediana	3,1 (1-30)	
Doença Bilateral		
Sim	74	36,8
Não	127	63,2
Ressecabilidade da recidiva ao Diagnóstico		
Ressecável	175	87,1
Irressecável	25	12,4
Ignorado	1	0,5
Tratamento das metástases hepáticas		
Cirurgia primária	112	55,7
Quimioterapia pré-operatória	89	44,3
Classificação da Ressecção		
R0	182	90,5
R1	15	7,5
R2	1	0,5
Ignorado	3	1,5
Margem (mm) (n = 182)		
≤ 1	19	10,4
2 – 9	64	35,2
≥ 10	49	26,9
Ignorada	50	27,5

Na análise da administração de quimioterapia pré-operatória quanto à intenção (Tabela 6), 89 casos receberam tratamento sistêmico antes da ressecção hepática objetivando o tratamento da mesma. Como mencionado, em 63 casos (70,8%), o objetivo era um tratamento “neoadjuvante”, enquanto em 25, a quimioterapia intencionava converter pacientes inoperáveis em ressecáveis. Em um caso o motivo que levou à administração do tratamento sistêmico pré-operatório não foi exposto no prontuário. Além disso, os 25 casos de tratamento de conversão aqui incluídos não refletem a totalidade dos pacientes com metástases irressecáveis que foram submetidos a tratamento sistêmico com esta finalidade e cujo objetivo não foi atingido, mas sim apenas os em que se obteve sucesso.

Em 15 pacientes (16,8%) submetidos à quimioterapia pré-operatória foram necessárias a administração de duas linhas de tratamento. Em dois casos, uma terceira linha foi empregada. O esquema de primeira linha mais administrado foi FOLFOX (62,0%), seguido de FOLFIRI em 21,3% dos casos. Em segunda linha, o esquema mais empregado foi FOLFIRI (53,4%). Para todo o grupo, a média de número de ciclos de quimioterapia pré-operatória administrados foi 8,5, com mediana de 7,5, variando de 2 a 22 ciclos. O intervalo médio entre o término do tratamento sistêmico a cirurgia foi 2,1 meses, com mediana de 1,8 meses, variando de 19 dias a 8,78 meses. No grupo de pacientes submetidos à quimioterapia “neoadjuvante” a mediana de ciclos foi seis, enquanto nos pacientes que receberam o tratamento visando a conversão de ressecabilidade, a mediana foi dez ciclos.

Quarenta casos (44,9%) receberam terapia alvo molecular concomitantemente ao tratamento citotóxico, sendo o bevacizumabe o anticorpo monoclonal mais empregado.

A avaliação da resposta ao tratamento sistêmico não estava disponível em prontuário em 6,7% dos casos. Naqueles disponíveis, a maioria foi considerada como apresentando resposta parcial (70,8%), seguidos de doença estável em 14,4%, progressão de doença em 4,5% e resposta completa em exames de imagem em 3,4% dos casos. Interessantemente, destes casos em que não se encontrava doença metastática mensurável após a quimioterapia no pré-operatório, dois apresentavam células tumorais viáveis no anátomo-patológico final (66,6%), enquanto em um caso a resposta patológica foi considerada também completa.

Tabela 6 - Caracterização do tratamento sistêmico pré-resssecção em 89 pacientes com metástases hepáticas de câncer colorctal.

Variável	n	%
Finalidade da QT pré-operatória		
Neoadjuvante	63	70,8
De conversão	25	28,1
Ignorado	1	1,1
Linhas de QT pré-operatória		
1 Linha	89	100
2 Linhas	15	16,8
3 Linhas	2	2,2
Esquemas de primeira linha		
FOLFOX	56	62,0
FOLFIRI	19	21,3
5-FU + LV	8	8,9
Outros	6	6,7
Ignorado	1	1,1
Esquemas de segunda linha (n = 15)		
FOLFIRI	8	53,4
FOLFOX	2	13,3
5-FU + LV	2	13,3
Outros	3	20,0
Número de Ciclos de QT pré-operatória		
Média (dp)	8,5 (4,5)	
Mediana	7,5 (2 – 22)	
Intervalo QT– Cirurgia (meses)		
Média (dp)	2,1 (1,2)	
Mediana	1,8	
Anticorpo Monoclonal pré-operatório		
Sim	40	44,9
Bevacizumab	33	
Cetuximab	7	
Não	48	54
Ignorado	1	1,1
Resposta ao Tratamento pré-operatório (RECIST)		
Resposta Completa	3	3,4
Resposta Parcial	63	70,8
Doença Estável	13	14,6
Progressão de Doença	4	4,5
Ignorado	6	6,7

4.3 PROCEDIMENTOS CIRÚRGICOS E MORBIMORTALIDADE

Quando analisados os 209 procedimentos cirúrgicos (Tabela 7), verifica-se que 47,8% (100 ressecções) foram hepatectomias maiores. O tempo cirúrgico mediano foi de 300 minutos, variando de 40 a 720. A incisão mais realizada foi a mediana supra umbilical com extensão subcostal direita, conhecida como incisão em J (57,9%). A maioria dos procedimentos foi realizada sob alguma forma de controle vascular, sendo o mais comum o acesso seletivo ao(s) pedículo(s) do(s) segmento(s) a ser(em) ressecado(s) através da abordagem glissoniana intra-hepática. A oclusão completa do afluxo hepático (manobra de Pringle) foi empregada em 50 procedimentos, sempre por demanda, com tempo total mediano de aplicação de 30 minutos, variando de 10 a 50 minutos.

Oito pacientes foram submetidos ao procedimento estagiado. Destes, seis casos tiveram o ramo direito da veia porta ligado no momento da cirurgia e dois foram submetidos à embolização percutânea dos ramos direito e para o segmento IV deste vaso. Além disso, três outros pacientes foram submetidos apenas à embolização percutânea da veia porta direita. Os dados referentes ao volume de fígado remanescente antes e após estes procedimentos não puderam ser obtidos nos prontuários.

A transfusão sanguínea foi realizada em 29,1% dos casos, 57,4% deles no intra-operatório. Uma parcela considerável destes pacientes recebeu a hemotransfusão após o término da cirurgia, sendo 26,4% deles após 12 horas de pós-operatório. A mediana de concentrados de hemácias transfundidas foi de duas unidades, variando de 1 a 7. Por se tratar de rotina do serviço, a maior parte dos

casos recebeu cuidados de pós-operatório imediato em Unidade de Terapia Intensiva (88,5%), com mediana de estadia de 2 dias (1 – 26 dias). A drenagem da área cruenta foi empregada em 92,8% dos casos, sendo o dreno mais utilizado o de silicone com canaletas (Blake[®]). A mediana de dias de drenagem foi de 9,5, variando de 2 a 120 dias.

Em 31 casos (14,8%), os pacientes foram submetidos à ressecção hepática sem nunca terem recebido tratamento sistêmico. Em outros 58 (27,3%), a quimioterapia tinha sido interrompida há mais de seis meses da cirurgia. Estes dois estratos constituíram, para análise de morbidade, o grupo não exposto à quimioterapia pré-operatória (42,6%). Cento e vinte casos (57,4%) receberam tratamento sistêmico num período de até seis meses antes da cirurgia e constituíram o grupo de expostos à quimioterapia pré-operatória. Aí se incluem, além dos 89 pacientes em que o emprego da quimioterapia foi feito intencionalmente após o diagnóstico da doença metastática, 31 casos em que, na realidade, houve progressão da doença na vigência do tratamento adjuvante ao tumor primário.

Tabela 7 - Caracterização dos 209 procedimentos cirúrgicos realizados em pacientes com metástases hepáticas de câncer colorretal.

Variável	n	%
Procedimentos Realizados		
Tri-setorectomias	14	
Direita	11	
Esquerda	3	
Hepatectomias	72	
Direita	48	
Esquerda	24	
Hepatectomias centrais	7	
Bi-segmentectomias	48	
Segmentectomias	61	
Enucleações	75	
Número de Segmentos Ressecados		
< 3	109	52,2
≥ 3	100	47,8
Tempo Cirúrgico (min)		
Média (dp)	302,7 (91,3)	
Mediana	300 (40 – 720)	
Incisão Cirúrgica		
Incisão em J	121	57,9
Mercedes	81	38,7
Laparotomia Mediana	7	3,4
Controle Vascular		
Sim	194	92,8
Hemipringle	50	
Pringle	50	
Acesso glissoniano	92	
Dissecção das estruturas hilares	34	
Exclusão vascular total	4	
Não	15	7,2
Transfusão sanguínea		
Sim	61	29,1
Não	148	70,9
Momento da transfusão sanguínea (n = 61)		
Intra-operatório	35	57,4
Até 12 hs de pós operatório	11	18,0
Mais de 12 hs de pós operatório	15	24,6
Volume de transfusão sanguínea (UI)		
Média (dp)	2,3 (1,2)	
Mediana	2 (1 – 7)	
Internação em UTI		
Sim	185	88,5
Média (dp) (dias)	2,3 (2,6)	
Mediana (dias)	2,0 (1-26)	
Não	24	11,5
Drenagem da área cruenta		
Sim	194	92,8
Dreno de Blake	186	
Dreno de Watterman	58	
Não	15	7,2
Duração da Drenagem (dias)		
Média (dp)	12,9 (11,3)	
Mediana	9,5 (2 – 120)	
Exposição à QT no pré-operatório (6 meses)		
Não Expostos	89	42,6
Nunca expostos	31	
Expostos há mais de 6 meses	58	
Expostos	120	57,4

Ainda no que diz respeito aos 209 procedimentos (Tabela 8), a análise de morbimortalidade revelou que em 53,1% dos casos houve algum tipo de complicação, clínica e/ou cirúrgica. Utilizando-se a Classificação de Complicações Pós-operatórias proposta por Clavien, percebe-se que a maioria dos casos pôde ser enquadrada nas chamadas complicações menores (graus 1 e 2), totalizando 53,1%. Vinte e nove casos (26,1% dos casos com complicações) necessitaram intervenção invasiva para tratamento (complicação grau 3) e em 18 casos (16,2%) as mesmas evoluíram para situações de risco iminente de óbito, necessitando cuidados intensivos (grau 4). A mortalidade pós operatória em 90 dias foi composta por 5 casos, correspondendo a 4,5% das complicações (grau 5) e a 2,5% dos casos. Ressalta-se que destes óbitos, três (1,4%) ocorreram em até trinta dias de pós-operatório e/ou durante a internação hospitalar.

As complicações clínicas foram mais freqüentes que as cirúrgicas (37,3% versus 33,5% dos casos). Dentre aquelas, destacaram-se as cardiovasculares (18,2%). A insuficiência hepática pós-operatória ocorreu em 21 casos (10%), dois deles entre os que tiveram o procedimento cirúrgico realizado em dois tempos, resultando em 25% de incidência desta complicação neste grupo. Nenhum dos pacientes submetidos à embolização percutânea da veia porta apresentou esta complicação no pós-operatório.

As complicações cirúrgicas mais comuns foram as de ferida operatória (19,6%), seguidas das coleções intra-abdominais (15,7%) e das fistulas biliares (14,4%). A maioria das coleções ocorreu em pacientes em que a drenagem da cavidade abdominal tinha sido realizada (90,9%) e naqueles submetidos a ressecções à direita (84,8%). Tais coleções foram manejadas conservadoramente em 11 casos

(33%), com re-drenagem percutânea em 9 casos (27%) e com drenagem cirúrgica em 13 casos (39%). A maior parte (19 de 30 casos – 63,3%) das fístulas biliares, por outro lado, foi manejada conservadoramente, apenas com a manutenção do dreno colocado na cirurgia. O sangramento pós-operatório ocorreu em dois casos. As complicações vasculares somaram 3 casos, um deles de trombose portal e os outros dois de oclusão da artéria hepática. Nestes dois últimos ocorreu também a estenose da via biliar, resolvida com dilatação percutânea em um e cirurgicamente com a confecção de anastomose biliodigestiva em outro. As re-operações somaram 16 casos (7,6%), sendo 2 deles por sangramento, 13 para drenagem de coleção intra-abdominal (incluindo 6 casos de fístulas biliares associadas) e 1 caso de estenose da via biliar. A média de duração da internação foi 8,8 dias, com mediana de 6 dias, variando de 3 a 90.

Tabela 8 - Morbimortalidade pós-operatória em 209 procedimentos cirúrgicos por metástases hepáticas de câncer colorretal.

Variável	n	%
Presença de complicações pós-operatórias		
Sim (Clínicas e/ou Cirúrgicas)	111	53,1
Não	98	46,9
Classificação de Clavien para complicações pós-operatórias (n = 111)		
Complicações Grau 1	19	17,1
Complicações Grau 2	40	36,0
Complicações Grau 3	29	26,1
Complicações Grau 4	18	16,2
Complicações Grau 5	5	4,5
Mortalidade pós-operatória	5	2,3
Complicações Clínicas		
Sim	78	37,3
Não	139	62,7
Complicações Respiratórias	21	10,0
Ventilação Mecânica > 24 hs	7	
Derrame Pleural (punção/drenagem)	12	
Pneumonia	11	
ARDS	3	
Complicações Cardiovasculares	38	18,2
Choque	13	
HAS (necessidade de nitroprussiato)	19	
Arritmia	6	
ICO/IAM	5	
TVP	2	
Complicações Metabólicas	26	12,4
Insuficiência Renal Aguda	4	
Hiperglicemia	20	
Acidose metabólica prolongada	15	
Encefalopatia	19	
Insuficiência Hepática	21	10,0
Complicações Cirúrgicas		
Sim	70	33,5
Não	139	66,5
Sangramento pós-operatório	2	1,0
Coleção Intra-abdominal	33	15,7
Tratamento conservador	11	
Drenagem percutânea	9	
Drenagem cirúrgica	13	
Fístula Biliar	30	14,4
Tratamento conservador	19	
Drenagem percutânea	8	
CPRE	3	
Drenagem transparieto-hepática	1	
Cirurgia	6	
Estenose Biliar	2	1,0
Complicações Vasculares	3	1,4
Trombose arterial	2	
Trombose portal	1	
Complicações de Ferida Operatória	41	19,6
Seroma	17	
Celulite	5	
Abscesso	10	
Deiscência	11	
Eventração	3	
Evisceração	2	
Hérnia Incisional	21	

4.4 TRATAMENTO PÓS-RESSECÇÃO HEPÁTICA E RECIDIVAS

O tratamento sistêmico pós-operatório (Tabela 9) foi empregado em 64,2% dos casos, sendo o esquema mais empregado o FOLFOX em 42,7%. A terapia alvo foi administrada em 32,5% dos casos (42) que receberam o tratamento quimioterápico.

Mesmo assim, 61,2% dos casos ressecados apresentaram recidivas após a cirurgia para as metástases hepáticas (Tabela 10). A maior parte dos casos recidivados o fez de forma simultânea no fígado e em outros órgãos (39%). A recidiva hepática exclusiva correspondeu a 29,2% dos casos e a extra-hepática isolada a 26,1%. Os sítios de recidiva extra-hepática mais comuns foram, em ordem, os pulmões, linfonodos e peritônio.

Tabela 9 - Caracterização do tratamento sistêmico após 201 ressecções em pacientes com metástases hepáticas de câncer colorretal.

