**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO
DEPARTAMENTO DE CIRURGIA E ANATOMIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CLÍNICA CIRÚRGICA**

MARIANA VITÓRIA GASPERIN

**Resultado da linfadenectomia do hilo hepático associada a
ressecção hepática de metástases de câncer colorretal**

**Ribeirão Preto
2020**

MARIANA VITÓRIA GASPERIN

**Resultado da linfadenectomia do hilo hepático associada a
ressecção hepática de metástases de câncer colorretal**

Versão Original

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, da Universidade de São Paulo, como parte das exigências para obtenção do título de Mestre em Ciências

Área de Concentração: Clínica Cirúrgica

Orientador: Prof. Dr. Ênio David Mente

**Ribeirão Preto
2020**

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Catálogo na Publicação
Serviço de Biblioteca e Documentação
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

Gasperin, Mariana Vitória.

Resultado da linfadenectomia do hilo hepático associada a ressecção hepática de metástases de câncer colorretal. Ribeirão Preto, 2020.

79 f. : il.; 30 cm

Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica. Área de Concentração: Clínica Cirúrgica

Orientador: Ênio David Mente

1. *Metástase hepática.* 2. *Câncer colorretal.* 3. *Linfadenectomia.* 4. *Hilo hepático.*

FOLHA DE APROVAÇÃO

Nome: GASPERIN, Mariana Vitória

Título: **Resultado da linfadenectomia do hilo hepático associada a ressecção hepática de metástases de câncer colorretal**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências, Área de Concentração: Clínica Cirúrgica.

Aprovado em: ____ / ____ / ____.

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

DEDICATÓRIA

Dedico ao passado e ao futuro. O passado representado por uma pessoa muito especial, meu querido avô Carlos José do Rosário Vitória, que sempre me incentivou no caminho da medicina, se orgulhando de meus passos e infelizmente, não se encontra mais entre nós. Ao futuro aqui representado por minha querida e tão desejada filha Ana Clara Gasperin da Silva, minha maior razão para viver.

AGRADECIMENTOS

A **Deus**, pelo dom da vida, e por me guiar pelo caminho permitindo a conquistas de tantos sonhos.

Aos meus pais **Nelson Antônio Gasperin e Elizabeth Rosa Vitória Gasperin** pelo amor, apoio incondicional, companheirismo e presença em todos os momentos, difíceis ou felizes da vida.

Ao meu marido **Freddy Pereira da Silva** pelo companheirismo e ajuda em todos os momentos.

Ao meu irmão **Nelson Vitória Gasperin** que é e sempre foi meu maior amigo.

As amigas **Natália Vaz Soncini e Marcela Pereira de Oliveira** que nos momentos de maior dificuldade me deram todo o suporte possível.

A todos os **colegas do Grupo Integrado de Transplante de Fígado** por todas as oportunidades de aprendizado, companheirismo e amizade.

Aos **Docentes da Divisão de Cirurgia Digestiva** do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HCFMRP) pelo exemplo e estímulo a busca do aprendizado e da verdade.

Aos queridos amigos **Médicos Assistentes** da Divisão de Cirurgia Digestiva do HCFMRP, aqui destaco **Dr. Guilherme Viana Rosa, Dra. Fernanda Fernandes Souza, Dr. João Almiro Ferreira Filho e Dra. Adriana Leonarda Martins Miranda** por todo companheirismo e aprendizado nestes anos convividos.

Ao orientador e amigo **Ênio Davi Mente** por sempre ter acreditado neste sonho junto a mim e ter me conduzido pela estrada do conhecimento.

Agradeço a CAPES: O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001

RESUMO

Gasperin, M. V. (2020). **Resultado da linfadenectomia do hilo hepático associada a ressecção hepática de metástases de câncer colorretal**. 2020. 79f. Dissertação (Mestrado, Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto. 2020

O câncer colorretal é a terceira neoplasia em incidência em todo o mundo, constituindo a segunda causa de óbito por neoplasia. A presença de metástases à distância contribui diretamente para essa evolução. A ressecção cirúrgica é o principal tratamento para a doença levando à possibilidade de cura e aumento da sobrevida na doença avançada. No passado recente, o acometimento linfonodal do hilo hepático por metástases, considerado doença extra-hepática, constituía contraindicação formal a ressecção das lesões hepáticas. Este paradigma vem mudando, com o aumento das indicações de hepatectomia. Apesar da expansão dos critérios de indicação cirúrgica, não há estudos conclusivos sobre a indicação e benefício da linfadenectomia do hilo hepático de rotina, em especial a médio e longo prazo. Este estudo tem o objetivo avaliar o impacto da realização de linfadenectomia do hilo hepático de rotina em vigência de metástases hepáticas de câncer colorretal. Foi realizado estudo retrospectivo com dados retirados do prontuário eletrônico no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto de pacientes submetidos a hepatectomia com e sem linfadenectomia hilar hepática para tratamento de metástases hepáticas de câncer colorretal entre janeiro de 2005 a fevereiro de 2017. Os grupos foram comparados entre si quanto aos dados demográficos, características do tumor e desfecho (tempo cirúrgico, tempo de internação, sobrevida e recidiva). Não houve diferença estatísticas entre os grupos no que tange as características gerais dos pacientes, características do tumor, sobrevida e recidiva tumoral. Houve diferença estatística quando comparado o tempo operatório, com os pacientes submetidos a linfadenectomia apresentando tempo operatório mais longo, sem, no entanto, diferença quanto ao tempo de internação. Não houve diferença estatística no que tange a sobrevida entre os grupos submetidos ou não a linfadenectomia. Alguns fatores supostamente podem estar implicados em maior risco para acometimento do hilo hepático, tais como diâmetro, número de lesões e presença de invasão vascular pela metástase. Pacientes com linfadenectomia positiva para metástase tiveram pior prognóstico com menor sobrevida.

Palavras-chave: Metástase hepática, Câncer colorretal, linfadenectomia, hilo hepático.

ABSTRACT

Gasperin, M. V. (2020) **Result of hepatic hilum lymphadenectomy associated with liver colorectal cancer metastases.** 2020. 79f. Thesis (Master in Surgery Clinic) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto. 2020

Colorectal cancer is the third in incidence worldwide, constituting the second cause of death from neoplasia. The presence of distant metastases directly contributes to this evolution. Surgical resection is the main treatment for the disease, leading to the possibility of cure and increased survival in advanced disease. In the recent past, lymph node involvement of the hepatic hilum by metastases, considered an extrahepatic disease, constituted a formal contraindication to the resection of liver lesions. This paradigm has been changing with the increase in indications for hepatectomy. Despite the expansion of surgical indication criteria, there are no conclusive studies on the indication and benefit of routine hepatic hilus lymphadenectomy, especially in the medium and long term. The present work aims to evaluate the impact of performing routine hepatic hilus lymphadenectomy in the presence of liver metastases from colorectal cancer. A retrospective study was carried out with data taken from the digital medical record of the Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto in patients undergoing hepatectomy with and without hepatic hilar lymphadenectomy with liver metastases from colorectal cancer from January 2005 to February 2017. The groups were compared demographic data, tumor characteristics and outcome (length of surgery, length of stay, survival and recurrence). There was no statistical difference between the groups regarding the general characteristics of the patients, characteristics of the tumor, survival and tumor recurrence. There was a statistical difference when comparing the operative time, with the patients who underwent lymphadenectomy presenting a longer operative time, without, however, difference regarding the length of hospital stay. There was no statistical difference in terms of survival between the groups submitted or not to lymphadenectomy. The diameter, number of lesions and presence of vascular invasion due to metastasis were found as risk factors for involvement of the hepatic hilum. Patients with positive lymphadenectomy for metastasis had a worse prognosis with shorter survival.

Keywords: Liver metastasis, colorectal cancer, lymphadenectomy, hepatic hilum

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Corte tomográfico com contraste. Lesões metastáticas pouco impregnadas pelo contraste venoso, destacando-se claramente do parênquima hepático sadio.	23
Figura 2 - Metástase de tumor colorretal hipointensa em ressonância magnética.	23
Figura 3 - Fluxograma de distribuição da população estudada.	38
Figura 4 - Topografia do tumor primário	41
Figura 5 - Gráfico constando a presença ou não de metástase ao diagnóstico.	42
Figura 6 - Gráfico constando a distribuição de metástase ao diagnóstico.....	42
Figura 7 - Distribuição do sexo comparando os grupos CL e SL.....	44
Figura 8 - Distribuição de alterações estruturais no fígado adjacente a área de ressecção.....	48
Figura 9 - Curva de sobrevida comparando grupo sem linfadenectomia e com linfadenectomia.	53
Figura 10 - Curva de sobrevida comparando grupo com linfadenectomia do hilo hepático positiva e negativa para neoplasia.....	59

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Estadiamento T (profundidade do tumor); Estadiamento N (número de linfonodos acometidos) e Estadiamento M (presença de metástase a distância).....	34
Tabela 2 - Escala de graduação de complicações pós-operatórias de Clavien Dindo.....	34
Tabela 3 - Comorbidades apresentadas a admissão para a cirurgia da metástase	40
Tabela 4 - Comparação entre os grupos sem linfadenectomia e com linfadenectomia em relação às comorbidades.	45
Tabela 5 - Distribuição do sítio do tumor primário entre os grupos sem linfadenectomia e com linfadenectomia.	45
Tabela 6 - Distribuição do estadiamento do tumor primário (T) entre os grupos sem linfadenectomia e com linfadenectomia.	46
Tabela 7 - Distribuição do estadiamento linfonodal do tumor primário (N) entre os grupos sem linfadenectomia.....	46
Tabela 8 - Comparação da margem de ressecção entre os grupos sem linfadenectomia e com linfadenectomia.	48
Tabela 9 - Comparação dos tempos operatório e de internação entre os grupos sem linfadenectomia e com linfadenectomia.....	49
Tabela 10 - Volume de hemocomponentes transfundidos nos grupos sem linfadenectomia e com linfadenectomia.	50
Tabela 11 - Distribuição de complicação e reabordagem entre os grupos sem linfadenectomia e com linfadenectomia da população submetida a ressecção hepática por metástase de câncer colorretal entre 01 de janeiro de 2005 a 28 de fevereiro de 2017 no Hospital das Cl.	51
Tabela 12 - Complicações cirúrgicas e necessidade de reabordagem no grupo CL.	51
Tabela 13 - Complicações cirúrgicas e necessidade de reabordagem no grupo SL.	51
Tabela 14 - Graduação das complicações no grupo CL.	52
Tabela 15 - Graduação das complicações no grupo SL.....	52
Tabela 16 - Estadiamento do tumor primário (T) entre os subgrupos com e sem positividade para metástase no hilo hepático.....	54
Tabela 17 - Estadiamento linfonodal do tumor primário (N) entre os subgrupos com e sem positividade para metástase no hilo hepático.	55

Tabela 18 - Diâmetro máximo e o número de lesões entre os subgrupos com e sem positividade para metástase no hilo hepático.....	56
Tabela 19 - Número de linfonodos dissecados na peça do tumor primário, número de linfonodos positivos do tumor primário, tempo de surgimento da metástase, CEA pré-operatório e número de linfonodos dissecados no hilo hepático entre os grupos.	57
Tabela 20 - Mortalidade entre os grupos linfadenectomia do hilo hepático negativa ou positiva para metástase.	58

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

A	Artéria
ALLPS	Associating Liver Partition and Portal vein Ligation for Staged hepatectomy
AVE	Acidente vascular encefálico
CCR	Câncer colorretal
CEA	Antígeno carcinoembrionário
CH	Concentrado de hemácias
CL	Com linfadenectomia
CPRE	Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica
DII	Doença inflamatória intestinal
DM	Diabetes mellitus
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HCFMRP USP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
HPB	Hiperplasia prostática benigna
IAM	Infarto agudo do miocárdio
LE	Laparotomia exploradora
LP	Linfadenectomia positiva
LN	Linfadenectomia negativa
M	Metástase
N	Envolvimento linfonodal
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
PAF	Polipose adenomatosa familiar
PFC	Plasma fresco congelado
RNM	Ressonância magnética
SL	Sem linfadenectomia

T	Tumor
TC	Tomografia computadorizada
TEP	Tromboembolismo pulmonar
Tis	Tumor in situ
USG	Ultrassonografia
UTI	Unidade de terapia intensiva
V	Veia
Vv	Veias
VOL	Volume em mililitros

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	18
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	21
2.1	Câncer colorretal e metástases hepáticas.....	21
2.2	Disseminação metastática do câncer colorretal	24
2.3	Disseminação linfonodal por metástases hepáticas	24
2.4	Tratamento cirúrgico das metástases hepáticas	25
3	OBJETIVOS	30
3.1	Objetivo geral	30
3.2	Objetivo específico	30
4	MATERIAL E MÉTODO	32
4.1	População do Estudo.....	32
4.2	Critérios de Inclusão	33
4.3	Critérios de Exclusão.....	33
4.4	Obtenção dos dados clínicos e epidemiológicos	33
4.5	Protocolo de conduta do serviço	33
4.6	Desenho do estudo.....	35
4.7	Análise Estatística	35
5	RESULTADOS.....	37
5.1	Características da população	39
5.2	Características do tumor primário.....	40
5.2.1	Estadiamento do tumor primário	41
5.2.2	Tratamento neoadjuvante	42
5.3	Caracterização das metástases	43
5.4	Comparação dos grupos com linfadenectomia (CL) e sem linfadenectomia (SL).....	44
5.4.1	Características gerais dos grupos	44
5.4.2	Características do tumor primário	45
5.4.3	Características das metástases	47
5.4.4	Dados relacionados às cirurgias das metástases e ao desfecho	47
5.5	Comparação entre os grupos de pacientes com linfonodo positivo (LP) e negativo (LN) para acometimento neoplásico	54
5.5.1	Classificação TNM do tumor primário nos subgrupos LP e LN	54
5.5.2	Grau de diferenciação do tumor primário	55
5.5.3	Presença de metástase pulmonar e tempo de seguimento	55
5.5.4	Valor do CEA pré-operatório, número e diâmetro máximo da maior lesão	55

5.5.5	Presença de invasão vascular hepática pela metástase, margem cirúrgica e número de linfonodos no hilo hepático	56
5.5.6	Presença de recidiva e tempo de aparecimento, mortalidade operatória e sobrevida.....	58
6	DISCUSSÃO	61
7	CONCLUSÃO	70
	REFERÊNCIAS.....	72
	ANEXO I.....	77
	ANEXO II.....	80

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

O câncer colorretal é a terceira neoplasia em incidência em todo o mundo. Dentre as neoplasias é a segunda causa de mortalidade, sendo que até dois terços dos óbitos têm relação com a presença de metástases hepáticas (BRAY *et al*, 2018; ADAM; KITANO, 2019). Estima-se anualmente a presença de 1,8 milhões de novos casos da doença com 881.000 mortes relacionadas (BRAY *et al*, 2018).

No contexto brasileiro estima-se o diagnóstico de 20.520 casos novos de neoplasia colorretal para homens e 20.470 para mulheres a cada ano do triênio 2020-2022 (MINISTÉRIO DA SAÚDE INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA), 2019). O cenário do país mostra atual tendência de aumento tanto da incidência quanto da mortalidade do câncer colorretal (BRAY *et al*, 2018).

Aproximadamente 14 a 25% dos pacientes apresentarão metástases hepáticas ao diagnóstico (MINISTÉRIO DA SAÚDE INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA), 2019; MOHAMMAD; BALAA, 2009; PENNA; NORDLINGER, 2002). A ressecção cirúrgica é o principal tratamento para a doença, levando a possibilidade de cura ou ao aumento da sobrevida na doença avançada quando associado ao tratamento quimioterápico (MOHAMMAD; BALAA, 2009; PENNA; NORDLINGER, 2002; MCLOUGHLIN; JENSEN; MALAFA, 2006; JAECK *et al*, 2002; SCHEELE *et al*, 1991; BENNETT *et al*, 2008; FONG *et al*, 1997; CARPIZO; D'ANGELICA, 2009; ADAM *et al*, 2008).

Nas últimas décadas vem se ampliando as indicações de ressecção das lesões hepáticas, independentemente do número de segmentos acometidos e da presença de doença extra-hepática, desde que esta esteja controlada. Múltiplas lesões hepáticas, ainda que bilaterais não restringem a indicação de ressecção uma vez que se mantendo cerca de 20% de parênquima hepático saudável com fluxo venoso, arterial e drenagem biliar pode-se preservar a função hepática (FONG *et al*, 1997; ADAM *et al*, 2003; COIMBRA *et al*, 2011).

Vários trabalhos na literatura apontam melhora no prognóstico com o tratamento cirúrgico da metástase, com baixa morbimortalidade cirúrgica (1 a 2%). A sobrevida com o procedimento pode chegar a 25 a 74% em 5 anos e 9 a 50% em 10 anos (PENNA; NORDLINGER, 2002; FONG *et al*, 1997).

As metástases linfonodais do hilo hepático, consideradas doenças extra-hepática, constituíam contraindicação formal a ressecção das lesões hepáticas. Este paradigma vem mudando, com o aumento das indicações da hepatectomias em doença metastática. Há indícios de que o acometimento do hilo hepático pode ser o fator de maior impacto na sobrevida do paciente com metástase de câncer colorretal. O sítio do linfonodo acometido parece estar diretamente relacionado a sobrevida, mostrando que o envolvimento linfonodal do hilo hepático como fator prognóstico ainda demanda mais estudo. Não se sabe ao certo se é justificada a realização rotineira de linfadenectomia nos pacientes submetidos a ressecção hepática por câncer colorretal (MCLOUGHLIN; JENSEN; MALAFA, 2006).

O presente trabalho apresenta informações de uma série de casos de pacientes com tumor colorretal com metástases hepáticas submetidos a linfadenectomia do hilo hepático.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Câncer colorretal e metástases hepáticas

O câncer colorretal (CCR) ocupa a terceira posição nas estatísticas mundiais de incidência de doenças malignas, com aproximadamente 1.800.000 casos por ano (BRAY *et al*, 2018; ADAM; KITANO, 2019; MINISTÉRIO DA SAÚDE INSTITUTO NACIONAL DE CâNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA) 2019).

O principal sítio de metástases do carcinoma colorretal é o fígado, podendo estar envolvido em até 75% dos pacientes com lesão secundária. Na evolução da doença, entre 15 a 25% dos casos já há metástase ao diagnóstico (sincrônicas) e 12 a 50% dos pacientes desenvolverão metástases nos primeiros anos após a ressecção do tumor primário. Tais lesões, denominadas metacrônicas, em sua maioria surgem nos primeiros três anos da doença (LUPINACCI *et al*, 2012; MACEDO; MAKARANO, 2014; KRIDGE; BERNON; BENINGFIELD, 2013).

As metástases pioram sobremaneira o prognóstico, sendo responsáveis por ao menos dois terços dos óbitos relacionados a doença (MACEDO; MAKARANO, 2014), assim a sobrevida média do paciente com metástase de CCR não tratada é de seis a nove meses (KRIDGE; BERNON; BENINGFIELD, 2013; ADAM *et al*, 2003; ADAM *et al*, 2008). Neste contexto, em cinco anos a sobrevida é de 0 a 3%. A análise da presença de metástases como causa de morte em tumores colorretais demonstrou que em 49% dos pacientes com desfecho óbito, o sítio dominante de metástase responsável pela evolução foi hepático (STEWART *et al*, 2018).

O tratamento cirúrgico é o único comprovadamente capaz de promover a cura da doença. Entretanto, apenas 10 a 25% dos pacientes com metástases são passíveis de ressecção cirúrgica no momento do diagnóstico (PENNA; NORDLINGER, 2002; MACEDO; MAKARANO, 2014).

Após o diagnóstico do câncer colorretal, habitualmente realizado com colonoscopia e biópsia, o paciente deve ser submetido ao estadiamento clínico-radiológico, realizando exame físico completo, dosagem sérica do marcador antígeno carcinoembrionário (CEA) e exames de imagem de tórax e abdome (MACEDO; MAKARANO, 2014; KRIDGE; BERNON; BENINGFIELD, 2013).

A dosagem do CEA não possui valor diagnóstico, entretanto relaciona-se ao prognóstico da doença e a recidiva tumoral. O aumento do nível sérico do marcador deve atentar para o surgimento de doença secundária, com sensibilidade de 64% e especificidade de 90% (MACEDO; MAKARANO, 2014).

O diagnóstico das lesões metastáticas do CCR é majoritariamente feito através de exame de imagem, daí a necessidade do estadiamento radiológico. Lesões secundárias hepáticas podem ser identificadas por ultrassonografia (USG), tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RNM) (MACEDO; MAKARANO, 2014; KRIDGE; BERNON; BENINGFIELD, 2013; SHETH; CLARY, 2005).

O USG pode ser realizado como exame de imagem de triagem inicial mostrando em 90% dos casos o número, tamanho e distribuição das lesões. Para as lesões menores a tomografia e/ou ressonância magnética são os métodos de eleição (MACEDO; MAKARANO, 2014; KRIDGE; BERNON; BENINGFIELD, 2013; SHETH; CLARY, 2005).

Na TC as lesões são mais bem visualizadas na fase portal, onde se apresentam como nódulos hipodensos (Figura 1). O exame de imagem ainda proporciona dados como tamanho, número de lesões, relação com estruturas vasculares maiores, além de possíveis alterações do parênquima hepático, como o grau de esteatose, auxiliando na avaliação do remanescente hepático nas ressecções maiores (SHETH; CLARY, 2005; KRIDGE; BERNON; BENINGFIELD, 2013; TIFERES; D'IPPOLITO, 2008).

Figura 1 - Corte tomográfico com contraste. Lesões metastáticas pouco impregnadas pelo contraste venoso, destacando-se claramente do parênquima hepático sadio.

Fonte: Arquivo do autor

A RNM é alternativa à TC, especialmente nas lesões hipoatenuantes menores que 1cm que são mais difíceis de avaliar por este método. As metástases de tumor colorretal apresentam-se como lesões hipovasculares, portanto hipointensas em relação ao parênquima hepático, habitualmente com realce heterogêneo ou anelar do contraste na fase portal (Figura 2) (TIFERES; D'IPPOLITO, 2008).

Figura 2 - Metástase de tumor colorretal hipointensa em ressonância magnética.

Fonte: Arquivo do autor

2.2 Disseminação metastática do câncer colorretal

O processo de disseminação metastática ocorre em várias etapas que culminam no implante e crescimento de células tumorais à distância. Fatores genéticos, imunológicos, ambientais e até mesmo de interação com a microbiota intestinal podem levar a desencadear uma proliferação anormal de células epiteliais do intestino, levando ao aparecimento da neoplasia (PASCHOS; MAJED; BIRD, 2014; CHIANG; MASSAGUÉ 2008; WAGNER *et al*, 1984).

Para o desenvolvimento da metástase, a célula neoplásica que se destaca do tumor primário deve sobreviver a corrente sanguínea, implantar-se no tecido a distância e então crescer. Apenas 0,01% das células tumorais que caem na corrente sanguínea são capazes de produzir metástase à distância. Uma vez atingindo os vasos sanguíneos e linfáticos intestinais, as células tumorais entram na circulação portal, tendo as veias mesentéricas, veia porta e os vasos linfáticos locais como principais rotas de disseminação tumoral (SHETH; CLARY, 2005; PASCHOS; MAJED; BIRD, 2014; WAGNER *et al*, 1984). Chegando ao fígado, o primeiro passo para a instalação do tumor é a adesão da célula neoplásica às células sinusoidais via integrinas. Após a adesão, o citoplasma se estende ao espaço de Disse, gerando micrometástases hepáticas. Estas células quando reativadas gerarão as lesões secundárias hepáticas (WAGNER *et al*, 1984)

2.3 Disseminação linfonodal por metástases hepáticas

O fígado é o principal órgão produtor de linfa. Origina 25 a 50% da linfa recebida pelo ducto torácico. Há três áreas em que os vasos linfáticos promovem a drenagem no fígado: a portal (que é a mais importante), a sublobar e a drenagem linfática superficial. Vasos aferentes superficiais percorrem a cápsula de Glisson, enquanto vasos linfáticos profundos acompanham a tríade portal confluindo para a veia porta, drenando para os linfonodos do hilo hepático. Eferentes linfáticos, então, drenam para os linfonodos celíacos que por sua vez dirigem a linfa para a cisterna do quilo (MOORE; DALLEY; AGUR, 2014).

Acredita-se que o envolvimento metastático dos linfonodos hepáticos possa ser considerado “metástase da metástase”, ou seja, o envolvimento linfonodal do

pedículo hepático seria disseminação tumoral da própria metástase hepática (FONG *et al*, 1997; CHIANG; MASSAGUÉ, 2008).

Estudos mostram o envolvimento linfonodal hepático entre 2 e 10% dos pacientes com metástase de CCR e seu acometimento indica piora no prognóstico a longo prazo. Segundo Ercolani *et al* (2004), os linfonodos pericoledocianos e os da artéria hepática seriam as chaves para disseminação tumoral de tais lesões secundárias. Entretanto, Elias *et al* demonstraram que o envolvimento linfonodal do pedículo hepático não tem característica de progressão contínua, podendo alternar os linfonodos acometidos. Assim ao menos 3 a 4 linfonodos regionais devem ser dissecados para que o status nodal seja definido (RIDDER *et al*, 2015, GURUSAMY; IMBER; DAVIDSON, 2008).

Na presença de lesão secundária hepática, entre 14 e 15% dos linfonodos aparentemente saudáveis à macroscopia, apresentar-se-ão com infiltração tumoral microscópica, fato que tende a demonstrar baixa sensibilidade de detecção clínica do acometimento linfonodal. Uma possível contribuição da linfadenectomia de rotina seria a extração dos linfonodos com acometimento microscópico (FONG *et al*, 1997; AUGUST; SUGARBAKER; SCHNEIDER, 1985; LUPINACCI *et al*, 2011).

Nos pacientes que apresentam colangiocarcinoma, a dissecação e ressecção linfonodal é consensualmente indicada, entretanto no que tange a linfadenectomia do hilo hepático e tronco celíaco para metástases de CCR não há consenso entre especialistas. Dúvidas persistem, não apenas quanto a real prevalência do acometimento linfonodal do hilo hepático por metástases do CCR, bem como as possíveis complicações relacionadas à linfadenectomia dessa região, tais como, fístula, estenose de vias biliares e lesões vasculares (ERCOLANI *et al*, 2004; GURUSAMY; IMBER; DAVIDSON, 2008).

2.4 Tratamento cirúrgico das metástases hepáticas

Após a realização do diagnóstico de lesão secundária hepática, faz-se a avaliação prognóstica com estadiamento clínico e oncológico, determinando-se a ressecabilidade das lesões. Do ponto de vista oncológico, deve-se ter uma perspectiva de controle completo da lesão primária, sem sinais de recidiva locorregional nos casos já operados e, ausência de doença metastática extra-hepática não tratável cirurgicamente. Clinicamente o doente deve ter performance

para tolerar uma cirurgia abdominal de grande porte com ressecção de todas as lesões. Entretanto, a minoria dos pacientes, cerca de 10 a 25%, apresentam-se dentro desses critérios e destes até dois terços evoluirá recorrência da doença (SHETH; CLARY, 2005; KRIDGE; BERNON; BENINGFIELD, 2013).

Quanto a ressecabilidade das lesões hepáticas em si, os principais fatores a serem avaliados são o número, localização e relação vascular das lesões, além do volume e qualidade do parênquima hepático remanescente (SHETH; CLARY, 2005; KRIDGE; BERNON; BENINGFIELD, 2013). Na presença de parênquima hepático subjacente normal é necessário ao menos 20% de remanescente viável para manter a função hepática adequada, enquanto paciente com esteatose hepática demandam ao menos 30% e aqueles com algum grau de fibrose pelo menos 40%. A viabilidade do parênquima hepático envolve não apenas a quantidade e qualidade deste, mas também a manutenção do fluxo sanguíneo arterial e portal e drenagem sanguínea pelas veias hepáticas, além da drenagem biliar satisfatória no ato operatório (PENNA; NORDLINGER, 2002; CHUA *et al*, 2012; FIELD; LIPTON, 2007).