Variável	n	%
Quimioterapia pós-operatória		
Sim	129	64,2
Não	63	31,3
Ignorado	9	4,5
Esquemas de primeira linha pós-operatória de QT (n = 129)		
FOLFOX	55	42,7
FOLFIRI	36	27,9
5-FU + LV	17	13,1
Outros	7	5,4
Ignorado	14	10,9
Anticorpo monoclonal pós-operatório (n = 129)		
Sim	42	32,5
Bevacizumab	37	
Cetuximab	5	
Não	87	67,5

Tabela 10 - Recidivas após ressecção hepática em 201 casos de metástases de câncer colorretal.

Variável	n	%
Recidivas pós Ressecção Hepática (n = 201)		
Sim	123	61,2
Não	75	37,3
Ignorado	7	3,5
Local da Primeira Recidiva (n = 123)		
Hepática + Extra-hepática	48	39,0
Hepática exclusiva	36	29,2
Extra-hepática	32	26,1
Ignorado	7	5,7
Sítio Extra-hepático de Recidiva (n = 80)		
Pulmões	35	43,8
Linfonodos	22	27,5
Peritônio	7	8,7
Outros	16	20,0

4.5 RESULTADOS DE SOBREVIDA GLOBAL

Com um tempo de seguimento mediano de 27 meses, a sobrevida global estimada foi de 91% em um ano, 71,5% em três anos e 65,1% em cinco anos. A mediana de sobrevida global foi de 76 meses (Figura 1).

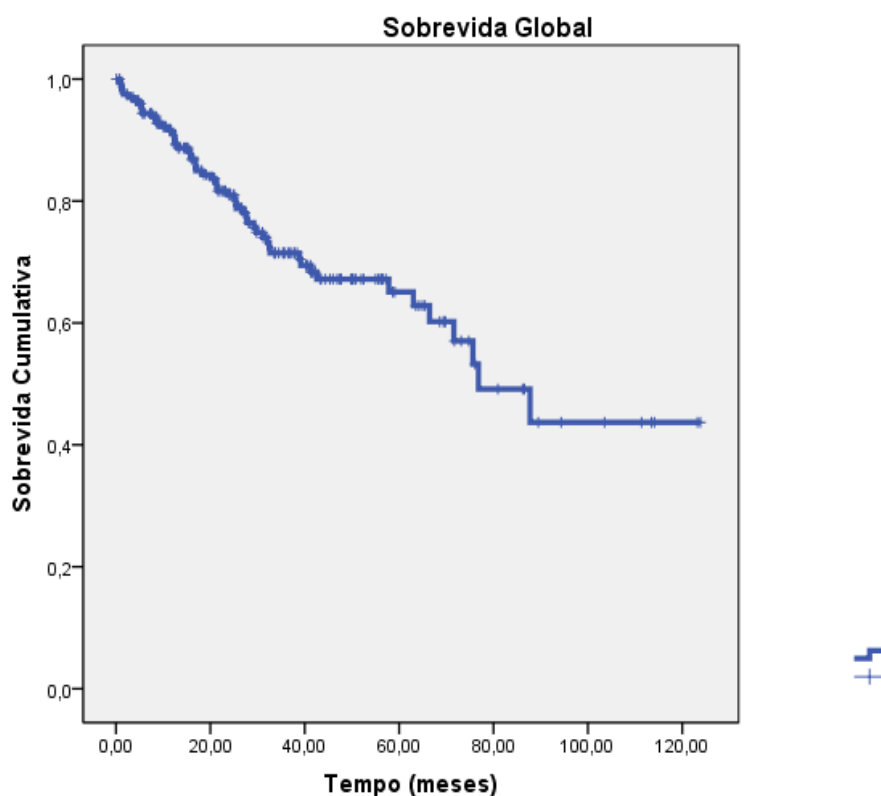


Figura 1 - Gráfico de sobrevida global em pacientes submetidos a tratamento cirúrgico de metástases hepáticas de câncer colorretal.

Em análise univariada, a presença de doença extra-hepática, de nódulos bilaterais no fígado, o número de nódulos acima de três, o tamanho do maior nódulo maior que quatro centímetros e a ocorrência de complicações maiores (graus 3 e 4) na Classificação de Clavien foram fatores preditores de menor Sobrevida Global. Embora sem significância estatística, a realização de quimioterapia adjuvante à ressecção hepática, a dosagem do CEA abaixo de 100ng/ml e a ressecção completa das metástases estiveram associados a melhores resultados de Sobrevida (Tabela 11).

Tabela 11 – Análise univariada de fatores prognósticos de sobrevida global (SG) em 201 casos de metástases hepáticas de câncer colorretal.

Variável	n	SG 5 anos (%)	p
Sexo			
Masculino	107	58,1%	0,218
Feminino	94	72,4%	
Idade			
Até 65 anos	153	64,5%	0,945
> 65 anos	48	66,5%	
ASA			
ASA 1 / 2	167	65,6%	0,684
ASA 3 / 4	34	62,4%	
Localização do primário			
Cólon	151	67,8%	0,421
Reto	50	58,4%	
Estadio T do primário			
T1-T2	27	73,4%	0,374
T3-T4	152	62,3%	
Estadio N do primário			
N0	67	71,4%	0,259
N+	108	61,6%	
Recidiva Hepática			
Sincrônica	92	70,3%	0,254
Metacrônica	109	61,4%	
Local da recidiva			
Hepática	169	70,0%	<0,001
Hepática + extra-hepática	32	36,8%	
Doença Bilateral			
Sim	74	49,9%	<0,001
Não	127	73,4%	
Quimioterapia adjuvante à hepatectomia			
Sim	129	66,6%	0,099
Não	63	57,3%	
Número de nódulos			
1-2 nódulos	129	71,0%	0,002
≥ 3	71	54,9%	
CEA (ng/ml) (n = 175)			
≤ 100	142	67,0%	0,111
> 100	33	44,0%	
Tamanho do maior nódulo (cm)			
≤ 4,0	117	70,5%	0,024
> 4,0	79	57,1%	
Número de segmentos ressecados			
< 3	101	61,8%	0,932
≥ 3	100	68,4%	
Intervalo Livre de Doença (meses)			
≤ 12	115	70,4%	0,217
> 12	86	58,3%	

Cont/ Tabela 11

Variável	n	SG 5 anos (%)	p
Margem de ressecção			
R0	182	67,9%	0,065
R1	16	38,9%	
Tamanho da margem de ressecção (n = 132)			
1 mm	19	89,1%	0,177
2-9 mm	64	70,2%	
≥ 10 mm	49	80,6%	
Complicações pós-operatórias (n = 196)			
Sem complicações / Graus 1 e 2	152	68,6%	0,004
Complicações graus 3 e 4	44	59,8%	
Transfusão sanguínea			
Sim	60	66,0%	0,192
Não	140	62,5%	
Tratamento das metástases hepáticas (n = 200)			
Cirurgia primária	112	64,4%	0,558
QT neoadjuvante	63	73,7%	
QT de conversão	25	55,3%	

Na análise múltipla pela Regressão de Cox, a recidiva extra-hepática concomitante às metástases hepáticas, a presença de doença bilateral e a ocorrência de complicações graus 3 e 4 na Classificação de Clavien persistiram como fatores prognósticos independentes de redução da Sobrevida Global (Tabela 12) (Figura 2).

Tabela 12 – Análise multivariada de fatores prognósticos de sobrevida global (SG) em 201 casos de metástases hepáticas de câncer colorretal.

Variável	HR	p	IC 95%
Local da recidiva			
Hepática	1,0		
Hepática + extra-hepática	3,9	<0,001	2,073-7,497
Doença bilateral			
Não	1,0		
Sim	2,9	0,004	1,413-6,184
Complicações pós-operatórias			
Sem complicações / Graus 1 e 2	1,0		
Complicações graus 3 e 4	2,7	0,002	1,470-5,117

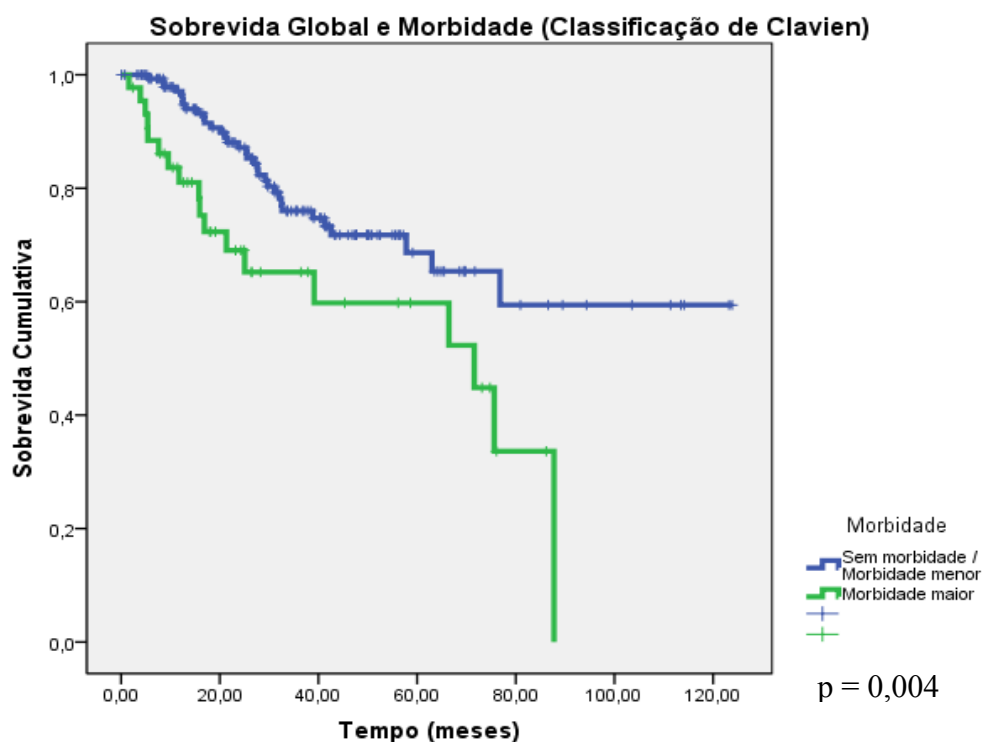


Figura 2 - Gráfico de sobrevida global em pacientes com morbidade menor (sem complicações / complicações graus 1 e 2) e com morbidade maior (complicações graus 3 e 4).

A mediana de sobrevida global em cinco anos para os pacientes com doença extra-hepática foi significativamente maior naqueles com metástases pulmonares (50 meses versus 24 meses para metástases linfonodais e 18 meses para implantes peritoneais – $p < 0,001$).

O tratamento inicialmente proposto após o diagnóstico das metástases hepáticas não influenciou de maneira significativa a sobrevida global, sendo que os pacientes que foram levados à cirurgia de princípio apresentaram expectativa de sobrevida em 5 anos de 64,4%, frente a 73,7% dos que receberam quimioterapia com intuito “neoadjuvante” e 55,3% dos em que o tratamento sistêmico visava a conversão de doença irresssecável (Figura 3).

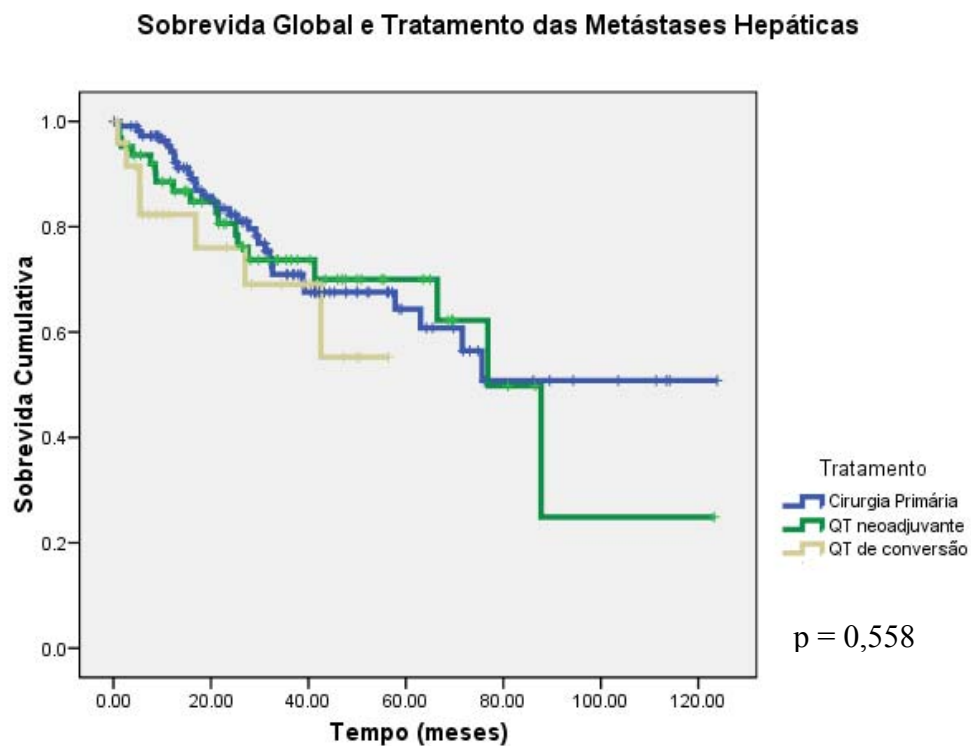


Figura 3 - Gráfico de sobrevida global segundo tratamento inicial após o diagnóstico de metástases hepáticas de câncer colorretal.

4.6 RESULTADOS DE SOBREVIDA LIVRE DE DOENÇA

A sobrevida livre de doença estimada em 5 anos foi de 39,4%, com mediana de 22 meses (Figura 4).

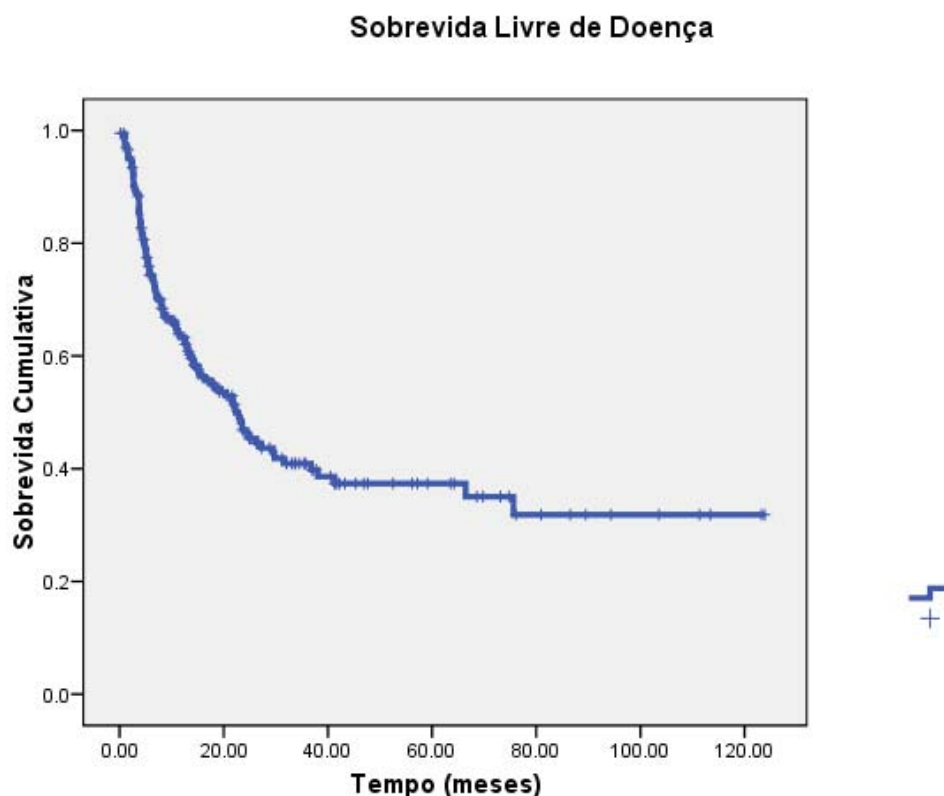


Figura 4 - Gráfico de sobrevida livre de doença em pacientes submetidos a tratamento cirúrgico de metástases hepáticas de câncer colorretal.