Recentemente o avanço das técnicas cirúrgicas e de radiologia intervencionista tem auxiliado na ampliação do número de pacientes candidatos a cirurgia curativa. A ligadura e a embolização de ramos portais, propicia hipertrofia do parênquima hepático contralateral possibilitando a ressecção com manutenção de maior volume de parênquima hepático viável em casos antes considerados não ressecáveis. Aumento acima de 50% do lobo não embolizado tem sido descrito em 4 a 6 semanas após o procedimento. Essa hipertrofia decorre de alterações hemodinâmicas locais e pode ser prejudicada por fatores como desnutrição, uso crônico de álcool, obstrução biliar, diabetes, idade e infecção (PENNA; NORDLINGER, 2002; SHETH; CLARY, 2005).

Outra tática cirúrgica relativamente recente é a hepatectomia em dois ou mais tempos, em que é realizada a ressecção hepática inicial, seguida de intervalo variável de tempo, enquanto ocorre a hipertrofia do parênquima hepático remanescente. Neste intervalo pode ser retomada a quimioterapia. Uma segunda ou mais abordagens cirúrgicas podem ser realizadas após reavaliação da evolução da doença. Essa abordagem, assim como a oclusão de ramos portais, minimiza a evolução para falência hepática após o tratamento (PENNA; NORDLINGER, 2002, SHETH; CLARY, 2005).

Recentemente o uso de “*Associating Liver Partition and Portal Vein Ligation for Staged Hepatectomy*” (ALLPS) trouxe um avanço na realização das hepatectomias para tratamento de metástases hepáticas, proporcionando uma rápida hipertrofia do parênquima hepático, permitindo ressecções mais extensas. É indicado para pacientes com doença bilobar extensa, com proposta de ressecção R0 e cujo remanescente hepático seja menor que 30%. É realizada ligadura do ramo portal do lobo hepático a ser ressecado, seguida de bipartição do fígado. O desvio de fluxo portal ocasiona atrofia ipsilateral à ligadura e hipertrofia contralateral. Nova abordagem cirúrgica é programada em 7 a 14 dias, com ressecção da área programada (TORRES; FERNANDES; HERMAN, 2015).

A margem cirúrgica negativa tem impacto positivo na recidiva e sobrevida. Melhores resultados são obtidos com margem cirúrgica maior que 1cm (PENNA; NORDLINGER, 2002).

Após o tratamento das lesões, o seguimento deve-se dar inicialmente a cada 3-4 meses com dosagem de CEA e realização de exame de imagem de tórax e abdome nos primeiros 2 anos. Após o seguimento deve ser dado de forma semestral até cinco anos completos (KRIDGE; BERNON; BENINGFIELD, 2013).

Até 60% dos pacientes vão apresentar recidiva, um terço destes terá recidiva exclusiva hepática e poderão ter indicação de novo tratamento cirúrgico. Apesar da maior dificuldade técnica em procedimentos cirúrgicos consecutivos, o índice de complicações e a sobrevida livre de doença são similares ao do primeiro procedimento. Alguns fatores de pior prognóstico podem estar relacionados ao tamanho da maior lesão > 5 cm, CEA maior que 30 ng/ml, margem cirúrgica positiva, presença de doença extra-hepática, mais do que três lesões no segundo procedimento, linfonodos regionais positivos e intervalo de tempo menor que um ano entre as ressecções (PENNA; NORDLINGER, 2002).

A ressecção de metástases hepáticas, no contexto da presença de acometimento linfonodal do pedículo hepático, considerado no passado contraindicação absoluta para ressecção (IWATSUKI *et al*, 1999), tem sido reconsiderada com a melhora dos resultados decorrentes principalmente do aprimoramento técnico cirúrgico e drogas quimioterápicas mais eficazes (ADAM *et al*, 2008). Dados da literatura mostram que na maioria dos pacientes o acometimento linfonodal do pedículo hepático pode ser detectado nos exames de imagem pré-operatórios e pelos achados intraoperatórios.

Além da presença ou ausência de linfonodos positivos no pedículo hepático, que evidenciam pior prognóstico, alguns investigadores apontam que a localização desses linfonodos pode influenciar o prognóstico e, portanto, o benefício da ressecção hepática neste contexto (OUSSOULTZOGLOU *et al*, 2009). Entretanto, os dados da literatura são limitados em relação ao benefício da ressecção hepática com acometimento do hilo em diferentes níveis, ao longo da artéria hepática, tronco celíaco ou para-aórtico (ADAM *et al*, 2008). Estudo prévio mostra, em uma coorte de paciente submetida à ressecção hepática com linfadenectomia do hilo hepático, que a ressecção hepática não oferece benefícios de sobrevida quando há acometimento de linfonodos ao longo da artéria hepática comum e tronco celíaco (área 2), mas que vale a pena quando este acometimento se restringe ao ligamento hepatoduodenal e região retro pancreática, considerada área 1 (JAECK *et al*, 2002). Outros estudos apontam diferença na sobrevida dependendo do nível de acometimento linfonodal do pedículo hepático, se área 1 ou 2 (ADAM *et al*, 2008).

Nesta linha, um estudo multicêntrico com 1629 pacientes com neoplasia colorretal identificou 61 pacientes (3,7%) com linfonodos positivos no hilo hepático, confirmado pelo anatomopatológico, apontou menor sobrevida dos pacientes submetidos à ressecção hepática quando o hilo hepático estava acometido. Entretanto, um grupo de pacientes com linfonodos positivos limitados ao ligamento hepatoduodenal e retro pancreático apresentaram sobrevida superior a 30% em 5 anos. Por outro lado, pacientes com doença extrahepática ou acometimento linfonodal para-aórtico, o benefício da ressecção foi muito pobre (PULITANÒ *et al*, 2012). A realização de estudos que elucidem essas questões podem ser importantes para a melhor seleção dos pacientes que irão se beneficiar da ressecção cirúrgica.

3 OBJETIVOS

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Avaliar o resultado da linfadenectomia do hilo em pacientes submetidos à ressecção hepática por metástase de câncer colorretal.

3.2 Objetivo específico

Avaliar:

- O índice de positividade para neoplasia nos produtos de linfadenectomia do hilo hepático
- Possíveis fatores de risco em relação ao tumor primário e à metástase associados e o acometimento linfonodal hilar
- Incidência de complicações relacionadas à linfadenectomia do hilo hepático
- O índice de complicações, recidiva tumoral e sobrevida dos pacientes submetidos à ressecção hepática com e sem linfadenectomia
- O índice de recidiva e sobrevida entre os pacientes com ou sem positividade dos linfinodos do hilo hepático

4 MATERIAL E MÉTODO

4 MATERIAL E MÉTODO

O presente trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP – USP), em reunião ordinária realizada em 04 de junho de 2018 sob o parecer número 2.689.628 (Anexo I).

4.1 População do Estudo

Foram incluídos no estudo os pacientes submetidos a ressecção hepática com o diagnóstico de lesão metastática de tumor colorretal atendidos no Ambulatório de Lesão Focal Hepática do HCFMRP-USP, no período de 01 de janeiro de 2005 a 28 de fevereiro de 2017. Todas as ressecções cirúrgicas foram realizadas exclusivamente pela mesma equipe médica, constituído de três cirurgiões com especialização em cirurgia hepática, com a mesma padronização técnica cirúrgica.

É importante destacar que neste período, a partir de 2012, a equipe cirúrgica do Setor de Cirurgia e Transplante Hepático do HCFMRP-USP passou a realizar linfadenectomia de rotina nos pacientes submetidos à hepatectomia por metástase de tumor colorretal com intensão de avaliação prospectiva.

O diagnóstico de metástase hepática foi baseado em critério clínico radiológico inicialmente e confirmado para inclusão no trabalho pelo anatomopatológico da peça cirúrgica.

A coleta de dados foi realizada pela revisão dos prontuários médicos entre 10 de junho de 2018 e 10 de dezembro do mesmo ano, cumprindo as seguintes fases:

- Identificação dos candidatos a participar do estudo a partir de banco de dados de descrição cirúrgica da instituição, sendo analisados todos os pacientes submetidos a hepatectomia entre janeiro de 2005 e fevereiro de 2017
- Identificação de todos os casos de hepatectomias realizada sem pacientes com diagnóstico de metástase de câncer colorretal
- Levantamento dos prontuários médicos para a coleta de informações clínicas e laboratoriais de cada paciente, além dos dados relacionados ao anatomopatológico da peça cirúrgica

4.2 Critérios de Inclusão

Foram incluídos indivíduos com idade igual ou superior a 18 anos, de ambos os sexos que foram submetidos à hepatectomia por metástase de tumor colorretal no HCFMRP - USP no período de 01 de janeiro de 2005 a 28 de fevereiro de 2017.

4.3 Critérios de Exclusão

Foram excluídos pacientes portadores de outras neoplasias malignas concomitante e os pacientes que apesar da hipótese inicial não tiveram a confirmação histopatológica de metástase de tumor colorretal.

4.4 Obtenção dos dados clínicos e epidemiológicos

As informações clínicas e epidemiológicas foram obtidas através da revisão dos prontuários médicos arquivados no sistema eletrônico do HCFMRP-USP e preenchimento de planilha contendo dados necessários (Anexo II). Foi Seguido o cronograma conforme Anexo III.

4.5 Protocolo de conduta do serviço

Para o estadiamento do câncer colorretal e condução dos casos foram seguidas as recomendações da *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) em sua 8ª edição. Foram realizadas tomografia computadorizada e/ ou ressonância nuclear magnética de abdome e tomografia computadorizada de tórax. Avaliou-se a extensão em profundidade do tumor (T), o número de linfonodos acometidos por doença metastática (N) e a presença de metástases a distância (M) (Tabela 1).

Tabela 1 - Estadiamento T (profundidade do tumor); Estadiamento N (número de linfonodos acometidos) e Estadiamento M (presença de metástase a distância).

ESTADIAMENTO T	
T0	Sem evidência de tumor primário
TX	Tumor primário não pode ser avaliado
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> : envolvimento da lâmina própria sem acometimento da muscular da mucosa
T1	Invade a submucosa
T2	Invade a muscular própria
T3	Invade através muscular própria tecidos pericorretais
T4	Invasão do peritônio visceral ou estruturas/órgãos adjacentes
ESTADIAMENTO N	
N0	Ausência de metástase linfonodal regional
N1	Presença de 1 a 3 linfonodos positivos
N2	Presença de 4 ou mais linfonodos positivos
ESTADIAMENTO M	
M0	Ausência de metástase a distância
M1	Presença de metástase em um ou mais órgãos a distância

A análise dos achados patológicos foi realizada através das descrições das peças cirúrgicas realizadas pela equipe de patologia do Hospital.

As complicações cirúrgicas foram graduadas em gravidade pela Escala de Clavien Dindo (Tabela 2) (CLAVIEN *et al*, 2009).

Tabela 2 - Escala de graduação de complicações pós-operatórias de Clavien Dindo.

ESCALA DE CLAVIEN DINDO	
I	Desvio da curva de pós-operatório que não necessita de qualquer intervenção medicamentosa, cirúrgica, radiológica ou endoscópica. Regimes terapêuticos permitidos são antieméticos, antitérmicos, diuréticos, fisioterapia, drenagem de infecção de sítio cirúrgico a beira leito.
II	Desvio com tratamento medicamentoso não compatível com o item I.
IIIA	Necessita de intervenção (cirúrgica, endoscópica ou radiológica), sem anestesia geral.
IIIB	Necessita de intervenção (cirúrgica, endoscópica ou radiológica), com anestesia geral.
IVA	Complicação com risco de vida – envolve apenas um órgão. Necessidade de UTI.
IVB	Complicação com risco de vida – envolve múltiplos órgãos. Necessidade de UTI.
V	Morte do paciente.
UTI: Unidade de Terapia Intensiva.	

4.6 Desenho do estudo

Trata-se de estudo observacional, de acompanhamento longitudinal e levantamento retrospectivo dos dados de pacientes submetidos.

Foi realizado a avaliação geral da população do estudo, pacientes submetidos a ressecção hepática com suspeita inicial de metástase hepática de tumor colorretal, incluindo dados demográficos e específicos relacionado ao tumor primário e à doença metastática. Posteriormente, estes pacientes foram divididos em dois grupos, submetidos ou não a linfadenectomia, avaliados separadamente e comparados. Dos pacientes submetidos a linfadenectomia do pedículo hepático, foram subdivididos em dois subgrupos, com ou sem positividade para neoplasia, avaliados e comparados entre eles.

4.7 Análise Estatística

A análise estatística das variáveis numéricas foi realizada via teste t nas amostras independentes quando não rejeitada a normalidade. Nas variáveis em que foi rejeitada a normalidade foi utilizado o teste não-paramétrico de Mann-Whitney.

Para os cruzamentos com as variáveis categóricas foram realizados o teste exato do qui-quadrado e o teste do qui-quadrado. Foi estimado o odds ratio para invasão vascular e mortalidade.

Foi comparada a sobrevida entre ambos utilizando o método da estimação e da curva de Kaplan – Meyer com teste de Log-Rank adotando como variável censora o óbito.

5. RESULTADOS

5 RESULTADOS

No período, foram revisados 107 prontuários de pacientes submetidos à hepatectomia, cuja hipótese diagnóstica pré-operatória era de metástase de câncer colorretal. Foram excluídos 12 pacientes, sendo nove em que não se confirmou a hipótese inicial (três pacientes com hemangioma, um com lesão granulomatosa, um com metástase de tumor gástrico, um com esteatose focal, um não se encontrou a lesão e outros dois com colangiocarcinomas). Os outros três pacientes foram excluídos pela presença de outro sítio neoplásico concomitante, sendo um caso de tumor desmóide, um com tumor neuroendócrino e outro com tumor estromal gastrointestinal (Figura 3).

Dos noventa e cinco pacientes incluídos no estudo, sessenta e seis pacientes (69,47%) foram submetidos à linfanectomia. Destes, 55 pacientes (83%) não tiveram comprometimento neoplásico nos linfonodos examinados e 11 pacientes (17%) tiveram confirmação pelo anatomopatológico de comprometimento neoplásico dos linfonodos do pedículo hepático (Figura 3).

Figura 3 - Fluxograma de distribuição da população estudada.

5.1 Características da população

Dos 95 pacientes estudados, cinquenta e dois pacientes (54,73%) eram do sexo masculino. A média de idade da população foi de 58,8 anos com variação de 23 a 88 anos no momento do procedimento.