Os fatores relacionados a menor sobrevida livre de doença em análise univariada foram os estádios T3/T4 do tumor primário, a presença de doença extra-hepática concomitante às metástases no fígado, a existência de nódulos bilaterais, o número de metástases superior a três, a dosagem do CEA acima de 100 ng/ml ao diagnóstico das lesões hepáticas, a ressecção incompleta da doença metastática e a administração de quimioterapia neoadjuvante ou de conversão como opção de tratamento das metástases hepáticas (Tabela 13).

Sem atingir significância estatística, chamaram a atenção os resultados ruins de sobrevida livre de doença para pacientes com tumor primário do reto, com

metástases linfonodais no primário, com intervalo entre o tumor primário e a detecção das metástases hepáticas inferior a doze meses e para os com margem de ressecção livre, porém exígua (até 1 mm) (Tabela 13).

Tabela 13 - Análise univariada de fatores prognósticos de sobrevida livre de doença (SLD) em 201 casos de metástases hepáticas de câncer colorretal.

Variável	n	SLD 5 anos (%)	P
Sexo			
Masculino	107	36,6%	0,707
Feminino	94	37,7%	
Idade			
Até 65 anos	153	36,2%	0,490
> 65 anos	48	41,3%	
ASA			
ASA 1 / 2	167	37,2%	0,903
ASA 3 / 4	34	37,4%	
Localização do primário			
Cólon	151	44,3%	0,070
Reto	50	17,9%	
Estadio T do primário			
T1-T2	27	56,6%	0,029
T3-T4	152	34,0%	
Estadio N do primário			
N0	67	52,3%	0,070
N+	108	28,5%	
Recidiva hepática			
Sincrônica	92	30,7%	0,291
Metacrônica	109	42,8%	
Local da recidiva			
Hepática	169	42,5%	< 0,001
Hepática + extra-hepática	32	12,0%	
Doença bilateral			
Sim	74	15,9%	< 0,001
Não	127	48,9%	
Quimioterapia adjuvante à hepatectomia			
Sim	129	36,7%	0,149
Não	63	35,8%	
Número de nódulos			
1-2 nódulos	129	47,4%	< 0,001
3 ou mais nódulos	71	17,8%	
CEA (ng/ml) (n = 175)			
≤ 100	142	40,4%	0,008
> 100	33	23,7%	
Tamanho do maior nódulo (cm)			
≤ 4,0	117	38,8%	0,095
> 4,0	79	35,1%	
Número de segmentos ressecados			
< 3	101	38,9%	0,464
≥ 3	100	35,7%	

Cont/ Tabela 13

Variável	n	SLD 5 anos (%)	P
Intervalo Livre de Doença			
≤ 12 meses	115	32,3%	0,193
> 12 meses	86	44,9%	
Margem de ressecção			
R0	182	39,8%	< 0,001
R1	16	9,4%	
Tamanho da margem de ressecção (n = 132)			
1 mm	20	18,2%	0,094
2-9 mm	64	42,9%	
≥ 10 mm	49	47,3%	
Complicações pós-operatórias (n = 196)			
Sem complicações / Graus 1 e 2	152	36,3%	0,211
Complicações graus 3 e 4	44	44,7%	
Transfusão sanguínea			
Sim	60	39,6%	0,104
Não	140	28,4%	
Tratamento das metástases hepáticas (n = 200)			
Cirurgia Primária	112	48,0%	< 0,001
QT neoadjuvante	63	29,0%	
QT de conversão	25	10,4%	

Em análise múltipla, testando-se todas as variáveis com $p < 0,2$ na análise univariada, configuraram-se como fatores prognósticos independentes de recidiva após hepatectomia a ressecção R1, a presença de doença extra-hepática, o número de nódulos acima de três, a administração de quimioterapia neoadjuvante ou de conversão como tratamento inicial das metástases hepáticas, o comprometimento linfonodal e o sítio do tumor primário em reto. Chama a atenção o resultado discrepante de sobrevidas global e livre de doença segundo o tratamento inicialmente instituído após o diagnóstico das metástases hepáticas (Tabela 14) (Figura 5) (Figura 6).

Tabela 14 – Análise multivariada de fatores prognósticos de sobrevida livre de doença em 201 casos de metástases hepáticas de câncer colorretal.

Variável	HR	p	IC 95%
Margem da ressecção			
R0	1,0		
R1	4,6	<0,001	2,35 – 9,24
Local da recidiva			
Hepática	1,0		
Hepática + extra-hepática	3,6	<0,001	2,15 – 6,05
Número de nódulos			
1-2 nódulos	1,0		
≥ 3 nódulos	2,3	< 0,001	1,47 – 3,88
Tratamento da metástase hepática			
Cirurgia primária	1,0		
QT neoadjuvante	1,2		
QT de conversão	2,2	0,020	1,13 – 4,29
Estadio N do primário			
N0	1,0		
N+	2,1	0,002	1,32 – 3,45
Sítio do primário			
Cólon	1,0		
Reto	1,7	0,022	1,08 – 2,67

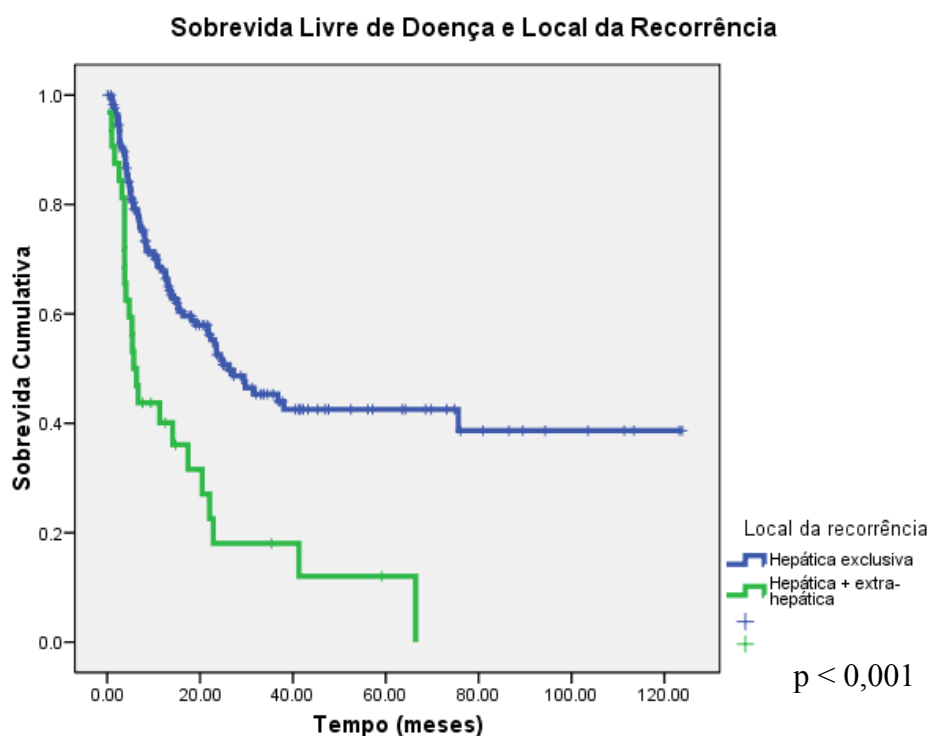


Figura 5 - Gráfico de sobrevida livre de doença segundo a presença ou não de doença extra-hepática.

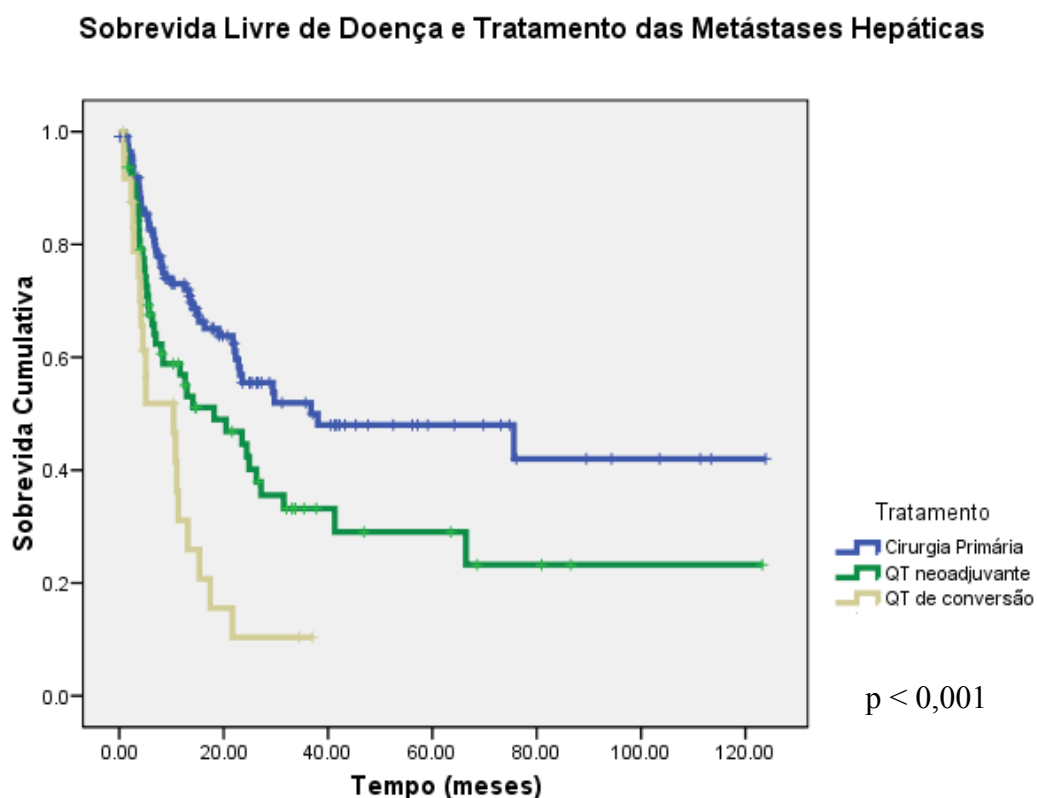


Figura 6 - Gráfico de sobrevida livre de doença segundo tratamento inicial após o diagnóstico de metástases hepáticas de câncer colorretal.

A comparação dos grupos de pacientes tratados com cirurgia primária, quimioterapia neoadjuvante e quimioterapia de conversão revelou que os mesmos diferiam significativamente quanto à proporção de casos com recidivas sincrônicas, com número de nódulos maior que três, com diâmetro do maior nódulo superior a quatro centímetros, com doença bilateral e com dosagem de CEA acima de 100 ng/ml, características mais comuns nestes dois últimos grupos (Tabela 15).

Tabela 15 - Caracterização de 200 casos de metástases hepáticas de câncer colorretal de acordo com o tratamento inicialmente instituído.

Variável	Cirurgia Primária n (%)	QT neoadjuvante n (%)	QT conversão n (%)	p
Idade				0,314
≤ 65 anos	81 (73,3%)	52 (82,5%)	19 (76,0%)	
> 65 anos	31 (27,7%)	11 (17,5%)	06 (24,0%)	
ASA				0,801
ASA 1 / 2	93 (83,0%)	51 (81,0%)	22 (88,0%)	
ASA 3 / 4	19 (17,0%)	12 (19,0%)	03 (12,0%)	
Recidiva hepática				< 0,001
Sincrônica	26 (23,2%)	50 (79,4%)	15 (60,0%)	
Metacrônica	86 (76,8%)	13 (20,6%)	10 (40,0%)	
Localização do primário				0,920
Cólon	84 (75,0%)	48 (76,2%)	18 (72,0%)	
Reto	28 (25,0%)	15 (23,8%)	07 (28,0%)	
Estadio N do primário (n = 174)				0,399
N0	38 (39,2%)	24 (42,1%)	05 (25,0%)	
N+	59 (60,8%)	33 (57,9%)	15 (75,0%)	
Número de nódulos				< 0,001
1-2	88 (78,6%)	34 (54,0%)	07 (28,0%)	
≥ 3	24 (21,4%)	29 (46,0%)	18 (72,0%)	
Doença Bilateral				< 0,001
Sim	27 (24,1%)	26 (41,3%)	20 (80,0%)	
Não	85 (75,9%)	35 (58,7%)	05 (20,0%)	
Diâmetro do maior nódulo (cm) (n = 196)				< 0,001
< 4	75 (67,6%)	37 (61,7%)	05 (20,0%)	
≥ 4	36 (32,4%)	23 (38,3%)	20 (80,0%)	
Local da Recidiva (n = 184)				0,269
Hepática	98 (87,5%)	49 (77,8%)	21 (84,0%)	
Hepática + extra-hepática	14 (12,5%)	14 (22,2%)	04 (16,0%)	
CEA (ng/ml) (n = 174)				0,001
≤ 100	88 (88,9%)	43 (79,6%)	11 (52,4%)	
> 100	11 (11,1%)	11 (20,4%)	10 (47,6%)	
Margens de ressecção (n = 197)				0,449
R0	104 (93,7%)	56 (90,3%)	21 (87,5%)	
R1	07 (6,3%)	06 (9,7%)	03 (12,5%)	
Complicações pós-operatórias				0,176
Sem complicações / Graus 1 e 2	87 (77,7%)	49 (77,8%)	15 (60,0%)	
Complicações Graus 3 e 4	25 (22,3%)	14 (22,2%)	10 (40,0%)	

4.7 FATORES PROGNÓSTICOS DE MORBIDADE E MORTALIDADE PÓS-OPERATÓRIAS

A análise de fatores prognósticos de complicações pós-operatórias nos 209 procedimentos cirúrgicos foi feita categorizando-se a variável de duas formas. Na primeira, que traduzia a simples ocorrência ou não das complicações, a análise univariada identificou as classes 3 e 4 de risco cirúrgico da Associação Americana de Anestesiologia (ASA), a realização de ressecção simultânea do tumor primário e das metástases hepáticas, o diâmetro do maior nódulo acima de 4 cm, o número de segmentos ressecados acima de 3, a realização de hemotransfusões, a exposição à quimioterapia até seis meses da hepatectomia, o número de ciclos de quimioterapia administrados acima de 8, o esquema terapêutico contendo oxaliplatina e o emprego de terapia alvo molecular neoadjuvante como preditores de complicação (Tabela 16).

Tabela 16 - Análise univariada dos fatores prognósticos de complicações pós-operatórias em 209 procedimentos cirúrgicos por metástases hepáticas de câncer colorretal.

Variável	Ocorrência de Complicações			Classificação de Clavien		
	Sim	Não	p	Grupo 1	Grupo 2	p
Sexo						
Masculino	65	48	0,166	84	29	0,776
Feminino	46	50		73	23	
Idade						
≤ 65 anos	81	79	0,193	122	38	0,495
> 65 anos	30	19		35	14	
ASA						
1 / 2	84	90	0,002	137	37	0,007
3 / 4	27	8		20	15	
IMC						
≤ 25	34	41	0,092	57	18	0,826
> 25	77	57		100	34	

Cont/ Tabela 16

Variável	Ocorrência de Complicações			Classificação de Clavien		
	Sim	Não	p	Grupo 1	Grupo 2	p
Ressecção Simultânea						
Sim	8	1	0,038*	5	4	0,231*
Não	103	97		152	48	
Doença Bilateral						
Não	47	35	0,327	61	21	0,845
Sim	64	63		96	31	
Nº Nódulos (n = 208)						
1-2	72	64	0,866	99	37	0,313
≥ 3	39	33		57	15	
Maior nódulo (cm) (n = 204)						
< 4	53	66	0,003	100	19	< 0,001
≥ 4	56	29		53	32	
Pringle (n = 207)						
Sim	29	21	0,385	38	12	0,904
Não	80	77		118	39	
Nº segmentos						
< 3	46	63	0,001	87	22	0,101
≥ 3	65	35		70	30	
Transusão (n = 207)						
Sim	64	79	0,001	116	27	0,002
Não	45	19		39	25	
Exposição à QT pré-operatória						
Sim	71	49	0,042	88	32	0,521
Não	40	49		69	20	
Número de Ciclos de QT pré-operatória						
Sem Quimioterapia	40	49	0,047*	69	20	0,662*
≤ 8 ciclos	37	32		52	16	
> 8 ciclos	34	17		36	15	
Esquema de QT pré-operatória						
Sem Quimioterapia	40	49	0,020*	69	20	0,347*
5-FU + LV	8	10		16	2	
Oxaliplatina	50	24		53	21	
Irinotecano	13	15		19	9	
Anticorpo Monoclonal pré-operatório						
Sem Quimioterapia	40	49	0,014*	69	20	0,312*
QT sem Anticorpo	37	35		56	16	
QT com Anticorpo	34	14		32	16	

Grupo 1: Sem complicações / Complicações menores (Graus 1 e 2)

Grupo 2: Complicações maiores / Óbitos (Graus 3, 4 e 5)

* Teste exato de Fisher

Em análise multivariada, apresentaram significância estatística independente a ressecção simultânea do primário e das metástases, as classes ASA 3 e 4, a realização de hepatectomias maiores, a realização de transfusões sanguíneas e o índice de massa corporal (IMC) acima de 25. (Tabela 17).

Tabela 17 - Análise multivariada de fatores prognósticos para ocorrência de complicações pós-operatórias em pacientes com metástases hepáticas de tumores colorretais.

Variável	OR	p	IC 95%
Ressecção Simultânea			
Não	1,0		1,30 – 109,61
Sim	11,9	0,028	
ASA			
ASA 1 / 2	1,0		
ASA 3 / 4	5,0	< 0,001	2,04 – 12,65
Número de segmentos ressecados			
< 3	1,0		
≥ 3	3,1	0,001	1,64 – 6,03
Transfusão sanguínea			
Não	1,0		
Sim	2,4	0,012	1,22 – 5,00
IMC			
≤ 25	1,0		1,00 – 3,68
> 25	1,9	0,048	

A outra forma de categorizar esta variável foi pela Classificação de Clavien para as complicações pós-operatórias, sendo constituído como grupo 1 os casos sem complicações ou que as apresentaram em graus 1 e 2 e o grupo 2 os casos com complicações graus 3, 4 e 5. Nesta categorização, apenas as classes de ASA 3 e 4, o tamanho do maior nódulo acima de 4 centímetros e a realização de hemotransfusões foram fatores preditores da ocorrência de complicações maiores/óbitos tanto na análise uni quanto multivariada (Tabelas 16 e 18).

Tabela 18 - Análise multivariada de fatores prognósticos de complicações pós-operatórias categorizadas pela Classificação de Clavien em pacientes com metástases hepáticas de tumores colorretais.

Variável	OR	p	IC 95%
ASA			
ASA 1 / 2	1,0		
ASA 3 / 4	3,04	0,007	1,34 – 6,88
Tamanho do maior nódulo			
< 4	1		
≥ 4	3,02	0,002	1,51 – 6,03
Transfusão sanguínea			
Não	1		
Sim	2,46	0,011	1,22 – 4,94

Em relação à insuficiência hepática pós operatória, a extensão da ressecção hepática, a ocorrência de hemotransfusões, a exposição à quimioterapia no pré-operatório e o número de ciclos de quimioterapia administrados acima de 8 foram fatores preditores de sua ocorrência em análise univariada (Tabela 19).

Na análise múltipla, estabeleceu-se como fatores independentes as hepatectomias maiores, a transfusão sanguínea e o número de ciclos de Quimioterapia pré-operatória, com aumento do risco já para pacientes que receberam até 8 ciclos e principalmente para os que receberam ainda mais tratamento sistêmico. (Tabela 20).

Tabela 19 - Análise univariada de fatores prognósticos para insuficiência hepática pós-operatória em 209 procedimentos cirúrgicos por metástases hepáticas de câncer colorretal.

Variável	Insuficiência Hepática		p
	Sim	Não	
Idade (anos)			
≤ 65	15	145	0,559
> 65	6	43	
ASA			
ASA 1 / 2	18	156	1,00*
ASA 3 / 4	3	32	
IMC			
≤ 25	5	70	0,224
> 25	16	118	
Ressecção Simultânea			
Sim	1	8	1,00*
Não	20	180	
Pringle			
Sim	4	46	0,789*
Não	17	140	
Nº Segmentos ressecados			
≤ 3	1	108	< 0,001*
> 3	20	80	
Transfusão sanguínea			
Sim	18	46	< 0,001*
Não	3	140	
Exposição à QT pré-operatória			
Sim	17	103	0,034*
Não	4	85	
Número de Ciclos de QT pré-operatória			
Sem QT	5	84	0,035*
Até 8 ciclos	6	63	
> 8 ciclos	10	41	
Esquemas de QT pré-operatória			
Sem Quimioterapia	5	84	0,165*
5 – FU + LV	1	17	
Oxaliplatina	11	63	
Irinotecano	4	24	
Anticorpo Monoclonal pré-operatório			
Sem Quimioterapia	5	84	0,056*
QT sem Anticorpo	7	65	
QT com Anticorpo	9	39	

* Teste de Fisher

Tabela 20 - Análise multivariada de fatores prognósticos para insuficiência hepática pós-operatória em 209 hepatectomias por metástases de câncer colorretal.

Variável	OR	p	IC 95%
Número de segmentos ressecados			
< 3	1,0		1,3 – 129,2
≥ 3	15,8	0,010	
Transfusão sanguínea			
Não	1,0		
Sim	15,5	< 0,001	3,9 – 61,1
Número de ciclos de QT pré-operatória			
Sem Quimioterapia	1,0		
≤ 8 ciclos	2,6		
> 8 ciclos	4,7	0,021	1,2 – 17,6

5 DISCUSSÃO

A ressecção cirúrgica constitui o único tratamento com potencial curativo para metástases hepáticas de câncer colorretal. Deste modo, o desafio que se impõe na prática diária é oferecer a estes pacientes a oportunidade de serem submetidos ao tratamento cirúrgico adequado, nas melhores condições clínicas possíveis.

A coorte de pacientes analisada no presente estudo constitui uma amostra populacional de um hospital terciário especializado em oncologia, o que pode lhe conferir alguns vieses. Um deles é provavelmente o mais significativo é a crescente ampliação das indicações cirúrgicas nos últimos anos, frente à expertise técnica desenvolvida e ao racional de tratamento multimodal em curso na instituição. Este dado explica alguns achados descritos na caracterização da amostra, tais como o alto percentual de pacientes com doença sincrônica e que mesmo assim foram levados à ressecção cirúrgica das metástases hepáticas no transcurso da doença (45,8% da casuística) e os altos percentuais de pacientes com doença extra-hepática também submetidos a ressecções das metástases hepáticas (15,9%) e de pacientes submetidos a mais que uma ressecção hepática (16,5%).

5.1 ANÁLISE DE SOBREVIDA GLOBAL E FATORES PROGNÓSTICOS

Nesta amostra de pacientes, a sobrevida global estimada em cinco anos foi de 65,1%, número superior aos encontrados nas principais séries até o momento (FONG et al. 1999; FERNANDEZ et al. 2004; SCOGGINS et al. 2009). Tal fato pode ser explicado pelo relativamente curto tempo de seguimento mediano (27 meses) e pela seleção extremamente criteriosa de pacientes levados à ressecção cirúrgica, principalmente nos primeiros anos da casuística. Mesmo assim, ainda se configura como resultado expressivo, uma vez que outras séries com tempos de seguimento semelhantes ou ainda menores demonstraram sobrevida global inferior (CHOTI et al. 2002; STEWART et al. 2004).

Os fatores prognósticos significativamente correlacionados com a sobrevida global incluíram características que podem ser atribuídas ao padrão de disseminação, à carga de doença metastática presente no momento da cirurgia e à evolução pós-operatória.

Assim, pacientes com doença extra-hepática representam um extrato de casos em que a disseminação das células tumorais seguiu vias diferentes da ascensão pela corrente sanguínea através do sistema porta e consequentemente apresentam um pior prognóstico. Alguns destes casos, tais como os de pacientes com metástases linfonodais retroperitoniais e carcinomatose, por exemplo, podem inclusive ter o tratamento cirúrgico das metástases hepáticas questionado, frente aos resultados de sobrevida comparáveis aos dados de literatura para pacientes mantidos em tratamento sistêmico exclusivo. Estes resultados estão em desacordo com os de

alguns grupos, que têm defendido uma abordagem mais agressiva da doença extra-hepática nestas situações clínicas, divulgando impressionantes resultados de sobrevida em cinco anos da ordem de 41,5% para pacientes com carcinomatose restrita e nódulos hepáticos submetidos à ressecção de ambos, associado ao tratamento sistêmico (ELIAS et al. 2006). Estes resultados, no entanto, não se reproduziram em outras séries (CARPIZO et al. 2009) e o tópico permanece controverso. Apesar do pequeno número de casos, os resultados aqui apresentados desencorajam esta abordagem fora de protocolos clínicos.

Do mesmo modo, a presença de nódulos em ambos os lobos hepáticos, o número de nódulos maior que três e o diâmetro do maior nódulo acima de quatro centímetros são características que distinguiram o grupo de pacientes com maior quantidade de doença metastática e este parece ser o conceito realmente implicado no pior resultado de sobrevida observado. Dados semelhantes foram descritos em outras séries (FONG et al. 1999; MALIK et al. 2007; REES et al. 2008). Há provavelmente uma correlação destes dados com a presença de doença extra-hepática, uma vez que na análise multivariada apenas a bilateralidade se manteve como fator prognóstico, talvez por ter influência sobre outras características relacionadas a piores resultados, tais como a margem de ressecção e a presença de complicações pós-operatórias clinicamente significativas.

A ocorrência de complicações pós-operatórias graus 3 e 4 da classificação de Clavien se mostrou como fator prognóstico isolado para sobrevida global nesta série de pacientes. Tal fato foi observado por dois autores previamente, um deles utilizando sistematização semelhante (LAURENT et al. 2003; SCHIESSER et al. 2008). Ambos demonstraram também um impacto negativo das complicações pós-

operatórias na sobrevida livre de doença, justificando assim o resultado de sobrevida global. O mesmo não pode ser dito sobre esta coorte, uma vez que não houve correlação entre a morbidade pós-operatória e a sobrevida livre de doença. Assim, tal achado pode estar relacionado ao comprometimento de outros órgãos e sistemas decorrentes das complicações ocorridas após a ressecção das metástases hepáticas e que, em última análise, implicaram em redução da expectativa de vida desta população.

Ainda assim, tal resultado traz à tona uma constatação muito pertinente, qual seria a de que todos os esforços devem ser engendrados para se reduzir a ocorrência de complicações clinicamente significativas após a cirurgia para metástases hepáticas de câncer colorretal, uma vez que tal fato pode comprometer o objetivo de aumento de sobrevida global que a opção pelo tratamento cirúrgico representa.

Outros fatores que estiveram relacionados a melhores taxas de sobrevida global em cinco anos, mas sem atingir significância estatística, foram a realização de quimioterapia após a ressecção das metástases hepáticas, a dosagem do CEA no momento do diagnóstico da recidiva abaixo de 100ng/ml e a cirurgia com margens microscópicas negativas. Com uma casuística maior e talvez também com o aumento do tempo de seguimento tais características possam se configurar como fatores prognósticos independentes.

5.2 ANÁLISE DE SOBREVIDA LIVRE DE DOENÇA E FATORES PROGNÓSTICOS

A sobrevida livre de doença estimada para esta casuística em cinco anos foi de 39,4%, dado também superior ao encontrado em algumas grandes séries da literatura (MEMON e BECKINGHAM 2001; CHOTI et al. 2002). Novamente, um tempo de seguimento maior provavelmente trará este valor para patamares inferiores, uma vez que a taxa de recidiva da coorte é de 61,3% até o momento.

A análise de fatores prognósticos para sobrevida livre de doença revelou que um maior número de características estiveram significativamente correlacionadas a este desfecho, quando comparados com os dados de sobrevida global. Tal achado corrobora a idéia de ser o evento de recidiva um fato complexo e de natureza multifatorial. Sem dúvidas, o grande desafio a ser vencido no tratamento de metástases hepáticas de câncer colorctal, além, é claro, do de se atingir a ressecabiliade, é como impedir a recidiva da doença após uma ressecção aparentemente completa.

Nesta série, os fatores com maior capacidade preditiva de recidiva após a ressecção hepática das metástases coloretais foram a margem microscópica de ressecção comprometida (R1) e a presença de doença extra-hepática. A inclusão da margem de ressecção nesta análise pode ser considerada controversa, uma vez que, na prática, pacientes com margem de ressecção comprometida não apresentariam intervalo livre de doença (FONG et al. 1999). No entanto, dados de séries com controle rigoroso das margens de ressecção demonstram que, embora tais pacientes apresentem menores taxas de sobrevida livre de doença, as recidivas não são mais

freqüentes na margem de ressecção (provável local de doença residual), mas sim em outras partes do próprio fígado ou em outros órgãos (PAWLIK et al. 2005; ARE et al. 2007).

Com relação à presença de doença extra-hepática no momento do diagnóstico, é compreensível que o padrão de disseminação que este fato representa contribua fortemente para o aparecimento de novos focos da doença após a cirurgia.