Em relação as comorbidades, destaca-se que 29 pacientes (30,5%) eram tabagistas e 8 pacientes (8,4%) tinham história de etilismo significativo. No geral, 67 pacientes (70,5%) apresentavam algum tipo de comorbidade, dentre as principais estão a hipertensão arterial sistêmica em 40 pacientes (42,1%), diabetes mellitus em 9 (9,5%), dislipidemia em 9 (9,5%), hipotireoidismo em 6 (6,3%) e asma em 3 (3,2%) (Tabela 3).

Foi possível calcular o índice de massa corpórea (IMC) em 92 pacientes, com uma mediana 25 e variação de 14 a 39. Vinte e quatro pacientes (26%) tinham sobrepeso e 21 (22,8%) tinham obesidade.

Tabela 3 - Comorbidades apresentadas a admissão para a cirurgia da metástase.

COMORBIDADES - POPULAÇÃO TOTAL	N = 95	%
HAS	40	42,10%
Tabagismo	29	30,50%
DM	9	9,50%
Dislipidemia	9	9,50%
Etilismo	8	8,40%
Arritmia	7	7,40%
Hipotireoidismo	6	6,30%
IAM	4	4,20%
Asma	3	3,20%
Doença de Chagas	3	3,20%
Epilepsia	3	3,20%
Depressão	2	2,10%
DII	1	1,10%
AVE	1	1,10%
Acalasia	1	1,10%
Cirrose Hepática	1	1,10%
HPB	1	1,10%
Miocardiopatia Dilatada	1	1,10%
Osteoporose	1	1,10%
Valvopatia	1	1,10%
Marcapasso	1	1,10%
PAF	1	1,10%
TAB	1	1,10%
TEP	1	1,10%
Hepatite C	1	1,10%
Cannabis	1	1,10%
Cocaína	1	1,10%
DPOC	0	0,00%

N: população total estudada; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: diabetes mellitus; DII: doença inflamatória intestinal; IAM: infarto agudo do miocárdio; AVE: Acidente Vascular Encefálico; DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; HPB: hiperplasia prostática benigna; PAF: Polipose Adenomatosa Familiar; TAB: transtorno afetivo bipolar; TEP: tromboembolismo pulmonar

5.2 Características do tumor primário

O tumor primário, topograficamente, teve a seguinte distribuição: trinta e cinco (36,8%) pacientes com tumor de reto, 33 (34,7%) com tumor de sigmoide, 17 (17,9%) em cólon direito, 9 (9,5%) em cólon esquerdo e 1 (1,1%) em cólon transverso (Figura 4).

Figura 4 - Topografia do tumor primário

O grau de diferenciação pode ser identificado em todos os casos com 14 (14,7%) bem diferenciados, 74 (77,9%) moderadamente diferenciados e 6 (6,3%) pouco diferenciados. Não houve tumores indiferenciados.

5.2.1 Estadiamento do tumor primário

Na avaliação TNM, foi identificado estadiamento do tumor (T) em 90 pacientes. Havia 2 pacientes (2,2%) com tumor in situ (Tis), três (3,3%) com tumor T1, 8 (8,9%) com tumor T2, tumor T3 em 66 pacientes (73,3%) e tumor T4 em 11 pacientes (12,2%).

O estadiamento linfonodal foi possível em 87 pacientes sendo destes 24 pacientes (27,6%) sem linfonodos acometidos (N0), 37 (42,5%) com 1 a 3 linfonodos acometidos (N1) e 26 (29,9%) tiveram 3 ou mais linfonodos acometidos (N2).

No momento do diagnóstico do tumor primário, 66 pacientes (69,5%) possuíam metástase a distância sendo considerados M1 (Figura 5). Destes, havia metástase pulmonar em 15 (15,8%) pacientes (Figura 6).

Figura 5 - Gráfico constando a presença ou não de metástase ao diagnóstico.

Figura 6 - Gráfico constando a distribuição de metástase ao diagnóstico.

5.2.2 Tratamento neoadjuvante

Em relação ao tratamento quimioterápico, havia informação sobre terapia neoadjuvante e adjuvante para o tratamento do tumor primário em 75 pacientes, todos tendo sido submetidos à quimioterapia sistêmica com média de 6,24 e mediana de 6,0 ciclos (variando de 1 a 34).

5.3 Caracterização das metástases

O tempo médio de surgimento das metástases foi de 6,26 meses (variando entre 0 e 160,03 meses). A média de tempo entre a abordagem cirúrgica do tumor primário e das metástases foi de 14,21 meses com mediana de 8,56 meses (variando de -2,8 a 79,1). O marcador antígeno carcinoma embrionário (CEA) pré-operatório estava disponível em 85 casos com valor mediano de 6,28, variando de 0,9 a 20.664.

O número de lesões encontradas no intra-operatório variou de 1 a 14 com uma média de 3,45 e uma mediana de 2,00. Na avaliação do diâmetro das lesões, observou-se que o diâmetro máximo da maior lesão encontrada para cada caso individualmente, variou de 6 a 100 mm, com média de 32,7 e mediana de 27mm.

Dentre os 95 pacientes, durante o procedimento cirúrgico foi identificado invasão vascular em 6 (6,3%) dos casos: 3 (3,2%) invasão de supra-hepática direita, 1 (1,1%) invasão de veia porta direita, 1 (1,1%) invasão de artéria hepática e 1 (1,1%) invasão de veia cava inferior. Linfonodomegalia do hilo hepático foi observada em 13 (13,7%) pacientes durante o ato operatório. A arquitetura do parênquima hepático foi analisada identificando-se esteatose em 30 (31,6%) e fibrose em 7 (7,4%) das peças cirúrgicas. Demais 58 (61,05%) não apresentavam alterações estruturais no parênquima não neoplásico.

Das hepatectomias realizadas 47 (49,47%) foram consideradas ressecções menores (< 3 segmentos hepáticos) e 48 (50,52%) ressecções maiores (≥ 3 segmentos). Como resultado dos procedimentos foram obtidas margens livres em 66 (69,5%), microscopicamente comprometidas em 17 (17,9%) e macroscopicamente comprometida em 12 (12,6%) pacientes.

Linfadenectomia foi realizada em 66 (69,47%) pacientes durante o ato operatório. A população foi então dividida em dois grupos: com linfadenectomia (CL) e sem linfadenectomia (SL) do hilo hepático. Após o grupo CL foi novamente dividido em dois subgrupos: com linfadenectomia positiva para tumor (LP) e com linfadenectomia hilar negativa para tumor (LN). Os dois subgrupos foram comparados entre si.

5.4 Comparação dos grupos com linfadenectomia (CL) e sem linfadenectomia (SL)

5.4.1 Características gerais dos grupos

Dos 29 pacientes do grupo SL 15 (51,7%) foram do sexo masculino, enquanto dos 66 do grupo CL 37 (56,1%) foram do masculino (Figura 7). A média de idade no momento do procedimento foi de 56,2 anos no grupo SL e 59,9 no CL ($p = 0,16$).

Figura 7 - Distribuição do sexo comparando os grupos CL e SL.

SL: sem linfadenectomia; CL: com linfadenectomia; $p = 0,7$

Em relação às principais comorbidades e hábitos de vida os grupos apresentaram-se homogêneos, não havendo diferença estatística quando comparados (Tabela 4).

Tabela 4 - Comparação entre os grupos sem linfadenectomia e com linfadenectomia em relação às comorbidades.

COMORBIDADES - COMPARAÇÃO ENTRE GRUPOS SL e CL					
	SL		CL		p*
	n	% (Total 29)	n	% (Total 66)	
HAS	12	41,40%	28	42,40%	0,92
DM	2	6,90%	7	10,60%	0,72
DII	1	3,40%	0	0,00%	0,31
IAM	1	3,40%	3	4,50%	1,00
AVE	1	3,40%	0	0,00%	0,31
Asma	1	3,40%	2	3,00%	1,00
Tabagismo	8	27,60%	21	31,80%	0,81
Etilismo	2	6,90%	6	9,10%	1,00

* Adotado como nível de significância $p \leq 0,05$; SL: grupo sem linfadenectomia; CL grupo com linfadenectomia; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: diabetes mellitus; DII: doença inflamatória intestinal; IAM: infarto agudo do miocárdio; AVE: acidente vascular encefálico;

5.4.2 Características do tumor primário

Quanto ao sítio primário do tumor houve distribuição homogênea entre os grupos, não havendo diferença estatística ($p = 0,82$) (Tabela 5).

Tabela 5 - Distribuição do sítio do tumor primário entre os grupos sem linfadenectomia e com linfadenectomia.

TUMOR PRIMÁRIO				
	SL		CL	
	n	% (Total 29)	n	% (Total 66)
Cólon Direito	4	13,80%	13	19,70%
Cólon Transverso	0	0,00%	1	1,50%
Cólon Esquerdo	3	10,30%	6	9,10%
Sigmóide	9	31,00%	24	36,40%
Reto	13	44,80%	22	33,30%

* Adotado como nível de significância $p \leq 0,05$; Após análise multivariada $p=0,82$; SL: grupo sem linfadenectomia; CL grupo com linfadenectomia

No estadiamento do tumor primário (T) não houve diferença estatística entre os grupos com teste do $\chi^2 = 1,33$ e $p = 0,53$ (Tabela 6). No estadiamento linfonodal do tumor primário (N) houve homogeneidade entre os grupos CL e SL com $p = 0,30$ (Tabela 7). A presença de metástase pulmonar foi encontrada em 13 pacientes (19,7%) do grupo CL e em 2 pacientes (6,9%) do grupo SL, sem diferença estatística com $p = 0,14$.

Tabela 6 - Distribuição do estadiamento do tumor primário (T) entre os grupos sem linfadenectomia e com linfadenectomia.

ESTADIAMENTO T				
	SL		CL	
	n	% (Total 29)	n	% (Total 66)
T In situ	0	0,00%	2	3,20%
T1	2	7,10%	1	1,60%
T2	4	14,30%	4	6,50%
T3	17	60,70%	49	79,00%
T4	5	17,90%	6	9,70%

* Adotado como nível de significância $p \leq 0,05$; Após análise multivariada $p=0,21$; SL: grupo sem linfadenectomia; CL grupo com linfadenectomia

Tabela 7 - Distribuição do estadiamento linfonodal do tumor primário (N) entre os grupos sem linfadenectomia.

ESTADIAMENTO N				
	SL		CL	
	n	% (Total 29)	n	% (Total 66)
N0	6	23,10%	18	29,50%
N1	10	38,50%	27	44,30%
N2	10	38,50%	16	26,20%

* Adotado como nível de significância $p \leq 0,05$; Após análise multivariada $p=0,53$; SL: grupo sem linfadenectomia; CL grupo com linfadenectomia

Fonte: Elaborada pelo autor.

Em relação ao grau de diferenciação do tumor primário, no grupo CL 10 pacientes (15,2%) tinham tumor bem diferenciado, 51 pacientes (77,3%) tumor moderadamente diferenciado e 4 pacientes (6,1%) tumor pouco diferenciado. No grupo SL o tumor era bem diferenciado em 4 pacientes (13,8%), moderadamente diferenciado em 23 pacientes (79,3%) e pouco diferenciado em 2 pacientes (6,9%). Não houve diferença estatística com $p = 1$.

Os grupos foram homogêneos também em relação ao tratamento quimioterápico previamente ao procedimento cirúrgico para ressecção das metástases, sendo realizada em 25 pacientes (86,2%) do grupo SL e 57 pacientes (86,4%) do grupo CL, sem diferença estatística ($p = 1,00$). A média de ciclos realizados previamente à hepatectomia foi de 5,09 ciclos no grupo SL e de 6,68 no grupo CL ($p = 0,21$).

5.4.3 Características das metástases

No grupo SL o CEA pré-operatório dosado variou de 0,99 a 20.664, com mediana de 4,8. O tempo médio de abordagem das metástases após a cirurgia do tumor primário foi de 398 dias. O diâmetro máximo das lesões variou de 0,6 a 9,0cm, com média de 3,06cm. O número de lesões encontradas variou entre 1 e 7, com média de 3,06 lesões.

Quando analisado o grupo CL o CEA pré-operatório dosado variou de 0,9 a 10.924, com mediana de 227. O tempo médio entre a cirurgia das metástases e a do tumor primário foi de 438 dias. O diâmetro variou de 0,6 a 10cm, com média de 3,35cm. O número de lesões variou de 1 a 14 com média de 3,87.

No intraoperatório, a presença de invasão vascular de grandes vasos foi evidenciada em 1 paciente (3,4%) no e em 5 pacientes (7,6%) no grupo CL, sem significância estatística ($p = 0,66$). Quando comparada a presença de linfonodomegalia no hilo hepático, houve uma predominância no grupo CL, estando presente em 13 pacientes (19,7%), e em nenhum paciente de SL ($p = 0,02$).

5.4.4 Dados relacionados às cirurgias das metástases e ao desfecho

O número de segmentos ressecados no grupo SL variou de 1 a 5 com média de 2,51, enquanto no grupo CL variou de 1 a 7 com média de 3,07, sem diferença estatística entre os grupos com $p = 0,219$.

Em relação à margem cirúrgica, avaliando margem livre, microscopicamente e macroscopicamente comprometida, o grupo SL teve um percentual maior de margens macroscopicamente comprometidas, foram 8 pacientes (27,6%) contra 4 pacientes (6,1%) com diferença estatística ($p = 0,01$) (Tabela 8).

Tabela 8 - Comparação da margem de ressecção entre os grupos sem linfadenectomia e com linfadenectomia.

	MARGEM			
	SL		CL	
	n	% (Total 29)	n	% (Total 66)
Livre	18	62,10%	48	72,70%
Microscopicamente acometida	3	10,30%	14	21,20%
Macroscopicamente acometida	8	27,60%	4	6,10%

* Adotado como nível de significância $p \leq 0,05$; Após análise multivariada $p=0,01$; SL: grupo sem linfadenectomia; CL grupo com linfadenectomia

Fonte: Elaborada pelo autor.

Na avaliação do parênquima hepático pelo anatomopatológico, os grupos foram homogêneos no que tange a presença de esteatose e de fibrose hepática (Figura 8).

Figura 8 - Distribuição de alterações estruturais no fígado adjacente a área de ressecção.

CL: com linfadenectomia; SL: sem linfadenectomia

Fonte: Elaborada pelo autor.