O número de nódulos hepáticos acima de três também foi um fator prognóstico adverso independente para sobrevida livre de doença, com aumento do risco de recidiva de 2,3 vezes. Como já discutido, esta é uma mensuração indireta da carga de doença metastática e traduz o peso que tal fator tem no desfecho do tratamento.

Alguns dados relacionados ao tumor primário se mantiveram como fatores independentes de prognóstico para recidiva, entre eles o comprometimento linfonodal e o sítio primário em reto. Tais características são, na verdade, fatores prognósticos clássicos de sobrevida em câncer colorretal e é interessante que ainda exerçam este papel também na doença metastática. O acometimento linfonodal traduz, na prática, outra via de disseminação da neoplasia, enquanto que o sítio primário em reto esta associado a padrão de disseminação sistêmica distinto, aumentando as chances de ocorrência de outros sítios de metástases além do fígado (ZAKARIA et al. 2007; REES et al. 2008).

5.3 IMPACTO DA QUIMIOTERAPIA PRÉ-OPERATÓRIA NA SOBREVIDA

É importante destacar os resultados de sobrevidas global e livre de doença desta amostra de pacientes quando analisado o tratamento inicial instituído para as metástases hepáticas. Embora tenha se tornado cada vez mais comum no decorrer do período analisado, a quimioterapia “neoadjuvante” foi empregada principalmente para pacientes com fatores prognósticos adversos, tais como recidiva sincrônica, mais que três nódulos hepáticos, metástases bilaterais, diâmetro do maior nódulo maior que 4 centímetros e dosagem do CEA ao diagnóstico acima de 100ng/ml. Ainda assim, em valores absolutos estes pacientes apresentaram uma expectativa de sobrevida em cinco anos (73,7%) superior ao calculado para os pacientes submetidos à cirurgia primária (64,4%), dado este sem significância estatística. Embora o tempo de seguimento mediano destes grupos seja diferente (26 versus 29 meses, respectivamente), o resultado permite a especulação de que a administração de quimioterapia por um período antes da ressecção das metástases hepáticas em pacientes com piores fatores prognósticos, juntamente com a manutenção do tratamento sistêmico após a cirurgia, deu a este grupo de pacientes uma expectativa de sobrevida semelhante à daqueles sem tais fatores prognósticos adversos.

No que diz respeito à sobrevida livre de doença, no entanto, a opção de tratamento inicial, após o diagnóstico das metástases hepáticas, por quimioterapia pré-operatória ao invés da cirurgia primária se configurou como fator prognóstico independente de pior desfecho, dado discordante dos apresentados pela literatura até o momento (NORDLINGER et al. 2008). Este resultado é, com certeza, fruto do viés

provocado pela seleção de pacientes para cada modalidade terapêutica, direcionando para o tratamento sistêmico os que apresentavam justamente o maior risco de recidiva após a cirurgia.

5.4 ANÁLISE DE MORBIDADE E MORTALIDADE PÓS-RESSECÇÃO HEPÁTICA

A mortalidade em noventa dias apresentada nesta série correspondeu a 5 casos em 209 procedimentos realizados, ou seja, 2,3%. Esta taxa se encontra dentro dos patamares publicados pelos principais centros de cirurgia hepatobiliar do mundo na última década (SIMMONDS et al. 2006; SCOGGINS et al. 2009; KISHI et al. 2010). É importante ressaltar ainda que este dado é maior que o que seria encontrado se o conceito de mortalidade mais empregado na literatura tivesse sido obedecido (óbito nos trinta primeiros dias de pós-operatório ou na internação), quando a taxa seria de 1,4%, uma vez que dois pacientes faleceram fora desta definição. Nos dois casos a morte foi determinada por insuficiência hepática progressiva, em período de observação domiciliar, no sexagésimo terceiro e octogésimo oitavo dias após a cirurgia. Estes achados corroboram a idéia de que a mortalidade em noventa dias ou durante a internação deveria ser o parâmetro considerado para avaliar os resultados de tratamento nas séries de pacientes submetidos à ressecção cirúrgica de metástases hepáticas de tumores coloretais.

A taxa de complicação pós-operatória apresentada nesta coorte foi de 53,1%, superior aos números publicados na maioria dos trabalhos sobre este tema (SIMMONDS et al. 2006; SCOGGINS et al. 2009). Tal fato provavelmente se

justifica por ser esta uma série uni-institucional, com coleta de dados feita de forma padronizada pelo mesmo pesquisador e com definição prévia dos eventos considerados como complicações. Outra razão que pode ser apontada é o fato de ser este um Hospital de ensino, atribuindo parte destas complicações ao processo de aprendizado cirúrgico dos residentes.

Frente ao grande número de eventos apontados como complicações, a utilização da Classificação de Clavien permitiu apreender que a maioria deles teve pouca repercussão clínica (graus 1 e 2). A constatação de tais eventos, no entanto, não é dispensável, dada a importância que a morbidade assumiu na determinação de fatores prognósticos de sobrevida discutida anteriormente.

Embora mais freqüentes, as complicações clínicas tiveram menor peso na ocorrência de óbitos pós-operatórios que as cirúrgicas, respondendo por dois dos cinco casos observados. A triagem de antecedentes pessoais patológicos na avaliação pré-anestésica e seu tratamento provavelmente explicam tal achado e comprova a necessidade do rigor nesta conduta.

A análise das complicações cirúrgicas apresentadas revela estarem as mesmas relacionadas ao perfil de pacientes comumente levados à ressecção cirúrgica de metástases coloretais e à complexidade dos procedimentos realizados (47,8% de hepatectomias maiores).

O alto índice de complicações de ferida operatória pode ser correlacionado com o fato de serem quase sempre pacientes com incisões abdominais prévias e em sua maior parte acima do peso ideal, reconhecidos fatores de risco para tal ocorrência (TOGO et al. 2008). Os dados relacionados às coleções intra-abdominais e fístulas biliares também chamam a atenção pelos percentuais relativamente altos (15,7% e

14,4% respectivamente), mas tais achados foram responsáveis por apenas um dos óbitos da série. Maiores que as taxas de ocorrência destas complicações reportadas na literatura (MEMON e BECKINGHAM 2001; SIMMONDS et al. 2006), estes números provavelmente espelham os critérios adotados para a caracterização dos achados, levando em conta inclusive coleções e fístulas sem repercussão clínica.

É interessante observar que a drenagem da cavidade abdominal pós-operatória detectou a maior parte das fístulas biliares ocorridas e a manutenção do dreno foi o tratamento suficiente em 63,3% dos casos, dado corroborado por série recentemente publicada (KYODEN et al. 2010). A definição de fístula biliar empregada nesta série é altamente sensível, mas pode encerrar alguma variação inter-observadores. Não há também como prever quantos destes casos evoluíram com coleções biliares intracavitárias sintomáticas se o dreno abdominal não tivesse sido posicionado.

Por outro lado, 90,9% das coleções intra-abdominais ocorreram em pacientes com dreno, à margem dos locais drenados. Alguns grupos de cirurgia hepatobiliar têm proscrito a colocação rotineira de drenos após hepatectomias, reservando a re-drenagem percutânea aos casos de coleções sintomáticas (PETROWSKY et al. 2004; ALDAMEH et al. 2005). Outros autores defendem a drenagem por um curto período de tempo (24 a 48 horas), apenas para a monitorização de sangramentos pós-operatórios (HAYASHI et al. 2010). Nesta série, no entanto, a re-drenagem guiada por imagem só foi possível em 27% das coleções, incluindo dois casos de drenagem trans-pleural que demandaram toracotomia e decorticação pulmonar posteriormente. A localização sub-diafrágica destes achados justifica esta realidade. A maior parte dos pacientes com coleções sintomáticas necessitou drenagem cirúrgica das

mesmas, procedimento tecnicamente trabalhoso e responsável por considerável acréscimo no tempo de internação. Se considerarmos que a drenagem possa ter evitado parte destas coleções, uma vez que, na presença de fístula biliar, a manutenção do dreno foi resolutive na maior parte dos casos, talvez aí se encontre uma justificativa para seu emprego, principalmente nas ressecções maiores e localizadas no lobo hepático direito.

5.5 FATORES PROGNÓSTICOS DE MORBIMORTALIDADE

Como mencionado anteriormente, há grande controvérsia a respeito dos fatores prognósticos de complicações pós-operatórias em pacientes submetidos a tratamento cirúrgico de metástases hepáticas de câncer colorretal. Nesta série, esta variável foi categorizada de duas formas: pela ocorrência ou não de complicações e agrupando-se os extratos da Classificação de Cavien. A primeira categorização é a mais comumente encontrada na literatura e não leva em consideração a gravidade ou a repercussão clínica da complicação. A segunda visa dar à variável a dimensão de significância clínica e impacto na evolução dos pacientes, sendo os mesmos agrupados em Grupo 1, que incluiu os que não apresentaram complicações ou que as tiveram sem demandar procedimentos invasivos para o tratamento e Grupo 2, formado pelos pacientes com complicações cujo tratamento necessitou abordagens invasivas ou se traduziram em risco iminente de óbito ou no desfecho fatal propriamente dito.

Constatou-se que quando se leva em consideração apenas a ocorrência ou não de complicações, um grande número de variáveis se apresenta como fatores

prognósticos estatisticamente significativos, incluindo-se aí dados referentes aos pacientes, ao procedimento cirúrgico e ao tratamento instituído antes da cirurgia. Já na análise pela Classificação de Clavien, tais fatores se reduziram a três, sugerindo ser a mesma mais seletiva, depurando dos dados fornecidos as características realmente associadas a complicações com repercussão clínica importante.

Os fatores prognósticos mais fortemente correlacionados à ocorrência de complicações foram a ressecção sincrônica do tumor primário com as metástases hepáticas e a classificação de risco anestésico-cirúrgico. Esta última, juntamente com o índice de massa corporal, foram os dados relativos aos pacientes que se apresentaram de modo significativo na análise multivariada desta categorização da variável.

A classificação de risco anestésico-cirúrgico se mostrou como forte preditor de complicações pós-operatórias, discriminando tanto a sua ocorrência como seu impacto na evolução clínica. Os pacientes classificados como ASA 3 e 4 apresentaram risco de complicações cinco vezes maior que os pacientes ASA 1 e 2 . Na análise pela Classificação de Clavien, o aumento do risco de apresentar complicações clinicamente significativas foi de três vezes. Estes dados devem ser levados em consideração no planejamento do tratamento a ser instituído nos casos com comorbidades relevantes, tais como a abordagem estagiada entre o tumor primário e as metástases hepáticas nos casos de doença sincrônica e a administração do tratamento sistêmico após a ressecção hepática como forma de evitar a perda de performance para a cirurgia (LORENZO et al. 2005; ALOIA et al. 2009).

O índice de massa corporal tem sido identificado como marcador de ocorrência de complicações pós-operatórias em diversas cirurgias de grande porte.

Em pacientes com metástases hepáticas de câncer colorretal, um dado interessante que tem sido destacado é que a associação do sobrepeso/obesidade com outros fatores de risco para complicações, tais como o tratamento sistêmico pré-operatório e as ressecções maiores potencializa o efeito deletério de todos eles. Os dados mais recentes indicam haver um acréscimo na ocorrência de complicações de ferida operatória, cardiovasculares e pulmonares e de sangramento intra-operatório em pacientes com IMC acima de 25 Kg/m² (BALZAN et al. 2010; VIGANÒ et al. 2011). Nesta série, a interação entre esta variável e a classificação de risco anestésico-cirúrgico e a necessidade de hemotransfusões provavelmente justifica não ter a mesma atingido significância estatística na categorização das complicações pós-operatórias pela Classificação de Clavien.

Os dados a respeito da indicação de se proceder à ressecção colorretal no mesmo momento da hepatectomia são conflitantes na literatura. Alguns autores apontam para um aumento na morbidade, especialmente para ressecções hepáticas maiores (SCHEELE et al. 1993; BISMUTH et al. 1998; LAMBERT et al. 2000; REDDY et al. 2007). Nesta coorte o número de ressecções sincrônicas correspondeu a apenas 4,3% dos procedimentos analisados, mas oito dos nove casos apresentaram complicações pós-operatórias, a maioria enquadrada no grupo de significância clínica menor. Os trabalhos mais recentes na literatura apontam para um perfil de morbidade e mortalidade pós-operatórios semelhantes entre pacientes submetidos a ressecção simultânea e estagiada, considerando o procedimento conjunto seguro (MARTIN et al. 2009). Recente meta-análise identificou inclusive significativa redução no tempo de internação hospitalar e na taxa de complicações gerais no grupo de ressecção simultânea (CHEN et al. 2010). Há que se ponderar então sobre a

melhor seqüência de tratamento em cada caso, levando-se em conta os outros fatores preditores de complicações pós-operatórias, tais como a classificação do risco cirúrgico e a complexidade de cada procedimento (PATHAK et al. 2010).

Com relação ao procedimento cirúrgico, o diâmetro do maior nódulo acima de quatro centímetros, a ressecção de mais que três segmentos hepáticos e a necessidade de hemotransfusões foram fatores preditores de ocorrência de complicações pós-operatórias. Destes, os de papel mais definido na literatura são a extensão da hepatectomia (STEWART et al. 2004) e a transfusão sanguínea (KOOBY et al. 2003b). Apesar disto, apenas a necessidade de transfusão e o diâmetro do maior nódulo se configuraram como fatores prognósticos de complicações mais graves (graus 3, 4 e 5 da Classificação de Clavien).

Estes três fatores apresentam estreita correlação, uma vez que pacientes com lesões maiores tendem a ser submetidos a ressecções alargadas e a apresentar maior perda sanguínea e consequentemente a necessidade de mais hemotransfusões. Em análise semelhante à desta coorte, KOOBY et al. (2003b) identificou taxa de complicações pós-operatórias da ordem de 46% no grupo de pacientes submetidos a ressecção cirúrgica de metástases coloretais e que tinham demandado transfusões sanguíneas. Além disso, a necessidade de transfusões configurou fator prognóstico independente tanto para a ocorrência de complicações quanto para a mortalidade pós-operatória.

Os motivos encontrados para explicar este impacto da transfusão sanguínea na morbidade pós-hepatectomias são escassos e estão correlacionados a intercorrências determinadas pelo sangramento de grande monta durante o ato cirúrgico, tais com a instabilidade hemodinâmica e seus efeitos sobre os diversos

sistemas e a um possível efeito imunossupressor, predispondo a ocorrência de infecção e sepse no pós-operatório (DE BOER et al. 2007).

A exposição à quimioterapia no pré-operatório, a duração deste tratamento acima de oito ciclos e esquemas contendo Oxaliplatina e anticorpos monoclonais estiveram associados a maiores taxas de morbidade, mas apenas em análise univariada da ocorrência ou não de complicações, sem levar em conta sua repercussão clínica. Tais fatores não se mostraram significativos em análise multivariada, provavelmente por se correlacionarem com outros de maior impacto nesta determinação, tais como a extensão do procedimento e a ressecção simultânea. Tal conexão deve ter sido fruto do viés representado pela indicação de tratamento “neoadjuvante” aos pacientes com piores fatores prognósticos de sobrevida, o que incluía aqueles com doença sincrônica, maior número e maiores nódulos, os quais demandaram ressecções mais extensas.