Em relação ao tempo cirúrgico dos procedimentos de ressecção das metástases, o grupo CL teve maior tempo cirúrgico, em média 6,76 horas em comparação ao grupo SL que teve média de 5,1 horas ($p = 0,002$). Não houve

diferença quando comparado o tempo de internação, médias de 7,83 dias para o grupo CL e 7,03 dias para o grupo SL ($p = 0,284$) (Tabela 9).

Tabela 9 - Comparação dos tempos operatório e de internação entre os grupos sem linfadenectomia e com linfadenectomia.

TEMPO CIRÚRGICO / INTERNAÇÃO				
		SL	CL	p
		T	T	
Tempo Cirúrgico (horas)	Mediana	5,25	6,29	0,002
	Mínimo	2,33	2,46	
	Máximo	8,00	16,00	
	Média	5,10	6,76	
	Desvio Padrão	1,56	2,56	
Tempo de Internação (dias)	Mediana	6,00	6,50	0,284
	Mínimo	3,00	2,00	
	Máximo	26,00	51,00	
	Média	7,03	9,27	
	Desvio Padrão	4,04	7,83	

* Adotado como nível de significância $p \leq 0,05$; T: tempo;
SL: grupo sem linfadenectomia; CL: grupo com linfadenectomia

Em relação à utilização de hemoderivados no transoperatório, comparando os volumes transfundidos entre concentrado de hemácia (CH), plasma fresco congelado (PFC) e plaquetas, não houve diferença estatística entre os grupos (Tabela 10).

Tabela 10 - Volume de hemocomponentes transfundidos nos grupos sem linfadenectomia e com linfadenectomia.

HEMOTRANSFUSÃO				
		SL VOL (ml)	CL VOL (ml)	p
Plasma Fresco Congelado	Mediana	0,00	0,00	0,957
	Mínimo	0,00	0,00	
	Máximo	5215,00	1824,00	
	Média	330,03	171,72	
	Desvio Padrão	1030,58	370,95	
Concentrado de Hemácias	Mediana	0,00	0,00	0,614
	Mínimo	0,00	0,00	
	Máximo	1920,00	1576,00	
	Média	238,58	252,31	
	Desvio Padrão	470,14	408,07	
Plaquetas	Mediana	0,00	0,00	0,507
	Mínimo	0,00	0,00	
	Máximo	0,00	354,00	
	Média	0,00	5,36	
	Desvio Padrão	0,00	43,57	

* Adotado como nível de significância $p \leq 0,05$; SL: grupo sem linfadenectomia; CL grupo com linfadenectomia; VOL: volume em mililitros

Fonte: Elaborada pelo autor.

Complicações operatórias foram encontradas em 22 pacientes, sendo 5 pacientes (17,5%) do grupo SL e 17 pacientes (25,8%) no grupo CL, sem diferença estatística entre eles ($p=0,37$) (Tabela 11). Quando comparados os tipos de complicação cirúrgica, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos com $p=0,55$ para infecção do sítio cirúrgico, $p=0,43$ para fístulas, $p=0,31$ para sangramento, $p=0,68$ para coleções, $p=1,0$ para abscesso cavitário, $p=1,0$ para estenose e $p=0,57$ para deiscência.

Ocorreram 13 reintervenções, observando-se reabordagens em 6,9% dos pacientes SL e 16,7% no grupo CL com $p=0,33$. As complicações e tipo de intervenção realizada são descritas nas tabelas 12 e 13.

Tabela 11 - Distribuição de complicação e reabordagem entre os grupos sem linfadenectomia e com linfadenectomia da população submetida a ressecção hepática por metástase de câncer colorretal entre 01 de janeiro de 2005 a 28 de fevereiro de 2017 no Hospital das CL.

Complicação Pós-Operatória					
	SL		CL		
	n	% (Total 29)	n	% (Total 66)	p
Complicação Cirúrgica	5	17,5%	17	25,8%	0,37
Reabordagem	2	0,00%	11	16,70%	0,33

* Adotado como nível de significância $p \leq 0,05$; SL: grupo sem linfadenectomia; CL grupo com linfadenectomia

Tabela 12 - Complicações cirúrgicas e necessidade de reabordagem no grupo CL.

COMPLICACOES CL	
Complicação	Reabordagem
Abscesso	Percutânea
Abscesso	Percutânea
Corpo Estranho	LE
Coleção	Não
Coleção	Percutânea
Coleção	Percutânea
Deiscência	Cirúrgica
Deiscência	Cirúrgica
Fístula	Não
Fístula	Não
Fístula	Não
Fístula	LE + peritoniotomia
Fístula	Tentou CPRE
Fístula + coleção	Percutânea
Fístula + estenose	Percutânea
Infecção de sitio cirúrgico	Não
Úlcera perfurada	LE + peritoniotomia

* CL grupo com linfadenectomia; LE: laparotomia exploradora; CPRE: colangiopancreatografia retrógrada endoscópica

Tabela 13 - Complicações cirúrgicas e necessidade de reabordagem no grupo SL.

COMPLICACOES SL	
Complicação	Reabordagem
Abscesso	Não – antibióticos
Coleção	Drenagem percutânea
Estenose de vias biliares	Não
Fístula biliar	Não – autolimitada
Sangramento	LE - Revisão de hemostasia

* SL: grupo sem linfadenectomia; LE: laparotomia exploradora

Foi realizada ainda, graduação da gravidade das complicações em acordo com a escala de Clavien Dindo e com comparação entre os grupos (Tabelas 14 e 15).

Tabela 14 - Graduação das complicações no grupo CL.

COMPLICACAO/ESCALA DE CLAVIEN-DINDO GRUPO CL	
I	4
II	1
IIIA	9
IIIB	0
IVA	0
IVB	0
V	3

* CL grupo com linfadenectomia;

Tabela 15 - Graduação das complicações no grupo SL.

COMPLICACAO/ESCALA DE CLAVIEN-DINDO GRUPO SL	
I	0
II	1
IIIA	1
IIIB	1
IVA	0
IVB	0
V	0

* SL: grupo sem linfadenectomia;

Após a ressecção hepática 24 pacientes (82,8%) do grupo SL e 45 pacientes (69,2%) do grupo CL foram submetidos a quimioterapia adjuvante, não houve diferença estatística entre os grupos ($p = 0,17$).

Quando comparada a recidiva entre os grupos CL e SL. Houve recidiva torácica em 20,7% de SL e 20,3% de CL, com $p = 0,97$. Recidiva hepática ocorreu em 48,3% dos SL e 43,1% dos CL, com $p = 0,64$. Foi identificada recidiva abdominal em 13,8% de SL contra 27,7% de CL, com $p = 0,14$. Identificou-se recorrência do tumor primário em 3,4% de SL e 0% de CL, com $p = 0,31$. Houve surgimento de metástase cerebral em 6,9% de SL e 0% de CL, com $p = 0,09$.

Quando comparados os tempos entre a cirurgia da metástase hepática e a recidiva tumoral não houve qualquer diferença estatística com $p = 0,564$ para o tórax, $p = 0,749$ para o fígado e $p = 0,395$ para o abdome. A recidiva torácica surgiu

de 126 a 817 dias com média de 381,16 e mediana de 273,50 no grupo SL. No grupo CL variou de 19 a 1310 dias com média de 470,5 e mediana de 385,0.

O tempo de recidiva hepática oscilou de 0 a 1748 dias no grupo SL com média de 548,28 e mediana de 294,50. No grupo CL variou de 50 a 966 dias com média de 315,67 e mediana de 216,0. A recidiva abdominal ocorreu entre 0 e 700 dias no grupo SL com média de 282 e mediana de 214. Já no grupo CL variou entre 34 e 1085 dias com média de 455,5 e mediana de 303,5.

No grupo SL 20 pacientes (69%) evoluíram a óbito, sem diferença estatística, quando comparado aos 37 pacientes (56,9%) do grupo CL com $p = 0,27$. Foi comparada a sobrevida entre ambos utilizando o método da estimação e da curva de Kaplan – Meyer com teste de Log-Rank adotando como variável censora o óbito (Figura 9). O teste de Log – Rank foi igual a 0,30 com $p = 0,59$, sem diferença estatística entre as curvas de sobrevida.

Figura 9 - Curva de sobrevida comparando grupo sem linfadenectomia e com linfadenectomia.

Tempo de seguimento: tempo de acompanhamento após a realização do procedimento cirúrgico em dias; 0,00: grupo sem linfadenectomia; 1,00: grupo com linfadenectomia

5.5 Comparação entre os grupos de pacientes com linfonodo positivo (LP) e negativo (LN) para acometimento neoplásico

5.5.1 Classificação TNM do tumor primário nos subgrupos LP e LN

Na avaliação da positividade dos linfonodos hepáticos em relação ao estadiamento T do tumor primário, houve um maior número de casos em estágio T3 para o tumor primário no subgrupo LN em relação ao subgrupo LP, com diferença estatística, $p = 0,04$ (Tabela 16).

Tabela 16 - Estadiamento do tumor primário (T) entre os subgrupos com e sem positividade para metástase no hilo hepático.

ESTADIAMENTO T vs POSITIVIDADE DO HILO				
	LN		LP	
	n	% (Total 53)	n	% (Total 09)
T In situ	1	1,90%	1	11,10%
T1	0	0,00%	1	11,10%
T2	3	5,70%	1	11,10%
T3	45	84,90%	4	44,40%
T4	4	7,50%	2	22,20%

*Adotado como nível de significância $p \leq 0,05$; Análise multivariada $p=0,04$; LN: linfadenectomia negativa; LP: linfadenectomia positiva

Quanto ao estadiamento linfonodal do tumor primário, os achados foram homogêneos e a análise estatística não demonstrou diferença entre os grupos com $p = 0,30$ (Tabela 17). Em relação ao número absoluto de linfonodos positivo na peça do tumor primário, no subgrupo LN foram encontrados 0 a 13 linfonodos positivos com média de 2,35, enquanto no subgrupo LP foram encontrados 0 a 9 com média de 3,16. Não houve diferença estatística entre os subgrupos com $p = 0,562$.

Tabela 17 - Estadiamento linfonodal do tumor primário (N) entre os subgrupos com e sem positividade para metástase no hilo hepático.

ESTADIAMENTO N vs POSITIVIDADE DO HILO HEPÁTICO				
	LN		LP	
	n	% (Total 53)	n	% (Total 08)
N0	16	30,20%	2	25,00%
N1	25	47,20%	2	25,00%
N2	12	22,60%	4	50,00%

*Adotado como nível de significância $p \leq 0,05$; Análise multivariada $p=0,30$;
LN: linfadenectomia negativa; LP: linfadenectomia positiva

5.5.2 Grau de diferenciação do tumor primário

Em relação ao grau de diferenciação do tumor primário, tivemos no grupo LN 9 pacientes (16,4%) com tumor bem diferenciado, 42 pacientes (76,4%) moderadamente diferenciado e 3 (5,5%) pouco diferenciado. Não houve diferença estatística ($p=0,89$) quando comparado ao grupo LP, 1 paciente (9,1%) de bem diferenciado, 9 pacientes (81,8%) de moderadamente diferenciado e 1 paciente (9,1%) com tumor pouco diferenciado.

5.5.3 Presença de metástase pulmonar e tempo de seguimento

Em relação a presença de metástase pulmonar prévia a abordagem hepática não houve diferença estatística ($p=0,68$) entre os subgrupos, com 10 pacientes (18,2%) do grupo LN e 3 pacientes (27,3%) do grupo LP.

Quanto ao tempo de surgimento de metástases no subgrupo LN variou de 0 a 1.657 dias com média de 138,85, enquanto em LP variou de 0 a 1.801 com média de 437,45, sem diferença estatística entre eles ($p = 0,297$).

5.5.4 Valor do CEA pré-operatório, número e diâmetro máximo da maior lesão

O CEA pré-operatório variou de 0,9 a 10,924 no grupo LN com mediana de 6,23 e no grupo LP variou de 1,7 a 522 com mediana de 10,40, não apresentando diferença estatística entre os grupos com $p = 0,167$.

Em relação ao número de lesões e o diâmetro máximo da maior lesão entre os dois grupos, a média do número de lesões no subgrupo LP (5,9) foi maior em relação ao subgrupo LN (3,47), com diferença estatística ($p=0,017$). O mesmo ocorreu quando comparado as médias do diâmetro máximo da maior lesão no

subgrupo LP (5,82 cm) e o subgrupo LN (2,86 cm) com $p=0,0$ (Tabela 21). Em ambas as comparações houve diferença estatística entre os dois subgrupos, demonstrando que, na população estudada, quanto maior o número de lesões hepáticas e maior o diâmetro das lesões, maior a chance de a linfadenectomia ser positiva com $p < 0,001$ e $p = 0,02$ respectivamente (Tabela 18).

Tabela 18 - Diâmetro máximo e o número de lesões entre os subgrupos com e sem positividade para metástase no hilo hepático.

NÚMERO E DIÂMETRO DAS LESÕES X POSITIVIDADE DO HILO				
		LN	LP	p
Número de Lesões	Média	3,47	5,90	0,017
	Desvio Padrão	2,89	3,61	
Diâmetro Máximo	Média	2,86	5,82	0,000
	Desvio Padrão	2,15	1,83	

*Adotado como nível de significância $p \leq 0,05$; diâmetro máximo: diâmetro máximo da maior lesão hepática em centímetros; LN: linfadenectomia negativa; LP: linfadenectomia positiva

5.5.5 Presença de invasão vascular hepática pela metástase, margem cirúrgica e número de linfonodos no hilo hepático

A presença de invasão vascular hepática pela metástase esteve presente em 3 pacientes (27,3%) no subgrupo LP comparado a 2 pacientes (3,6%) no subgrupo LN. Este evento foi significativamente superior no subgrupo LP com $p = 0,03$. A presença de invasão vascular aumentou em 9,9 vezes a chance de acometimento metastático linfonodal do hilo hepático, odds ratio 9,94 com intervalo de confiança (I.C.) de 95% (1,43 – 68,97).

Em relação à margem cirúrgica, o subgrupo LN teve 42 pacientes (76,4%) com margem cirúrgica livre, 11 pacientes (20%) com margem microscópica e 2 pacientes (3,6%) macroscópica comprometida, enquanto no subgrupo LP havia 6 pacientes (54,5%) com margens livres, 3 pacientes (27,3%) com microscópica e 2 pacientes (18,2%) com margem macroscópica comprometidas. Não houve diferença estatística entre LP e LN no tocante à margem cirúrgica ($p=0,15$).