Por outro lado, o papel do tratamento pré-hepatectomia na determinação da morbimortalidade deste procedimento tem sido recentemente questionado (SAHAJPAL et al. 2007; SCOGGINS et al. 2009; ALOIA e FAHY 2010). Embora vários autores tenham relatado um aumento nas taxas de complicações pós-operatórias (KAROUI et al. 2006; KISHI et al. 2010), os dados são contraditórios, não se conseguindo reprodução similar de resultados nas diversas séries. Apenas um estudo foi capaz de identificar um aumento no risco de óbito pós-operatório com o emprego de determinado agente quimioterápico no cenário neoadjuvante (VAUTHEY et al. 2006). Além disso, a maior evidência para o suposto aumento da morbidade provocado pelo tratamento sistêmico pré-operatório advém de estudo não

desenhado para este fim e que apontou taxa de morbidade de apenas 25% naqueles pacientes expostos à quimioterapia (NORDLINGER et al. 2008).

No presente estudo, quando a análise foi feita pela categorização da classificação de Clavien, os dados referentes ao tratamento quimioterápico “neoadjuvante” não atingiram significância estatística na predição de complicações maiores, tanto na análise uni quanto na multivariada. Este achado corrobora os dados da única série na literatura a considerar tal classificação na análise do impacto da quimioterapia pré-operatória na morbimortalidade de ressecção de metástases hepáticas de câncer colorretal, onde o tratamento sistêmico também não apresentou influência na ocorrência de complicações clinicamente significativas após a cirurgia (SCOGGINS et al. 2009).

5.6 INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA PÓS-OPERATÓRIA E FATORES PROGNÓSTICOS

Uma análise pormenorizada da ocorrência de insuficiência hepática pós-operatória e de seus fatores prognósticos determinantes foi feita nesta coorte. Sua incidência (10%) está em estrita correlação com os dados apresentados nas séries mais recentes (KISHI et al. 2010), apesar de a definição aqui empregada ter sido mais ampla, uma vez que ambos os critérios mais aceitos podiam ser contemplados de forma independente (BALZAN et al. 2005; MULLEN et al. 2007). Além disso, a falência hepática pós-operatória foi responsável por 40% dos óbitos observados (dois dos cinco casos), ocasionando tal desfecho em intervalo relativamente longo de tempo em relação à data da cirurgia. Embora este percentual seja semelhante aos

dados apresentados pela literatura (VAN DEN BROEK et al. 2008), o fato de estes pacientes virem a falecer mais tardiamente só agora tem sido reconhecido, o que leva a crer que em alguns estudos tanto a taxa de mortalidade quanto o impacto da insuficiência hepática nos óbitos pós-operatórios podem estar subestimados.

A análise univariada apontou que a extensão da ressecção, a necessidade de transfusões sanguíneas e os dados referentes ao tratamento sistêmico pré-operatório foram capazes de prever a ocorrência da insuficiência hepática. Na análise multivariada, no entanto, além da extensão da cirurgia e da necessidade de hemotransfusões, apenas o número de ciclos de quimioterapia permaneceu como fator prognóstico independente.

Mais de um estudo identificou a correlação entre o volume de parênquima residual e a ocorrência da insuficiência hepática após a cirurgia e medidas específicas para se evitar tal complicação têm sido empregadas, tais como a embolização de veia porta e a cirurgia em dois tempos (VAUTHEY et al. 1993; DEMATTEO et al. 2000; MELENDEZ et al. 2001; STEWART et al. 2004). Há uma discussão na literatura sobre a efetividade da ligadura cirúrgica do ramo portal direito no momento do primeiro procedimento nos casos de cirurgia estagiada, quando comparada à embolização percutânea na produção da hipertrofia do fígado remanescente futuro. Aparentemente o resultado é semelhante, sendo obrigatório o procedimento percutâneo quando a embolização do ramo da veia porta esquerda para o segmento IV for indicada (CAPUSSOTI et al. 2008). No entanto, no que pese o caráter retrospectivo e sem os dados de percentual de hipertrofia atingidos, na presente série, dois dos oito pacientes que foram submetidos à ressecção em dois tempos apresentaram insuficiência hepática pós-operatória, ambos no grupo de ligadura

cirúrgica da veia porta direita, ao passo que nenhum dos casos submetidos à embolização desenvolveram tal complicação.

Assim como no caso da ocorrência de complicações pós-operatórias, a relação entre transfusão sanguínea e insuficiência hepática já fora detectada em outras séries, mas o mecanismo que explica esta influência é apenas parcialmente compreendido (JARNAGIN et al. 2002; IAMAMURA et al. 2003). Novamente a possibilidade de ocorrência de episódios de instabilidade hemodinâmica durante o procedimento, mesmo que contidos e corrigidos, pode ocasionar lesão do parênquima hepático pelo mecanismo de isquemia e re-perfusão e provocar a disfunção orgânica no pós-operatório. Assim, a insuficiência hepática seria explicada pela perda sanguínea excessiva, cuja tradução se faz na taxa de hemotransfusões, e por isso, este seria o parâmetro detectado. A utilização da manobra de Pringle durante a cirurgia poderia inclusive agravar este processo (VAN DEN BROEK et al. 2008). Na série em questão, no entanto, apesar de uma taxa de transfusões durante a internação relativamente alta, apenas 20% dos pacientes necessitaram de reposição de hemocomponentes no intra-operatório. Dos treze pacientes que apresentaram instabilidade hemodinâmica como complicação da ressecção hepática, em somente dois ela ocorreu durante a cirurgia. Além disso, a realização da manobra de Pringle não foi fator prognóstico para este evento. Deste modo, é pouco provável que este seja o mecanismo responsável pela relação entre transfusão sanguínea e insuficiência hepática nesta coorte.

Outros autores apontaram a ressucitação volêmica após a ressecção hepática como causa de translocação bacteriana e inflamação sistêmica, que gerariam a necessidade de maior função de síntese hepática e consequentemente poderiam

influenciar na ocorrência da insuficiência. Além disso, a perda sanguínea resulta em coagulopatia, esta sim uma exigência comprovada à função hepática. E finalmente, a teoria de imunossupressão relativa provocada pela hemotransfusão explicaria a ocorrência de infecções sistêmicas clinicamente significativas, novamente demandando do fígado maior capacidade de síntese (VAN DEN BROEK et al. 2008).

O impacto da quimioterapia pré-operatória na ocorrência de insuficiência hepática após a cirurgia tem sido objeto de várias publicações nos últimos anos e está intimamente relacionada ao estudo de sua influência na ocorrência de complicações pós-operatórias como um todo. Como discutido previamente, esta correlação ainda carece de mais investigação, com estudos prospectivos desenhados para este objetivo. No entanto, pelos dados apresentados até o momento, é possível que boa parte do efeito deletério provocado pelo tratamento sistêmico pré-resssecção se faça por um incremento na ocorrência da disfunção hepática, com graus variados de repercussão clínica.

Nesta coorte, os dados referentes ao tratamento sistêmico antes da cirurgia foram fatores preditivos de insuficiência hepática pós-operatória em análise univariada, incluindo a exposição à quimioterapia, o número de ciclos administrados, o esquema baseado em oxaliplatina e o emprego de anticorpos monoclonais. Esta análise foi feita levando-se em consideração o fato de o paciente ter sido exposto ao tratamento sistêmico nos seis meses que precederam a hepatectomia e não somente para os casos em que a quimioterapia tenha sido prescrita com intuito “neoadjuvante” ou de conversão, definição nem sempre clara em outras séries.

Vários estudos tentaram correlacionar drogas, duração do tratamento e comorbidades com a ocorrência de insuficiência hepática, mas, até o momento, não se pode precisar esta interligação. Na série publicada por VAUTHEY et al. (2006), a utilização do irinotecano no esquema de tratamento pré-ressecção foi implicada no aumento da incidência de disfunção hepática neste cenário, inclusive resultando em maior mortalidade. Estes dados não foram repetidos por outros autores. Posteriormente, o mesmo grupo publicou artigo com pacientes tratados com esquema baseado em oxaliplatina, demonstrando também maior incidência de insuficiência hepática pós-operatória no grupo que havia recebido mais que nove ciclos de quimioterapia (KISHI et al., 2010). Além disso, há relatos de insuficiência hepática em pacientes tratados com esquemas baseados em fluoropirimidinas .

Assim, ao que parece, entre o esquema e a duração do tratamento, prevalece o segundo como fator real de risco de ocorrência de insuficiência hepática pós-operatória e este foi o dado também encontrado neste estudo. Em análise multivariada, de todas aquelas características relacionadas ao tratamento pré-operatório, apenas o número de ciclos se manteve como fator prognóstico independente, com aumento de risco de 2,6 vezes para os pacientes que receberam até oito ciclos e de 4,7 vezes para aqueles tratados por um período mais longo. O mecanismo envolvido nesta fisiopatologia, principalmente sem correlacioná-la com um agente específico, parece ser multifatorial e deverá ser objeto de investigação futura.

Tal como em outras séries, comorbidades tais como o sobrepeso e a obesidade não foram fatores prognósticos de tal complicação neste grupo de pacientes (KISHI et al. 2010).

6 CONCLUSÕES

- A presente série caracteriza a ressecção de metástases hepáticas de câncer coloretal em nosso meio, demonstrando ser este um procedimento seguro, associado a morbidade significativa, mas com baixas taxas de mortalidade. Além disso, as taxas de sobrevida demonstradas acompanham os melhores resultados publicados na literatura internacional.
- A sobrevida global em cinco anos foi de 65,1% e foi significativamente influenciada pela presença de doença extra-hepática no momento do diagnóstico das metástases, nódulos em ambos os lobos hepáticos e pela ocorrência de complicações pós-operatórias maiores (graus 3 e 4 da Classificação de Clavien).
- A sobrevida livre de doença foi de 39,4% e apresentou como fatores prognósticos o comprometimento microscópico da margem de ressecção hepática, a presença de doença extra-hepática no momento do diagnóstico das metástases, o número de nódulos acima de três, a opção por quimioterapia ao invés de cirurgia como tratamento inicial das metástases hepáticas, o acometimento linfonodal e o sítio do tumor primário em reto.
- Nesta casuística, embora a quimioterapia “neoadjuvante” não tenha sido fator prognóstico de sobrevida global, postulamos que sua realização conferiu a um grupo de pacientes com piores fatores prognósticos uma expectativa de sobrevida semelhante à daqueles sem tais fatores.

- Os fatores prognósticos para ocorrência de complicações pós-operatórias foram a ressecção simultânea do tumor primário e das metástases hepáticas, as classes 3 e 4 de risco anestésico-cirúrgico da classificação da Sociedade Americana de Anestesiologia, o número de segmentos ressecados acima de três, a necessidade de transfusão sanguínea e o índice de massa corporal acima de 25 Kg/m².
- Na análise do impacto clínico das complicações apresentadas, utilizando-se a Classificação de Clavien, apenas a classificação de risco anestésico e a necessidade de hemotransfusões se mantiveram como fatores prognósticos, associados ao tamanho do maior nódulo acima de quatro centímetros.
- Nesta coorte, não se identificou correlação entre a exposição à quimioterapia no período antecedente à cirurgia e a ocorrência de complicações pós-operatórias clinicamente significativas.
- A taxa de insuficiência hepática pós-operatória foi semelhante à observada na literatura. Os fatores preditores de sua ocorrência foram a extensão da ressecção hepática, a necessidade de hemotransfusões e o número de ciclos de quimioterapia a que o paciente fora exposto no período até seis meses antes do procedimento cirúrgico.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abdala EK, Vauthey JN, Ellis LM, et al. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. **Ann Surg** 2004; 239:818-27.

Adam R. Chemotherapy and surgery: new perspectives on the treatment of unresectable liver metastases. **Ann Oncol** 2003; 14:ii13-6.

Adam R, Delvart V, Pascal G, *et al.* Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. **Ann Surg** 2004a; 240:644–657.

Adam R, Pascal G, Castaing D, et al. Tumor progression while on chemotherapy: a contraindication to liver resection for multiple colorectal metastases? **Ann Surg** 2004b; 240:1052-64.

Adson MA, Van Heerden JA, Adson MH, et al. Resection of hepatic metastases from colorectal cancer. **Arch Surg** 1984; 119:647-51.

Aldameh A, McCall JL, Koea JB. Is routine placement of surgical drains necessary after elective hepatectomy? Results from a single institution. **J Gastrointest Surg** 2005; 9:667-71.

Aloia TA, Fahy BN, Fisher CP, et al. Predicting poor outcome following hepatectomy: analysis of 2313 hepatectomies in the NSQIP database. **HPB** 2009;11:510-5.

Aloia TA, Fahy BN. Chemotherapy-associated hepatotoxicity: how concerned should we be?. **Expert Rev Anticancer Ther** 2010; 10:521-7.

Antoniou A, Lovegrove RE, Tilney HS, et al. Meta-analysis of clinical outcome after first and second liver resection for colorectal metastases. **Surgery** 2007; 141:9-18.

Are C, Gonen M, Zazzali K, et al. The impact of margins on outcome after hepatic resection for colorectal metastasis. **Ann Surg** 2007; 246:295-300.

Arru M, Aldrighetti L, Castoldi R, et al. Analysis of prognostic factors influencing long-term survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer. **World J Surg** 2008; 32:93-103.

Azoulay D, Castaing D, Smail A, et al. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after percutaneous portal vein embolization. **Ann Surg** 2000; 231:480-6.

Balzan S, Belghiti J, Farges O, et al. The “50-50 criteria” on postoperative day 5: an accurate predictor of liver failure and death after hepatectomy. **Ann Surg** 2005; 242:824-8.

Balzan S, Nagarajan G, Farges O, et al. Safety of liver resections in obese and overweight patients. **World J Surg** 2010; 34:2960-8.

Bernoist S, Brouquet A, Penna C, et al. Complete response of colorectal liver metastases after chemotherapy: does it mean cure? **J Clin Oncol** 2006; 24:3939-45.

Bismuth H, Adam R, Levi F, et al. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy. **Ann Surg** 1996; 224:509-20; discussion 520-2.

Bismuth H, Castaing D, Traynor O. Surgery for synchronous hepatic metastases of colorectal cancer. **Scand J Gastroenterol Suppl** 1998; 149:144-9.

Capussoti L, Muratore A, Baracchi F, et al. Portal vein ligation as na efficient method of increasing the future liver remnant volume in surgical treatment of colorectal metastases. **Arch Surg** 2008; 143:978-82.

Carpizo DR, Are C, Jarnagin W, et al. Liver resection for metastatic colorectal cancer in patients with concurrent extrahepatic disease: results in 127 patients treated at a single center. **Ann Surg Oncol** 2009; 16:2138-46.

Chen J, Li Q, Wang C, et al. Simultaneous vs. staged resection for synchronous colorectal liver metastases: a metaanalysis. **Int J Colorectal Dis** 2011; 26:191-9.

Choti MA, Sitzmann JV, Tiburi MF, et al. Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. **Ann Surg** 2002; 235:759-66.

Chun YS, Vauthey JN. Extending the frontiers of resectability in advanced colorectal cancer. **Eur J Surg Oncol** 2007; 33:s52-8.