Nos dois subgrupos, o número total de linfonodos dissecados variou de 1 a 13 linfonodos, com média de 4,81 no subgrupo LN e 5,18 no subgrupo LP, com uma mediana de 5 em ambos, sem diferença estatística (Tabela 19).

Tabela 19 - Número de linfonodos dissecados na peça do tumor primário, número de linfonodos positivos do tumor primário, tempo de surgimento da metástase, CEA pré-operatório e número de linfonodos dissecados no hilo hepático entre os grupos.

POSITIVIDADE DO HILO HEPÁTICO vs NÚMERO DE LINFONODOS, CEA E TEMPO DE SURGIMENTO DA METÁSTASE				
		LN	LP	p
Número de Linfonodos (primário)	Mediana	13,00	12,00	0,976
	Mínimo	0,00	11,00	
	Máximo	78,00	21,00	
	Média	15,41	14,20	
	Desvio Padrão	12,47	4,32	
Número de Linfonodos Positivos (primário)	Mediana	1,50	2,50	0,562
	Mínimo	0,00	0,00	
	Máximo	13,00	9,00	
	Média	2,35	3,16	
	Desvio Padrão	3,19	3,54	
Tempo de Surgimento da Metástase	Mediana	0,00	0,00	0,297
	Mínimo	0,00	0,00	
	Máximo	54,47	59,21	
	Média	4,56	14,38	
	Desvio Padrão	10,48	22,65	
CEA Pré-Operatório	Mediana	6,23	10,40	0,167
	Mínimo	0,90	1,70	
	Máximo	10924,00	522,00	
	Média	251,35	100,59	
	Desvio Padrão	1541,81	169,41	
Número de Linfonodos Dissecados (hilo)	Mediana	5,00	5,00	0,781
	Mínimo	1,00	1,00	
	Máximo	13,00	13,00	
	Média	4,81	5,18	
	Desvio Padrão	2,81	3,70	

* Adotado como nível de significância $p \leq 0,05$; Tempo de surgimento da metástase: tempo entre o diagnóstico do tumor primário e o surgimento da metástase hepática em meses; LN: linfadenectomia negativa; LP: linfadenectomia positiva

5.5.6 Presença de recidiva e tempo de aparecimento, mortalidade operatória e sobrevida

A presença de recidiva torácica foi identificada em 13 pacientes (24,1%) no subgrupo LN e em nenhum do subgrupo LP, sem diferença estatística ($p=0,11$). Recidiva hepática ocorreu em 22 pacientes (40,7%) do subgrupo LN e em 6 pacientes (54,5%) do grupo LP, também sem diferença estatística ($p=0,51$). Recidiva peritoneal ocorreu em 13 pacientes (24,1%) no subgrupo LN e em 5 pacientes (45,5%) no subgrupo LP, sem diferença estatística ($p=0,27$). Nenhum paciente dos grupos teve recidiva do tumor primário ou evoluiu com metástase cerebral.

O tempo de recorrência da doença após a cirurgia de ressecção das metástases variou de 19 a 1.310 dias no grupo LN com uma média de 470,5 e mediana de 385 dias. Na recidiva hepática esse tempo variou de 60 a 966 dias no subgrupo LN com média de 334,45 e mediana de 254 dias e no subgrupo LP foi de 50 a 575 dias com média 246,8 e mediana de 148,5 dias. Não houve diferença estatísticas entre os subgrupos. Já em relação ao tempo de recidiva peritoneal, foi menor no subgrupo LP com média de 152 e mediana de 160 dias, variando de 50 a 575 dias, quando comparado ao subgrupo LN que variou de 34 a 1.085, com média de 572 e mediana de 476 dias, estatisticamente significativo com $p=0,02$.

O desfecho óbito foi mais frequente no grupo com linfadenectomia do hilo hepático positiva para neoplasia com $p = 0,02$ (Tabela 20). Em LP houve óbito em 90,9% dos pacientes comparando com 50% de LN. Odds ratio foi calculado em 10,0 com I.C. de 95% (1,20 – 83,62). Aqueles com positividade no hilo tiveram 10 vezes mais chance de morrer.

Tabela 20 - Mortalidade entre os grupos linfadenectomia do hilo hepático negativa ou positiva para metástase.

MORTALIDADE vs POSITIVIDADE DO HILO HEPÁTICO				
	LN		LP	
	n	% (Total 54)	n	% (Total 11)
Óbito	27	50,00%	10	90,90%

* Adotado como nível de significância $p \leq 0,05$; $p = 0,02$; LN: linfadenectomia negativa; LP: linfadenectomia positiva

Foi avaliada a sobrevida comparando os dois subgrupos utilizando a curva de Kaplan-Meier e teste de Log-Rank, adotando como variável censora o óbito. O teste de Log-Rank foi igual a 16,49 com $p < 0,001$, mostrando diferença estatística entre

as sobrevidas com o grupo LN apresentando valores significativamente superiores de sobrevida (Figura 10).

Figura 10 - Curva de sobrevida comparando grupo com linfadenectomia do hilo hepático positiva e negativa para neoplasia.

Tempo de seguimento: tempo de acompanhamento após a realização do procedimento cirúrgico em dias; 0,00: grupo linfadenectomia negativa; 1,00: grupo linfadenectomia positiva

Fonte: Elaborada pelo autor.

6 *DISCUSSÃO*

6 DISCUSSÃO

O Câncer colorretal é problema crescente de saúde pública no Brasil e no mundo ocupando a terceira posição entre as neoplasias mundialmente (BRAY *et al*, 2018). As metástases hepáticas têm importante impacto quando consideradas as taxas de morbimortalidade neste grupo de pacientes (BRAY *et al*, 2018; ADAM; KITANO, 2019).

Cerca de 1/3 dos casos da doença parecem estar associados a hereditariedade. Entretanto, aproximadamente 65% das mutações encontradas estão associadas a fatores ambientais. A idade e a obesidade destacam-se como fatores de risco, sendo os hábitos alimentares de suma importância, a exemplo de pacientes que migram de áreas de baixa para áreas de alta prevalência de tumor colorretal, tendem a ter aumento da incidência da doença, em acordo com a mudança dos hábitos de vida adquiridos como aumento da ingestão de carne vermelha e gorduras saturadas (Church, 2011; Moore; Baxter; Guillen, 2011).

Em nosso estudo a população estudada foi bastante homogênea e compatível com a epidemiologia descrita para o câncer colorretal. Em relação ao sexo, notou-se discreta predileção pelo sexo masculino (54,7%) em relação ao feminino (45,3%), como descrito na literatura (Church, 2011; Moore, H.G.; Baxter, N. N.; Guillen). A idade constituiu um dos principais fatores de risco para o aparecimento de câncer colorretal, sendo que praticamente 90% dos tumores são diagnosticados a partir dos 50 anos de idade (Church, 2011; Moore, H.G.; Baxter, N. N.; Guillen). Seguindo este perfil, a população estudada apresentou com uma média de idade de 58,8 anos. O CCR pode ter como via de disseminação a progressão intra-mural, transmural e, transcelômica, além de linfática e hematogênica. Assim, a disseminação do tumor primário ocorre predominantemente para o fígado e para os pulmões, sendo ossos e cérebro pouco acometidos (Church, 2011; Moore, H.G.; Baxter, N. N.; Guillen).

As lesões hepáticas podem ser facilmente identificadas por USG, com alta sensibilidade, entretanto inferior à da tomografia, exame atualmente difundido e prioritariamente utilizado no diagnóstico e seguimento (Church, 2011; Moore, H.G.; Baxter, N. N.; Guillen). Na tomografia trifásica as lesões são mais facilmente identificadas na fase portal, em que se apresentam como lesões hipodensas. A ressonância magnética atualmente vem sendo considerada método de maior

sensibilidade, ganhando espaço no estudo de lesões indeterminadas, podendo concluir o diagnóstico com maior acurácia, especialmente quando empregado contraste hepatoespecífico como o ácido gadoxético (Van VLEDDER *et al*, 2015). Os exames de imagem têm importante papel no diagnóstico e tratamento, permitindo avaliar a presença, o número, a localização e a relação com as estruturas vasculares e biliares, contribuindo para o planejamento cirúrgico e evitando assim, tentativas de ressecções fúteis (Van VLEDDER *et al*, 2015).

Uma vez indicada ressecção das metástases em pacientes com achado de imagem típico e CEA elevado, habitualmente não há necessidade de confirmação com biópsia. Os exames de imagem, anteriormente utilizados para estadiamento, assumem novo papel. A ultrassonografia no intraoperatório traz valiosas informações adicionais, auxiliando na estratégia cirúrgica e demonstrando lesões adicionais em até 10% dos pacientes (Van VLEDDER *et al*, 2015).

Na última década a melhora nos resultados em relação ao tratamento do câncer colorretal com metástases pode ser atribuído ao aumento da ressecção hepática em pacientes selecionados e à maior eficácia dos regimes de quimioterapia. Recentemente avanços técnicos vem possibilitando a ressecção mais ampla, com tratamento de múltiplas lesões valendo-se de ressecções poupadoras de parênquima hepático, ressecções cirúrgicas em dois tempos, embolização portal pré-operatória, ressecção combinada com ablação. Apesar de todo o empenho cirúrgico, combinado a quimioterapia neoadjuvante e adjuvante aproximadamente 60% dos pacientes com ressecção R0 terão recidiva da doença (Van VLEDDER *et al*, 2015).

A avaliação de fatores de risco como preditores para a recidiva tumoral é suma importância melhorar a seleção dos pacientes que serão submetidos ao tratamento cirúrgico. A sobrevida dos pacientes com câncer colorretal em estágio IV tem aumentado nos últimos anos em decorrência principalmente do aprimoramento técnico cirúrgico e maior eficácia dos tratamentos quimioterápicos. A extensão linfonodal das metástases hepáticas para o hilo hepático piora o prognóstico (JAECK *et al*, 2002; ADAM *et al*, 2008, PULITANÒ *et al*, 2012)

Nosso estudo teve o objetivo principal de avaliar os resultados das ressecções hepáticas associadas à linfadenectomia do pedículo hepático num serviço especializado em cirurgia hepatobiliar, realizada por um grupo restrito de cirurgiões com formação semelhante, ainda que pese ser um hospital escola com a

participação de residentes e *fellows* em algumas etapas dos procedimentos. Quando comparamos os grupos submetidos (CL) ou não (SL) a linfadenectomia, eles se mostraram homogêneos na maioria dos parâmetros avaliados. Não houve qualquer diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos em relação a sexo, idade, hábitos de vida e comorbidades associadas. Isto já era esperado já que a indicação foi baseada em critérios de ressecabilidade das metástases e na performance dos pacientes, sendo a linfadenectomia realizada de rotina. Quanto às características do tumor primário, foram avaliados o sítio primário, grau de diferenciação histológica, estadiamento T e N, uso prévio de quimioterapia, bem como a presença ou não de metástases pulmonares ao diagnóstico. Numa avaliação global, em relação ao tumor primário, a maioria estava localizado no reto (35, 36,8%) e sigmoide (33, 34,7%), moderadamente diferenciado em 74 pacientes (77,9%), em estágio T3 (66, 73,3%). No momento do diagnóstico 66 pacientes (69,5%) apresentavam metástases sincrônicas. A maioria dos pacientes realizaram quimioterapia (75, 78,9%%). Não houve diferença estatística em relação a esses quesitos comparativamente entre os grupos SL e CL, com predomínio de lesões em cólon esquerdo/reto (CRUZ *et al*, 2007). Dois pacientes do grupo CL tiveram estadiamento tumoral primário Tis, justificando-se o fato pela realização de neoadjuvância com evidente resposta tumoral e regressão da lesão primária, refletida na análise do de estadiamento anatomopatológico (pós-operatório) (PINHO, 2007).

Em relação às características das metástases nesta população, o tempo médio para detecção da doença metastática foi em torno de 6 meses. O tempo médio para a ressecção das metástases em relação à cirurgia do tumor primário, foi em torno de 14 meses, chegando até 79 meses. A mediana foi em torno de 8 meses e alguns casos a ressecção das metástases foi prévia à cirurgia do tumor primário. Este tempo pode ser considerado longo em relação às recomendações e decorreu principalmente do atraso no encaminhamento para avaliação cirúrgica. O número médio de lesões hepáticas foi de 3,45 por paciente, variando de 1 a 14 lesões. A presença de invasão vascular durante o procedimento operatório foi detectada em 6 casos (6,3%) e desses, a metade eram de veias supra-hepáticas.

O porte da ressecção avaliado pelo número de segmentos ressecados também foi semelhante entre os grupos. Não houve diferença que poderia gerar impacto no tempo operatório ou complicações secundárias ao procedimento. Em

relação às ressecções das metástases, cerca de metade foi considerada ressecções maiores, isto é, mais de 3 segmentos, realizadas em 48 pacientes (50,52%). Tiveram margem microscópica comprometida 17 pacientes (17,9%) e macroscópica em 12 pacientes (12,6%). Nestes casos, a maioria decorrentes de limites vasculares.

Dividindo a população do estudo em dois grupos, sem linfadenectomia (SL) – 29 pacientes (30,52%) e com linfadenectomia (CL) – 66 pacientes (69,47%), as mesmas características foram avaliadas entre eles. Em relação aos dados demográficos (sexo, média de idade, comorbidades), os grupos foram semelhantes.

As características do tumor primário entre os grupos SL e CL também foram semelhantes, apresentando uma distribuição homogênea em relação à localização do tumor, estadiamento e grau de diferenciação. O tratamento quimioterápico prévio à cirurgia também foi semelhante, sendo realizado em 86,2% no grupo SL e em 86,4% no grupo CL.

Quanto às características das metástases nos dois grupos, os dados também foram homogêneos, não sendo demonstrada diferença quando avaliado o CEA pré-operatório, número e diâmetro das lesões e o tempo transcorrido para a abordagem cirúrgica.

Foi observado um predomínio absoluto de linfadenomegalia hilar no grupo CL, descrito na ficha operatória em 13 pacientes (19,7%) e em nenhum paciente do grupo SL. Isto pode ser interpretado apenas como uma falta de informação por se tratar de estudo retrospectivo, e simples ausência de descrição de possíveis achados no hilo hepático nos pacientes que não foram submetidos a linfadenectomia.