Clavien PA, Sanabria J, Strasberg S. Proposed classification of complication of surgery with examples of utility in cholecystectomy. **Surgery** 1992; 111:518-26.

Clavien PA, Petrowsky MD, DeOliveira ML et al. Strategies for safer liver surgery and partial liver transplantation. **N Engl J Med** 2007; 356:1545-59.

Coppa GF, Eng K, Ranson JH, et al. Hepatic resection for metastatic colon and rectal cancer. An evaluation of preoperative and postoperative factors. **Ann Surg** 1985; 202:203-8.

de Boer MT, Molenaar IQ, Porte RJ. Impact of blood loss on outcome after liver resection. **Dig Surg** 2007;2 4:259-64.

de Gramont A, Figer A, Seymour M, Homerin M, Hmissi A, Cassidy J et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. **J Clin Oncol** 2000; 18:2938-47.

DeMatteo RP, Palese C, Jarnagin WR, et al. Anatomical segmental hepatic resection is superior to wedge resection as an oncological operation for colorectal liver metastases. **J Gastrointest Surg** 2000; 4:178-84.

Diaz Rubio E, Tabernero J, Van Cutsem E, et al. Cetuximab in combination with oxaliplatin/5-fluorouracil (5-FU)/folinic acid (FA) (FOLFOX-4) in the first-line treatment of patients with epidermal growth factor receptor (EGFR)-expressing metastatic colorectal cancer: an international phase II study. ASCO Annual Meeting Proceedings. **J Clin Oncol** 2005; 23(Suppl): 254s(Abstract 3535).

Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of Surgical Complications – A new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. **Ann Surg** 2004; 240:205-13.

Docì R, Gennari L, Bignami P, et al. One hundred patients with hepatic metastases from colorectal cancer treated by resection: analysis of prognostic determinants. **Br J Surg** 1991; 78:797-801.

Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. **Lancet** 2000; 355:1041-7.

Ekberg H, Traberg KG, Andersson R, et al. Determinants of survival in liver resection for colorectal secondaries. **Br J Surg** 1986; 73:727-31.

Elias D, Benizri E, Pocard M, et al. Treatment of synchronous peritoneal carcinomatosis and liver metastases from colorectal cancer. **Eur J Surg Oncol** 2006; 32:632-6.

Fernandez FG, Drebin JA, Linehan DC, Dehdashti F, Siegel BA, Strasberg SM. Five-year survival after resection of hepatic metastases from colorectal cancer in patients screened by positron emission tomography with F-18 fluorodeoxyglucose (FDG-PET). **Ann Surg** 2004; 240:438-47.

Fernandez FG, Ritter J, Goodwin JW, Linehan DC, Hawkins WG, Strasberg SM. Effect of steatohepatitis associated with irinotecan or oxaliplatin pretreatment on resectability of hepatic colorectal metastases. **J Am Coll Surg** 2005; 200:845-53.

Fong Y, Fortner J, Sun RL, et al. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. **Ann Surg** 1999; 230:309-21.

Foster JH. Survival after liver resection for secondary tumors. **Am J Surg** 1978; 135:389-94.

Gordon TA, Bowman HM, Bass EB, et al. Complex gastrointestinal surgery: impact of provider experience on clinical and economic outcomes. **J Am Col Surg** 1999; 189:46-56.

Gregoire E, Hoti E, Gorden DL, et al. Utility or futility of prognostic scoring systems for colorectal liver metastases in an era of advanced multimodal therapy. **EJSO** 2010; 36:568-74.

Hayashi M, Hirokawa F, Miyamoto Y, et al. Optimal timing for removal of abdominal drainage after liver resection for hepatocellular carcinoma. **Int Surg** 2010; 95:160-5.

Hirai T, Yamashita Y, Mukaida H, et al. Poor prognosis in esophageal cancer patients with postoperative complications. **Surg Today** 1998; 28:576-9.

Hoff PM, Eng C, Adinin RB, et al. Preliminary results from a phase II study of FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for metastatic colorectal cancer (mCRC). **ASCO Ann Meeting Proceed** 2006; 24(18S):165s Abstract # 3579.

Howard TJ, Krug JE, Yu J, et al. A margin-negative R0 resection accomplished with minimal postoperative complications is the surgeon's contributions to long-term survival in pancreatic cancer. **J Gastrointest Surg** 2006; 10:1338-46.

Hughes KS, Rosenstein RB, Songhorabodi S, et al. Resection of the liver for colorectal carcinoma metastases. A multi-institutional study of long-term survivors. **Dis Colon Rectum** 1988; 31:1-4.

Iamamura H, Seyama Y, Kokudo N, et al. One thousand fifty-six hepatectomies without mortality in 8 years. **Arch Surg** 2003; 138:1198-206.

Merkel S, Bialecki D, Meyer T, Müller V, Papadopoulos T, Hohenberger W. Comparison of clinical risk scores predicting prognosis after resection of colorectal liver metastases. **J Surg Oncol** 2009; 100:349-57.

Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. **Estimativa/2010 incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA; 2009.

Iwatsuki S, Dvorchik I, Madariaga JR, et al. Hepatic resection for metastatic colorectal adenocarcinoma: a proposal of a prognostic scoring system. **J Am Coll Surg** 1999; 189:291-9.

Jaeck D, Oussoultzoglou E, Rosso E, et al. A two stage hepatectomy procedure combined with portal vein embolization to achieve curative resection for initially unresectable multiple and bilobar colorectal liver metastases. **Ann Surg** 2004; 240:1037-49.

Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2010. **CA Cancer J Clin** 2010; 60:277-300.

Jarnagin WR, Gonen M, Fong Y, et al. Improvement in perioperative outcome after hepatic resection: analysis of 1,803 consecutive cases over the past decade. **Ann Surg** 2002; 236:397-406.

Karoui M, Penna C, Amin-Hashem M, et al. Influence of preoperative chemotherapy on the risk of major hepatectomy for colorectal liver metastases. **Ann Surg** 2006; 243:1-7.

Kemeny N. Management of liver metastases from colorectal cancer. **Oncology** 2006; 20:1161-76.

Khatri VP. Metastatic colorectal carcinoma: pushing the surgical envelope of cure. **Ann Surg Oncol** 2005; 12:866-7.

Khatri VP, Chee KG, Petrelli NJ. Modern multimodality approach to hepatic colorectal metastases: solutions and controversies. **Surg Oncol** 2007; 16:71-83.

Kishi Y, Zorzi D, Contreras CM, et al. Extended preoperative chemotherapy does not improve pathologic response and increases postoperative liver insufficiency after hepatic resection for colorectal liver metastases. **Ann Surg Oncol** 2010; 17:2870-6.

Klinger M, Eipeldauer S, Hacker S, et al. Bevacizumab protects against sinusoidal obstruction syndrome and does not increase response rate in neoadjuvante XELOX/FOLFOX therapy of colorectal cancer liver metastases. **EJSO** 2009; 35:515-20.

Kooby DA, Fong Y, Suriawinata A et al. Impact of steatosis on perioperative outcomes following hepatic resection. **J Gastrointest Surg** 2003a;7:1034-1044.

Kooby DA, Stockman J, Ben-Porat L, et al. Influence of transfusion on perioperative and long term outcome in patients following hepatic resection for colorectal metastases. **Ann Surg** 2003b; 237:860-70.

Konopke R, Kersting S, Bunk A, et al. Colorectal liver metastases surgery: analysis of risk factors predicting postoperative complications in relation to the extent of resection. **Int J Colorectal Dis** 2009; 24:687-97.

Kyoden Y, Imamura H, Sano K, et al. Value of prophylatic abdominal drainage in 1269 consecutive cases of elective liver resection. **J Hepatobiliary Pancreat Sci** 2010; 17 :186-92.

Lambert LA, Colacchio TA, Barth RJ. Interval hepatic resection of colorectal metastases improves patient selection. **Arch Surg** 2000; 135:473-80.

Laurent C, Sa Cunha A, Couderc P, et al. Influence of postoperative morbidity on long-term survival following liver resection for colorectal metastases. **Br J Surg** 2003; 90:1131-6.

Levi F, Zidani R, Misset JL. Randomised multicentre trial of chronotherapy with oxaliplatin, fluorouracil, and folinic acid in metastatic colorectal cancer. International Organization for Cancer Chronotherapy. **Lancet** 1997; 350: 681-6.

Lorenzo CSF, Limm WML, Lurie F, et al. Factors affecting outcome in liver resection. **HPB** 2005; 7:226-30.

Mackay HJ, Billingsley K, Gallinger S, et al. A multicenter fase II study of “adjuvant” Irinotecan following resection of colorectal hepatic metastases. **Am J Clin Oncol** 2005; 28:547-54.

Makuuchi M, Thai BL, Takayasu K et al. Preoperative portal embolization to increase safety of major hepatectomy for hilar bile duct carcinoma: a preliminary report. **Surgery** 1990; 107:521-7.

Malik HZ, Prasad KR, Halazun KJ, et al. Preoperative prognostic score for predicting survival after hepatic resection for colorectal liver metastases. **Ann Surg** 2007; 246:806-14.

Memon MA, Beckingham IJ. Surgical resection of colorectal liver metastases. **Colorectal Dis** 2001; 3:361-73.

Martin RC 2nd, Augenstein V, Reuter NP, et al. Simultaneous versus staged resection for synchronous colorectal cancer liver metastases. **J Am Coll Surg** 2009; 208:842-52.

Melendez J, Ferri E, Zwillman M, et al. Extended hepatic resection: a 6-year retrospective study of risk factors for perioperative mortality. **J Am Coll Surg** 2001; 192:47-53.

Mitry E, Fields AL, Bleiberg H, et al. Adjuvant chemotherapy after potentially curative resection of metastases from colorectal cancer: a pooled analysis of two randomized trials. **J Clin Oncol** 2008; 26:4906-11.

Mullen JT, Ribeiro D, Reddy SK, et al. Hepatic insufficiency and mortality in 1,059 noncirrhotic patients undergoing major hepatectomy. **J Am Coll Surg** 2007; 204:854-62.

Nakano H, Oussoultzoglou E, Rosso E, et al. Sinusoidal injury increases morbidity after major hepatectomy in patients with colorectal liver metastases receiving preoperative chemotherapy. **Ann Surg** 2008; 247:118-24.

Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC, et al. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. Association Francaise de Chirurgie. **Cancer** 1996; 77:1254-62.

Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX 4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomized controlled trial. **Lancet** 2008; 371:1007-16.

Pathak S, Sarno G, Nunes QM, et al. Synchronous resection for colorectal liver metastases: the future. **EJSO** 2010; 36:1044-6.

Pawlik TM, Scoggins CR, Zorzi D, et al. Effect of surgical margins status on survival and site of recurrence after hepatic resection of colorectal metastases. **Ann Surg** 2005; 241:715-24.

Pawlik TM, Abdalla EK, Ellis LM, et al. Debulking dogma: surgery for four or more colorectal liver metastases is justified. **J Gastrointest Surg** 2006; 10:240-8.

Pawlik TM, Olin K, Gleisner AL et al. Preoperative chemotherapy for colorectal liver metastases: impact on hepatic histology and postoperative outcome. **J Gastrointest Surg** 2007; 11:860-8.

Pawlik TM, Schulick RD, Choti MA. Expanding criteria for respectability of colorectal liver metastases. **Oncologist** 2008; 13:51-64.

Petrowsky H, Demartines N, Rousson V, et al. Evidence-based value of prophylactic drainage in gastrointestinal surgery - a systematic review and meta-analyses. **Ann Surg** 2004; 240:1074-85.

Portier G, Valls C, Rafecas A, et al. Multicenter randomized trial of adjuvant fluorouracil and folinic acid compared with surgery alone after resection of colorectal liver metastases: FFCD ACHBTH AURC 9002 trial. **J Clin Oncol** 2006; 24:4976-82.

Reddy SK, Pawlik TM, Zorzi D, et al. Simultaneous resection of colorectal cancer and synchronous liver metastases: a multi-institutional analysis. **Ann Surg Oncol** 2007; 14:3481-91.

Rees M, Tekkis PP, Welsh FK, et al. Evaluation of long-term survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: a multifactorial model of 929 patients. **Ann Surg** 2008; 247:125-35.

Ryan P, Nanji S, Pollett A, et al. Chemotherapy-induced liver injury in metastatic colorectal cancer: semiquantitative histologic analysis of 334 resected liver specimens shows that vascular injury but not steatohepatitis is associated with preoperative chemotherapy. **Am J Surg Pathol** 2010; 34:784-91.

Sahajpal A, Volmer Jr.CM, Dixon E, et al. Chemotherapy for colorectal cancer prior to liver resection for colorectal cancer hepatic metastases does not adversely affect peri-operative outcomes. **J Surg Oncol** 2007; 95:22-7.

Saltz LB, Cox JV, Blanke C, et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. **N Engl J Med** 2000; 343:905-14.

Scheele J. Hepatectomy for liver metastases. **Br J Surg** 1993; 80:274-6.

Scheele J, Stang R, Altendorf-Hofmann A, et al. Resection of colorectal liver metastases. **World J Surg** 1995; 19:59-71.

Schiesser M, Chen JWC, Maddern GJ, et al. Perioperative morbidity affects long-term survival in patients following liver resection for colorectal metastases. **J Gastrointest Surg** 2008; 12:1054-60.

Schlag P, Hohenbergger P, Herfarth C, et al. Resection of liver metastases in colorectal cancer – competitive analysis of treatment results in synchronous versus metacronous metastases. **EJSO** 1990; 16:360-5.

Scoggins CR, Campbell ML, Landry CS, et al. Preoperative chemotherapy does not increase morbidity or mortality of hepatic resection for colorectal cancer metastases. **Ann Surg Oncol** 2009; 16:35-41.

Simmonds PC, Primrose JN, Colquitt JL, et al. Surgical resection of hepatic metastases from colorectal cancer : a systematic review of published studies. **Br J Cancer** 2006; 94:982-99.

Sobin LH, Wittekind CH. **TNM Classificação de tumores malignos**. Trad. A.L.A. Eisenberg. 6ª ed. Rio de Janeiro: INCA; 2002. Cólon e reto; p.77-81.

Steele G Jr, Ravikumar TS. Resection of hepatic metastases from colorectal cancer. Biologic perspective. **Ann Surg** 1989; 210:127-38.

Stewart GD, O'Suilleabháin CB, Madhavan KK, et al. The extent of resection influences outcome following hepatectomy for colorectal liver metastases. **EJSO** 2004; 30:370-6.

Strasberg S, Belghiti J, Clavien PA, et al. The Brisbane 2000 terminology of liver anatomy and resections – Terminology Committee of the International Hepato-pancreato-Biliary Association. **HPB** 2000; 3:333-9.

Takagawa R, Fujii S, Ohta M, et al. Preoperative serum carcinoembryonic antigen level as a predictive factor of recurrence after curative resection of colorectal cancer. **Ann Surg Oncol** 2008; 15:3433-9.

Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumours. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of United States, National Cancer Institute of Canada. **J Natl Cancer Inst** 2000; 92:205-16.