No intraoperatório, a presença de invasão macro vascular bem como o diâmetro da maior lesão foram comparadas, sem diferença estatística entre os grupos. A presença de parênquima hepático não tumoral doente, em conjunto a execução de procedimento cirúrgico de maior magnitude (hepatectomias maiores) constituiriam a maior causa de complicações ou mesmo falência hepática associada a ressecções hepáticas (BALZAN; GAMA-RODRIGUES; BELGHITI, 2007). Na nossa amostra houve homogeneidade na análise histopatológica do fígado adjacente, descartando possível impacto negativo no curso pós-operatório. O grupo SL teve um percentual maior de margem macroscópica comprometida (8, 27,6%) em relação ao grupo CL (4, 6,1%), não se encontrando uma justificativa para este achado.

Quando comparados os dados do ato operatório, o tempo cirúrgico transcorrido no grupo com linfadenectomia foi em média, aproximadamente 1 hora a mais, com diferença estatística ($p = 0,002$). Essa diferença pode ser atribuída ao passo adicional da linfadenectomia.

Apesar do maior tempo transcorrido de ato operatório em CL, não houve aumento no tempo de internação neste grupo (6,5 dias) quando comparado aos pacientes SL (6 dias), nem aumento da utilização de hemoderivados. Quanto às taxas de complicações pós-operatórias e necessidade intervenção, não houve diferença entre os grupos. Quando comparadas a incidência de fístulas biliares e estenose, apesar de complicações esperadas para a linfadenectomia, não houve diferença estatística significativa entre os grupos. Estes dados são compatíveis com a literatura, em que a linfadenectomia locorregional do hilo hepático demonstrou-se segura e exequível para os diversos tumores primários e secundários do fígado (ERCOLANI *et al*, 2004).

Na literatura ainda permanece a dúvida dos benefícios da realização rotineira de linfadenectomia do hilo hepático, por aparentemente não fazer diferença em relação ao tempo livre de doença e à sobrevida, embora acredite-se que em pacientes de alto risco haja benefício na linfadenectomia (LAURENT *et al*, 2004). A presença de envolvimento linfonodal do hilo hepático é considerada metástase a distância, gerada pela própria metástase hepática. Por anos vem sendo considerada como contraindicação formal para a realização de hepatectomia, pois assim como a presença de outras lesões a distância, refletiria prognóstico sombrio, sem ganho sobrevida (Van VLEDDER *et al*, 2015).

Em nosso estudo, pode-se ponderar que a realização rotineira de linfadenectomia não proporcionou benefício nos termos de recidiva tumoral ou sobrevida, e que apesar de um aumento do tempo cirúrgico, não houve impacto na taxa de complicação e/ou da necessidade de intervenção no pós-operatória. Esses dados são compatíveis com os achados até então apresentados em estudos que demonstram que a linfadenectomia de rotina não implicaria em melhora do resultado oncológico cirúrgico (Van VLEDDER *et al*, 2015).

Entretanto, estima-se que até 28% dos pacientes com metástase hepática possam apresentar micrometástases no hilo hepático. Porém, a detecção prévia de tais lesões apresenta extrema dificuldade, mesmo no intraoperatório. Pacientes com micrometástases localizadas exclusivamente em linfonodos hilares podem se

beneficiar desta ressecção, mas não se sabe se esta afirmativa poderia ser extrapolada para pacientes com achado de adenomegalia. (Van VLEDDER *et al*, 2015; LAURENT, *et al* 2004).

Em nosso estudo, pôde-se ponderar que a realização rotineira de linfadenectomia não proporcionou benefício em termos de recidiva tumoral ou sobrevida. Houve um aumento do tempo cirúrgico, mas sem impacto na taxa de complicação e/ou da necessidade de intervenção no pós-operatória. Esses dados são compatíveis com os achados até então apresentados em estudos que demonstram que a linfadenectomia de rotina não implicaria em melhora do resultado oncológico cirúrgico (Van VLEDDER *et al*, 2015). Por outro lado, alguns estudos evidenciam maior sobrevida de pacientes submetidos a linfadenectomia do pedículo hepático com acometimento restrito ao ligamento hepatoduodenal e retro pancreático (PULITANÒ *et al*, 2012).

Foi encontrada presença de linfonodos acometidos por metástase em 11 pacientes (16,6%) dos pacientes submetidos à linfadenectomia, dado compatível com a literatura que apresenta positividade para neoplasia nos linfonodos hilares em 5 a 28% daqueles com metástase hepática de câncer colorretal. Em pesquisa, para pacientes submetidos a quimioterapia neoadjuvante podem ser encontrados índices ainda menores de positividade, em torno de 3% (LAURENT, *et al* 2004; RIDDER *et al*, 2015; GURUSAMY; IMBER; DAVIDSON, 2008; BALZAN; SILVIO, 2016). No presente estudo, a maioria dos pacientes (57, 95%), foram submetidos a tratamento quimioterápico prévio à cirurgia.

Dos pacientes submetidos a linfadenectomia foram comparados os subgrupos com linfonodo positivo (LP) e linfonodo negativo (LN) para acometimento neoplásico, tentando-se identificar possíveis fatores de risco relacionados ao tumor primário e às metástases com a disseminação tumoral para linfonodos do hilo hepático.

Na literatura atual, a tese mais aceita para acometimento neoplásico linfonodal do hilo é que representariam metástases secundárias das próprias lesões hepáticas (Van VLEDDER *et al*, 2015). No presente estudo, considerando o tumor primário o estadiamento linfonodal, grau de diferenciação histológica, presença de lesão pulmonar e o intervalo de tempo entre o diagnóstico e o surgimento de metástase hepática não impactaram na presença de linfonodos positivos, não se observou diferença nos subgrupos LP e LN, reforçando que possivelmente as características do tumor primário não tenha influência no acometimento de linfonodos

do pedículo hepático (LAURENT *et al*, 2004). Um achado interessante em nosso estudo foi de maior número de estadiamento T3 (45, 84,9%) no subgrupo LN, quando comparado ao subgrupo LP (4, 44%). Este dado pode reforçar a não correlação de tumor primário mais avançado e maior risco para a presença de metástases linfonodal hilar. Os outros dados comparados como o grau de diferenciação do tumor primário, presença de outro sítio metastático, valor de CEA pré-operatório, também foram homogêneos entre os subgrupos LP e LN, compatíveis com o estudo Laurent *et al* (2004), que com positividade de 15% em linfonodos hilares para micrometástases, não identificou qualquer variável relacionada a dados gerais dos pacientes ou do tumor primário como fator de risco para acometimento neoplásico dos linfonodos do hilo hepático.

Na avaliação das metástases hepáticas, tanto o número de lesões como o tamanho, medido pelo diâmetro da maior lesão encontrada, foram diferentes na comparação entre os subgrupos. O número médio de lesões foram de 5,9 e 3,47, respectivamente nos subgrupos LP e LN. A média dos diâmetros foi maior no subgrupo LP em relação ao subgrupo LN, respectivamente 5,82 e 2,86 cm. Esses dados são difícil interpretação, já que podem estar relacionados a maior risco de disseminação linfática hilar por fatores locais, mas também pela maior probabilidade de doença sistêmica. Além disso, temos uma amostra pequena, numa avaliação retrospectiva. O mesmo pode ser considerado para a presença de invasão de invasão vascular que esteve mais presente no subgrupo LP (3 pacientes, 27,3%) do que no subgrupo LN (2 pacientes, 3,6%). Na literatura, estudos avaliando o número e tamanho das lesões, não os identificou como fatores de risco para acometimento metastático linfonodal do hilo hepático (LAURENT *et al*, 2004).

Dados da literatura relatam significativamente maior taxa de recidiva em pacientes com acometimento metastático de linfonodos do hilo hepático (91% de recidiva contra 59% em pacientes sem acometimento hilar). O fígado foi o sítio de recidiva mais frequentemente acometido em pacientes submetidos a hepatectomia por metástase de CCR com linfadenectomia hilar positiva para metástase (LAURENT *et al*, 2004). Alguns trabalhos avaliam que também é importante o nível de acometimento do hilo hepático, mostrando maior tempo livre de doença e com sobrevida superior a 30% em 5 anos, quando o achado de metástases se restringe ao ligamento hepatoduodenal e retro pancreático.

Em relação à recidiva tumoral, não houve diferença quanto à localização da recidiva entre os subgrupos LP e LN, Entretanto, em relação ao tempo de aparecimento de recidiva nas diferentes localidades, foi significativamente mais precoce na cavidade peritoneal no subgrupo LP que no subgrupo LN, medianas de 160 e 476 dias respectivamente.

Finalmente, foi comparado o desfecho em óbito entre pacientes com e sem linfonodos positivos. Enquanto o subgrupo LN teve taxa de óbito de 50% (comparável as estatísticas gerais para a doença), 90% dos pacientes LP faleceram. Estatisticamente, aumentaria a chance de óbito em 10 vezes nos pacientes que apresentaram positividade para neoplasia no hilo hepático.

A curva de sobrevida foi significativamente menor em pacientes com linfonodos positivos (5,5 meses) quando comparada aos pacientes sem metástases no hilo hepático (38,8 meses). Assim, os dados de sobrevida e desfecho óbito são compatíveis com a literatura, que demonstra conhecimento global do pior prognóstico em pacientes com metástases hilares (LAURENT *et al*, 2004; RIDDER *et al*, 2015; Van VLEDDER *et al*, 2015).

7 CONCLUSÃO

7 CONCLUSÃO

✓ O índice de positividade da linfadenectomia do hilo hepático, quando realizada rotineiramente é de 17% das amostras;

✓ Não foram identificados fatores de risco associados ao tumor primário e estadiamento inicial que indiquem a presença de linfonodos positivos para neoplasia no hilo hepático;

✓ Identificou-se o diâmetro da maior lesão hepática, número de lesões e presença de invasão vascular como fatores associados ao aumento do risco de metástase linfonodal hilar;

✓ A realização da linfadenectomia rotineira não imprimiu aumento do número absoluto de complicações relacionadas a hepatectomia ou reabordagens cirúrgicas;

✓ Com a adoção de linfadenectomia de rotina não houve incremento na sobrevida dos doentes ou redução nas taxas de recidiva;

✓ Pacientes com comprometimento neoplásico dos linfonodos hilares apresentaram sobrevida significativamente reduzida com maiores índices de mortalidade em relação aqueles sem metástase linfonodal hilar.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

- ADAM, R.; HAAS, R. J.; WICHERTS, D. A.; ALOIA, T. A.; DELVART, V.; AZOULAY, D.; BISMUTH, H.; CASTAING, D. Is hepatic justified after chemotherapy in patients with colorectal liver metastases resection and Lymph node involvement? **J Clin Oncol**, v. 26, n. 22, p. 3672-3680. August 2008. doi: 10.1200/JCO.2007.15.7297
- ADAM, R.; KITANO, Y. Multidisciplinary approach of liver metastases from colorectal câncer. **Ann Gastroenterol Surg**, v.3, n. 1, p. 50-56, January 2019. doi: 10.1002/ags3.12227. eCollection 2019 Jan.
- ADAM, R.; PASCAL, G.; AZOULAY, D.; TANAKA, K.; CASTAING, D.; BISMUTH, H. Liver resection for colorectal metastases: the third hepatectomy. **Ann Surg**, v. 238, n. 6, p.871-883, December 2003. doi: 10.1097/01.sla.0000098112.04758.4e.
- AUGUST, D. A.; SUGARBAKER, P. H.; SCHNEIDER, P. D. Lymphatic dissemination of hepatic metastases. Implications for the follow-up and treatment of patients with colorectal câncer. **Cancer**, v. 55, n. 7, p. 1490-1494, April 1985. doi: 10.1002/1097-0142(19850401).
- BALZAN, S. M. P.; GAMA-RODRIGUES, J.; BELGHITI, J. Mortalidade após ressecção hepática: determinação de um fator de risco pós-operatório precoce e eficaz. **ABCD Arq Bras Cir Dig**, v. 20, n. 1, p. 1-7, 20 January /Mach r 2007. doi.org/10.1590/S0102-67202007000100001
- BENNETT, J. J.; SCHMIDT, C. R.; KLIMSTRA, D. S.; GROMBMYER, S. R.; ISHILL, N. M.; D'ANGELICA, M.; DEMATTEO, R. P.; FONG, Y.; BLUMGART, L. H.; JARNAGIN, W.R. Perihepatic lymph node micrometastases impact outcome after partial hepatectomy for colorectal metastases. **Ann Surg Oncol**, v. 15, n. 4, p. 1130-1136, January / april 2008. doi: 10.1245/s10434-007-9802-0.
- BRAY, F.; FERLAY, J.; SOERJOMATARAM, I.; SIEGEL, R. L.; TORRE, L. A.; JEMAL, A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **Ca Cancer J Clin**, v. 68, n. 6, p. 394-424, November 2018. doi: 10.3322/caac.21492
- CARPIZO, D. R.; D'ANGELICA, M. Liver resection for metastatic colorectal cancer in the presence of extrahepatic disease. **Lancet Oncol**, v. 10, n. 8, p. 801-809, August 2009. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70081-6.
- CHIANG, A. C.; MASSAGUÉ, J. Molecular Basis of Metastasis. **N Engl J Med**, v. 359, n. 26, p. 2814–2823, December 2008. doi:10.1056/NEJMra0805239.
- CHUA, T.C.; SAXENA, A.; LIAUW, W.; CHU, F.; MORRIS, D. L. Hepatectomy and resection of concomitant extrahepatic disease for colorectal liver metastases – A systematic review. **Eur J Cancer**, .v. 48, n. 12, p. 1757-1765, August 2012. doi: 10.1016/j.ejca.2011.10.034.
- Church, J. Hereditary Colorectal cancer. In: The ASCRS Textbook of colon and rectal Surgery. BECK, D. E.; ROBERTS, P. L.; SACLARIDES, T. J.; SENAGORE, A. J.; STAMOS, M. J.; WEXNER, S. D (Eds.). 2ª edição, Springer, New York. p. 643-668, 2011. DOI 10.1007/978-1-4419-1584-9_38,

- CLAVIEN, P. A.; BARKUN, J.; OLIVEIRA, M. L.; VAUTHEY, J. N.; DINDO, D.; SCHULICK, R. D.; SANTIBAÑES, E.; PEKOLJ, J.; SLANKAMENAC, K.; BASSI, C.; GRAF, R.; VONLANTHEN, R.; PADBURY, R.; CAMERON, J. L.; MAKUUCHI, M. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. **Ann Surg**, v. 250, n. 2, p. 187-196, August 2009. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181b13ca2.
- COIMBRA F. J. F., PIRES T. C., JUNIOR W. L. C., DINIZ A. L., RIBEIRO H. S. C. Avanço no tratamento cirúrgico das metástases hepáticas colorretais. **Rev Assoc Med Bras**, v. 57, n. 2, p. 220-227, March / April 2011. doi.org/10.1590/S0104-42302011000200022
- CRUZ, G. M. G.; SANTANA, J. L.; SANTANA, S. K. A. A.; CONSTANTINO, J. R. M.; CHAMONE, B. C.; FERREIRA, R. M. R. S.; NEVES, P. M.; FARIA, M. N. Z. Câncer colônico - epidemiologia, diagnóstico, estadiamento e gradação tumoral de 490 pacientes epidemiology, diagnosis, staging and graduation of colon cancer in 490 patients. **Rev Bras Colo-proct**, v. 27, n. 2, p. 139-153, Abril/Junho, 2007. doi.org/10.1590/S0101-98802007000200003
- ERCOLANI, G.; GRAZI, G. L.; RAVAIOLI, M.; GRIGIONI, W. F.; CESCO, M.; GARDINI, A.; GAUDIO, M.; CAVALLARI, A. The role of lymphadenectomy for liver tumors further considerations on the appropriateness of treatment strategy. **Ann Surg**, v. 239, n. 2, p. 202-209, February 2004. doi: 10.1097/01.sla.0000109154.00020.e.
- FIELD, K.; LIPTON, L. Metastatic colorectal cancer-past, progress and future. **World J Gastroenterol**, v. 13, n. 28, p. 3806-3815, July 2007. doi: 10.3748/wjg. v13.i28.3806.
- FONG, Y.; COHEN, A. M.; FORTNER, J. G.; ENKER, W. E.; TURNBULL, A. D.; COIT, D. G.; MARRERO, A. M.; PRASAD, M.; BLUMGART, L. H.; BRENNAN, M. F. Liver resection for colorectal metastases. **J Clin Oncol**, v. 15, n.3, p. 938-946, March 1997. doi: 10.1200/JCO.1997.15.3.938.
- GURUSAMY, K. S.; IMBER, C.; DAVIDSON, B. R. Management of the hepatic lymph nodes during resection of liver metastases from colorectal cancer: a systematic review. **HPB Surg**, PMID:684150, 2008. doi: 10.1155/2008/684150.
- IWATSUKI, S.; DVORCHIK, I.; MADARIAGA, J. R.; MARSH, J. W.; DODSON, F.; BONHAM, A. C.; GELLER, D. A.; GAYOWSKI, T. J.; FUNG, J. J.; STARZL, T. E. Hepatic resection for metastatic colorectal adenocarcinoma: a proposal of a prognostic scoring system. **J Am Coll Surg**, v. 189, n. 3, p. 291-299, September 1999. doi: 10.1016/s1072-7515(99)00089-7.
- JAECK, D.; NAKANO, H.; BACHELIER, P.; INOUE, K.; WEBER, J. C.; OUSSOULTZOGLOU, E.; WOLF, P.; CHENARD-NEU, M. P. Significance of hepatic pedicle lymph node involvement in patients with colorectal liver metastases: a prospective study. **Ann Surg Oncol**, v. 9, n. 5, p. 430-438, June 2002. doi: 10.1007/BF02557264.
- KRIDGE, J. E. J.; BERNON, M.; BENINGFIELD, J. Modern management of colorectal liver metastases. **CME**, v. 31, n. 6, p. 197-200, June 2013.
- LAURENT, C.; CUNHA, A. S.; RULLIER, E.; SMITH, D.; RULLIER, A.; SARIC, J. Impact of microscopic hepatic lymph node involvement on survival after resection of colorectal liver metastasis. **J Am Coll Surg**, v. 198, n. 6, p. 884-891, June 2004. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2004.01.017

- LUPINACCI, R. M.; COELHO, F. F.; KRUGER, J.; PERINI, M. V.; HERMAN, P. Hilar Lymph node involvement in colorectal cancer liver metastases – An overview. **J Gastrointest Digest Syst**, S6:002, 2011. doi:10.4172/jgds. S6-002
- LUPINACCI, R. M.; COELHO, F. F.; PERINI, M. V.; LOBO, E. J.; FERREIRA, F. G.; SZUTAN, L. A.; LOPES, G. J.; HERMAN, P. Manejo atual das metástases hepáticas de câncer colorretal – Recomendações do clube do Fígado de São Paulo. **Rev Col Bras Cir**, v. 40, n. 3, p. 251-260, May / June 2012. doi.org/10.1590/S0100-69912013000300016
- MACEDO, F.I.; MAKARANO, T. Colorectal hepatic metastasis: Evolving therapies. **World J Hepatol**, v. 6, n. 7, p. 453-463, July 2014. doi: 10.4254/wjh. v6.i7.453
- MCLOUGHLIN, J.M.; JENSEN, E.H.; MALAFA, M. Resection on colorectal liver metastases: current perspectives. **Cancer Control**, v. 13, n. 1, p. 32–41, January 2006. doi: 10.1177/107327480601300105.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA)**. Estimativa | 2020 Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro, p. 52-58, 2019
- MOHAMMAD, W. M.; BALAA, F. K. Surgical management of colorectal liver metastases. **Clin Colon Rectal Surg**, v. 22, n. 4, p. 225-232, November 2009. doi: 10.1055/s-0029-1242462
- Moore, H.G.; Baxter, N. N.; Guillen J. G. In: The ASCRS Textbook of colon and rectal Surgery. BECK, D. E.; ROBERTS, P. L.; SACLARIDES, T. J.; SENAGORE, A. J.; STAMOS, M. J.; WEXNER, S. D (Eds.). 2ª edição, Springer, New York. P. 669-690, 2011. DOI 10.1007/978-1-4419-1584-9_38,
- MOORE, K. L.; DALLEY, A. F.; AGUR, A. M. R. **More Anatomia - Orientada para a Clínica**, Guanabara Koogan, 7 edição. Rio de Janeiro – RJ, p. 337-351, 2014.
- OUSSOULTZOGLU, E.; ROMAIN, B.; PANARO, F.; ROSSO, E.; PESSAUX, P.; BACHELLIER, P.; JAECK, D. Long-term survival after liver resection for colorectal liver metastases in patients with hepatic pedicle lymph nodes involvement in the era of new chemotherapy regimens. **Ann Surg**, v. 249, n. 6, p. 870–886, June 2009. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181a334d9.
- PASCHOS, K. A.; MAJED, A. W.; BIRD, N. C. Natural history of hepatic metastases from colorectal cancer – pathobiological pathways with clinical significance. **World J Gastroenterol**, v. 20, n. 14, p. 3719-3737, April 2014. doi: 10.3748/wjg. v20.i14.3719
- PENNA, C.; NORDLINGER, B. Surgery of liver metastases from colorectal cancer: new promises. **Br Med Bull**, v. 64, p.127-140, December 2002. doi: 10.1093/bmb/64.1.127.
- PINHO, M. Resposta Completa à Terapia Neoadjuvante no Câncer de Reto: Apenas Sorte ou um Resultado Possível? **Rev Bras Colo-proctol**, v. 27, n. 4, p. 474-478, Outubro / December 2007. doi.org/10.1590/S0101-98802007000400017
- PULITANO C, BODINGBAUER M, ALDRIGHETTI L, CHOTI MA, CASTILLO F, SCHULICK RD, GRUENBERGER T, PAWLIK TM. Colorectal liver metastasis in the setting of lymph node metastasis: defining the benefit of surgical resection. **Ann Surg Oncol**, v. 19, n. 2, p. 435-442, February 2012. doi 10.1245/s10434-011-1902-1

- RIDDER, J. A. M.; KNIJN, N.; WIERING, B.; WILT, J. H. W.; NAGTEGAAL, I. D. Lymphatic invasion is an indepent adverse prognostic factor in patients with colorectal liver metastases. **Ann Surg Oncol**, v. 22, Supl. 3, p. S638-645, December. 2015. doi: 10.1245/s10434-015-4562-8.
- SCHEELE, J.; STANGL, R.; ALTENDORF-HOFMANN, A.; GALL, F. P. Indicators of prognosis after hepatic resection for colorectal secondaries. *Surgery*, v. 110, n. 1, p. 13-29, July. 1991.
- SHETH, K. R.; CLARY, B. M. Management of hepatic metastases from colorectal cancer. **Clin Colon Rectal Surg**, v. 18, n. 3, p. 215-223, 2005.
- STEWART, C. L.; WARNER, S.; ITO, K.; RAOOF, M.; WU, G. X.; LU, W. P.; KESSLER, J.; KIM, J. Y.; FONG, Y. Cytoreduction for Colorectal Metastases: Liver, Lung, Peritoneum, Lymph Nodes, Bone, Brain. When Does it Palliate, Prolong Survival, and Potentially Cure? **Curr Probl Surg**, v.55, n. 9, p. 330-379, September 2018. doi:10.1067/j.cpsurg.2018.08.004.
- TIFERES, D. A.; D'IPPOLITO, G. Neoplasias hepáticas: caracterização por métodos de imagem. **Radiol Bras**, v. 41, n. 2, p. 119-127, March /April 2008. doi.org/10.1590/S0100-39842008000200012
- TORRES, O. J. M.; FERNANDES, E. S. M.; HERMAN, P. ALPPS: PASSADO, PRESENTE E FUTURO. **ABCD Arq Bras Cir Disg**, v. 28, n. 3, p. 155-156, July / September 2015. doi: /10.1590/S0102-67202015000300001
- Van Vledder, M. G.; Choti, M. A.; Gava, V. G.; Balzan S. M. P. Colorectal Liver Metastases. In: **Principles of hepatic surgery**. Balzan, S. M. P.; Gava, V. G. (eds). Bentham Sciene Publishers Ltds, Porto Alegre, p. 141, 2015.
- WAGNER, J. S.; ADSON, M. A.; HEERDEN, J. A. V.; ADSON, M. H.; ILSTRUP, D. M. The natural history of hepatic metastases from colorectal cancer. A comparison with respective treatment. **Ann Surg**, v. 199, n. 5, p. 502-508, May 1984.

ANEXOS

ANEXO I

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: RESULTADO DA LINFADENECTOMIA DO HILO HEPÁTICO ASSOCIADA A RESSECÇÃO HEPÁTICA DE METÁSTASES DE CÂNCER COLORRETAL

Pesquisador: MARIANA VITORIA GASPERIN

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 90397218.0.0000.5440

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP -

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.689.628

Apresentação do Projeto:

O câncer colorretal é a terceira causa de óbito por neoplasia nos Estados Unidos, principalmente relacionado a doença avançada, onde a presença de metástases à distância contribui diretamente para essa evolução. A ressecção cirúrgica é o principal tratamento para a doença levando a possibilidade de cura e aumento da sobrevida na doença avançada. Recentemente vem se ampliando as indicações de ressecção das lesões hepáticas. O acometimento linfonodal do hilo hepático por metástases, considerado doença extra-hepática, constitui contraindicação formal a ressecção das lesões hepáticas. Este paradigma vem mudando, com o aumento das indicações de hepatectomia em doença metastática. Apesar da expansão dos critérios de indicação cirúrgica, não há estudos conclusivos sobre a indicação e benefício da linfadenectomia do hilo hepático de rotina, em especial a médio e longo prazo. Não há estudos que caracterizem impacto na sobrevida após a realização do procedimento em pacientes com linfonodos acometidos. Estudos mostram envolvimento linfonodal hepático entre 2 e 10% dos pacientes com metástase de CCR e seu acometimento indica piora no prognóstico a longo prazo. Na presença de lesão secundária hepática, entre 14 e 15% dos linfonodos macroscopicamente saudáveis apresentar-se-ão com infiltração tumoral microscópica, fato que tende a demonstrar baixa sensibilidade de detecção clínica do acometimento linfonodal. Uma possível contribuição da linfadenectomia de rotina seria a extração de linfonodos com acometimento microscópico. Neste sentido o objetivo deste estudo será avaliar a validade da realização de linfadenectomia do hilo hepático de rotina em vigência de

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO

Bairro: MONTE ALEGRE

CEP: 14.048-900

UF: SP

Município: RIBEIRAO PRETO

Telefone: (16)3602-2228

Fax: (16)3633-1144

E-mail: cep@hcrp.usp.br

Continuação do Parecer: 2.689.628

metástases hepáticas de câncer colorretal. Pontos a serem pesquisados são o número de linfonodos acometidos, fatores de risco, complicações e sobrevida após o procedimento.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar o resultado da linfadenectomia do hilo em pacientes submetidos a hepatectomia por metástase de CCR no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP de Ribeirão Preto.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Considerando ser estudo retrospectivo de revisão de prontuários não há risco imputado aos sujeitos de estudo.

Benefícios: Tem-se como benefício a possibilidade de identificar fatores de risco para metástase linfonodal hilar hepática no câncer colorretal, identificando assim pacientes que poderiam beneficiar-se do procedimento de linfadenectomia.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de estudo retrospectivo com dados retirados do prontuário digital do Hospital das clínicas de Ribeirão Preto nos pacientes submetidos a hepatectomia com e sem linfadenectomia hilar hepática com metástase hepáticas de câncer colorretal de janeiro de 2000 a fevereiro de 2017.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Documentos devidamente apresentados. Solicita a dispensa de aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido por se tratar de estudo retrospectivo, com estudo de prontuário, sendo que os sujeitos de pesquisa eram pacientes em tratamento para câncer colorretal avançado metastático e em sua maioria evoluíram a óbito.

Recomendações:

não se aplica

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante do exposto e à luz da Resolução CNS 466/2012, o projeto de pesquisa, assim como a solicitação de dispensa de aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, podem ser enquadrados na categoria APROVADO.

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto Aprovado: Tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados ao CEP, relatórios parciais anuais referentes ao andamento da