Togo S, Nagano Y, Masumoto C, et al. Outcome and risk factors for incisional hernia after partial hepatectomy. **J Gastrointest Surg** 2008; 12:1115-20.

Tournigand C, Andre T, Achille E, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. **J Clin Oncol** 2004; 22:229-37.

Van den Broek MAJ, Damink SWMO, Dejong CHC, et al. Liver Failure after partial hepatic resection: definition, pathophysiology, risk factors and treatment. **Liver Int** 2008; 28:767-80.

Vauthey JN, Baer HU, Guastella T, et al. Comparison of outcome between extended and nonextended liver resection for neoplasms. **Surgery** 1993; 114:968-75.

Vauthey JN, Pawlik TM, Ribero D, et al. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in ninety-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. **J Clin Oncol** 2006; 24:2065-72.

Viganò L, Ferrero A, Lo Tesoriere R, et al. Liver surgery for colorectal metastases: results after 10 years of follow-up. Long term survivors, late recurrences and prognostic role of morbidity. **Ann Surg Oncol** 2008; 15:2458-64.

Viganò L, Kluger MD, Laurent A, et al. Liver resection in obese patients: result of a case-control study. **HPB** 2011; 13:103-11.

Zakaria S, Donohue JH, Que FG, et al. Hepatic resection for colorectal metastases: value for risk scoring systems. **Ann Surg** 2007; 246:183-91.

Zorzi D, Laurent A, Pawlik TM, et al. Chemotherapy-associated hepatotoxicity and surgery for colorectal liver metastases. **Br J Surg** 2007; 94:274-86.

ANEXO

Anexo 1 - Ficha de Coleta de Dados

Ficha de Coleta de Dados

Ficha nº: _____

IDENTIFICAÇÃO:	RESUMO
1. Nome:	
2. RGH:	
3. Sexo: 1 – masculino / 2 – feminino	
4. Data Nascimento: dd/mm/aaaa	
5. Idade ao Diagnóstico da metástase hepática	
6. Anatomopatológico do primário:	
7. Anatomopatológico Fígado 1:	
8. Anatomopatológico Fígado 2:	
9. Anatomopatológico Fígado 3:	
DADOS ANTROPOMÉTRICOS:	
10. Peso (Kg):	
11. Altura (m):	
12. IMC (Kg/m ²):	
HISTÓRIA PESSOAL PATOLÓGICA (1-SIM/2-NÃO)	
13. Diabetes	
14. Obesidade	
15. Hipertensão	
16. Dislipidemias	
17. Etilismo	
18. Tabagismo	
19. Hepatite B	
20. Hepatite C	
21. Esteatose	
22. Outra:	
CARACTERIZAÇÃO DO TUMOR PRIMÁRIO	
23. Localização: 1 – cólon / 2 – reto	
24. CEA ao diagnóstico do primário	
25. Estadio T: x – 99 / 1 / 2 / 3 / 4	
26. Estadio N: x – 99 / 0 / 1 / 2	
27. Numero de linfonodos ressecados	
28. Numero de linfonodos acometidos	
29. Estadio M: x – 99 / 0 / 1	
30. Sítios de Metástases: 1 – fígado / 2 – pulmão / 3 – peritônio / 4 – fígado e pulmão / 5 - outro	
31. Grau Histológico: 1 – G1 / 2 – G2 / 3 – G3	
32. Estadio Clínico: 0/1/2A/2B/3A/3B/3C/4	
33. Neoadjuvância do Primário: 1 – Quimioterapia / 2 – Químio e radioterapia / 3 – Não	
34. Data de Início da Neoadjuvância (dd/mm/aaaa):	
35. Esquema de quimioterapia neoadjuvante do primário: 1 – 5FU + LV / 2 – FOLFOX / 3 – FOLFIRI / 4 – XELOX / 5 – Outro	

36. Dose total de Radioterapia (Gy)	
37. Data da Cirurgia do Primário (dd/mm/aaaa):	
38. Adjuvância ao Primário: 1 – Quimioterapia / 2 – Químio e radioterapia / 3 – Não	
39. Data de Início da Adjuvância (dd/mm/aaaa):	
40. Esquema de quimioterapia adjuvante do primário: 1 – 5FU + LV / 2 – FOLFOX / 3 – FOLFIRI / 4 – XELOX / 5 – OUTRO	
41. Numero de ciclos de quimioterapia adjuvante do primário:	
42. Data de término da Adjuvância do Primário (dd/mm/aaaa):	
CARACTERIZAÇÃO DA DOENÇA METASTÁTICA	
43. Detecção da doença metastática em relação ao tumor primário: 1 – Sincrônica / 2 – Metacrônica	
44. Data do diagnóstico da recidiva (dd/mm/aaaa):	
Exames e procedimentos realizados na recidiva: 1 – SIM (realizado): 1A – positivo ou elevado / 1B – negativo ou normal 2 – NÃO (não realizado)	
45. CEA	
46. Valor de CEA no diagnóstico da recidiva	
47. US	
48. TC	
49. RM	
50. PET	
51. Local da recidiva: 1 – hepática exclusiva / 2 – hepática + extra – hepática	
52. Sítio extra – hepático: 1 – pulmão / 2 – peritônio / 3 – linfonodo / 4 – local 5 – outro:	
53. Tratamento da recidiva extra-hepática: 1 – cirurgia / 2 – Quimioterapia / 3 – Radioterapia	
54. Número de nódulos hepáticos:	
55. Diâmetro do maior nódulo (cm):	
56. Distribuição dos nódulos: 1 – Bilaterais / 2 - Unilaterais	
57. Ressecabilidade das metástases ao Diagnóstico: 1 – ressecáveis / 2 - irressecáveis	
58. Motivo da Irressecabilidade: 1 – Volume de fígado remanescente 2 – Comprometimento do afluxo sanguíneo 3 – Comprometimento da drenagem venosa 4 – outro:	
TRATAMENTO DA DOENÇA METASTÁTICA	
59. Opção de tratamento após o diagnóstico: 1 – Cirurgia primária 2 – QT pré-operatória	
60. Finalidade QT pré-operatória: 1 – Neoadjuvante 2 – De conversão	
61. Primeiro esquema de QT pré-operatória (QT pré 1): 1 – 5FU + LV / 2 – FOLFOX / 3 – FOLFIRI / 4 – XELOX / 5 – OUTRO	
62. Numero de ciclos QT 1	
63. Segundo esquema de QT pré-operatória (QT pré 2): 1 – 5FU + LV / 2 – FOLFOX / 3 – FOLFIRI / 4 – XELOX / 5 – OUTRO	
64. Numero de ciclos QT 2	
65. Terceiro esquema de QT pré-operatória (QT pré 3): 1 – 5FU + LV / 2 – FOLFOX / 3 – FOLFIRI / 4 – XELOX / 5 – OUTRO	

66. Numero de ciclos QT 3	
67. Uso de Anticorpo pré-ressecção hepática: 1 – Não / 2 – Bevacizumabe / 3 - Cetuximabe	
68. Resposta pelo RECIST: 1 – Resposta Completa / 2 – Resposta Parcial 3 – Doença Estável / 4 – Progressão de Doença	
69. Data de término do último ciclo de QT pré-operatória: dd/mm/aaaa	
70. Quimioterapia adjuvante à ressecção hepática: 1 – sim / 2 – não	
71. Primeiro esquema de QT pós-operatória (QT pós 1): 1 – 5FU + LV / 2 – FOLFOX / 3 – FOLFIRI / 4 – XELOX / 5 – OUTRO	
72. Numero de ciclos QT pós 1:	
73. Segundo esquema de QT pós-operatória (QT pós 2): 1 – 5FU + LV / 2 – FOLFOX / 3 – FOLFIRI / 4 – XELOX / 5 – OUTRO	
74. Numero de ciclos QT pós 2:	
75. Uso de Anticorpo adjuvante à ressecção hepática: 1 – Não / 2 – Bevacizumabe / 3 - Cetuximabe	
CARACTERIZAÇÃO DA CIRURGIA HEPÁTICA	
76. Volumetria pré-operatória: 1 – sim / 2 - não	
77. Embolização portal pré-operatória: 1 – sim / 2 - não	
78. Volume fígado remanescente futuro pré-Embolização Portal(cm ³):	
79. Volume fígado remanescente futuro pós-Embolização Portal(cm ³):	
80. Data cirurgia meta hepática: dd/mm/aaaa	
81. Cirurgia atual é Re-hepatectomia? 1 – sim / 2 – não	
82. Hepatectomia em dois tempos: 1 – primeiro tempo / 2 – segundo tempo / 3 - não	
83. Hepatectomia por vídeo: 1 – sim / 2 – não	
84. Incisão: 1 – J / 2 – Lapa mediana / 3 – Mercedes	
85. Controle Vascular: 1 – Sim / 2 - Não	
86. Acesso Glissoniano: 1 – Sim / 2 - Não	
87. Hemipringle: 1 – Sim / 2 - Não	
88. Pringle: 1 – Sim / 2 - Não	
89. Tempo total de Pringle (min):	
90. Exclusão Vascular total: 1 – Sim / 2 - Não	
91. Dissecção estruturas hilares: 1 – Sim / 2 - Não	
92. Ressecção da Via biliar: 1 – Sim / 2 - Não	
93. Ressecção não regrada: 1 – Sim / 2 - Não	
94. Segmentectomia regrada: 1 – Sim / 2 - Não	
95. Segmento ressecado:	
96. Bi-segmentectomia: 1 – II e III / 2 – V e VIII / 3 – VI e VII / 4 – V e VI / 5 – VII e VIII / 6 – Outro / 7 - não	
97. Lobectomia : 1 – Esquerda / 2 – Direita / 3 – Não	
98. Trissegmentectomia: 1 – Esquerda / 2 – Direita / 3 – Não	
99. Tempo cirúrgico (min):	
100. Transfusão: 1 – SIM: 1A - intra operatória / 1B - até 12 hs pos operatórias / 1C - > 12 hs pos operatórias 2 - NÃO	
101. Numero de bolsas:	
102. Volume total de Transfusão (ml):	
103. UTI: 1 – sim / 2 – não	
104. Dias UTI:	
105. Drenagem área cruenta: 1 – sim / 2 - não	
106. Dreno: 1 – Blake / 2 – Watterman / 3 – penrose / 4 – outro:	
107. Dias drenagem:	

CARACTERIZAÇÃO DAS COMPLICAÇÕES PÓS-OPERATÓRIAS	
108. Complicações clínicas pós-operatórias: 1 – sim / 2 – não	
109. Complicação respiratória: 1 – sim / 2 – não	
110. Derrame pleural: 1 – sim / 2 – não	
111. Ventilação Mecânica prolongada: 1 – sim / 2 – não	
112. Pneumonia: 1 – sim / 2 – não	
113. ARDS: 1 – sim / 2 – não	
114. Complicações Cardiovasculares: 1 – sim / 2 – não	
115. Choque: 1 – sim / 2 – não	
116. Hipertensão: 1 – sim / 2 – não	
117. Arritmia: 1 – sim / 2 – não	
118. ICO/IAM: 1 – sim / 2 – não	
119. AVC: 1 – sim / 2 – não	
120. TVP: 1 – sim / 2 – não	
121. TEP: 1 – sim / 2 – não	
122. Complicações Metabólicas: 1 – sim / 2 – não	
123. Insuficiência Renal Aguda: 1 – sim / 2 – não	
124. Hiperglicemia: 1 – sim / 2 – não	
125. Acidose metabólica prolongada: 1 – sim / 2 – não	
126. Encefalopatia: 1 – sim / 2 – não	
127. Dia pós-operatório de diagnóstico da Encefalopatia:	
128. Grau de encefalopatia: 1 – leve / 2 – moderado / 3 – grave	
129. TAP $\leq$ 50%: 1 – sim / 2 – não	
130. Dia pós-operatório com TAP $\leq$ 50%:	
131. RNI $\geq$ 2: 1 – sim / 2 – não	
132. Dia pós-operatório com INR $\geq$ 2:	
133. Bilirrubina Total $\geq$ 3: 1 – sim / 2 – não	
134. Dia pós-operatório com Bilirrubina Total $\geq$ 3:	
135. Pico de Bilirrubina Total:	
136. Dia pós-operatório de pico de Bilirrubina Total:	
137. Albumina $\leq$ 3: 1 – sim / 2 – não	
138. Dia pós-operatório com Albumina $\leq$ 3:	
139. Ascite: 1 – sim / 2 – não	
140. Dia pós-operatório com Ascite:	
141. Insuficiência Hepática pós-operatória: 1 – sim / 2 – Não	
142. Outras complicações clínicas: 1 – sim / 2 – não	
Qual:	
143. Complicações Cirúrgicas: 1 – sim / 2 – não	
144. Sangramento pós-operatório: 1 – sim / 2 – não	
145. Coleção abdominal pós-operatória: 1 – sim / 2 – não	
146. Dia de pós-operatório de diagnóstico da coleção:	
147. Tratamento da coleção: 1 – conservador / 2 – drenagem percutânea / 3 – drenagem cirúrgica	
148. Fistula Biliar: 1 – sim / 2 – não	
149. Local da fistula biliar: 1 – área cruenta / 2 – Via biliar principal	
150. Tratamento da fistula biliar: 1 – conservador / 2 – re-drenagem abdominal / 3 – CTPH / 4 – CPRE	
151. Cirurgia para fistula biliar: 1 – sim / 2 – não	
152. Estenose da via biliar: 1 – sim / 2 – não	
153. Dia de pós-operatório de diagnóstico da estenose biliar:	
154. Tratamento da estenose da via biliar: 1 – dilatação percutânea / 2 – cirurgia / 3 – dilatação e cirurgia	
155. Trombose vascular: 1 – portal / 2 – arterial / 3 – não	

156.	Complicações de Ferida Operatória: 1 – sim / 2 – não	
157.	Seroma:	
158.	Celulite:	
159.	Abscesso:	
160.	Deiscência:	
161.	Eventração:	
162.	Evisceração:	
163.	Hérnia Incisional:	
164.	Classificação das Complicações (CLAVIEN) 1 – Grau 1 / 2 – Grau 2 / 3 – Grau 3 / 4 – Grau 4 / 5 – Grau 5	
165.	Duração da Internação da Hepatectomia em dias:	
SEGUIMENTO APÓS HEPATECTOMIA		
166.	Última Informação: 1 – Vivo sem doença / 2 – Vivo com doença / 3 – Morto pelo câncer / 4 – Morto outra causa	
167.	Data da última informação: dd/mm/aaaa	
168.	Perda de seguimento: 1 – sim / 2 – não	
169.	Recidiva após Hepatectomia: 1 – sim / 2 – não	
170.	Data de diagnóstico da recidiva após hepatectomia: dd/mm/aaaa	
171.	Local de recidiva pós hepatectomia: 1 – hepática exclusiva / 2 – hepática + extra – hepática	
172.	Primeiro sítio extra-hepático de recidiva pós hepatectomia: 1 – pulmão / 2 – peritônio / 3 – linfonodo / 4 – outro	
173.	Tratamento da recidiva pós hepatectomia: 1 – cirurgia / 2 – QT / 3 – RTx	

Para todas as variáveis: 88 – não se aplica / 99 - ignorado

Observações e informações adicionais:
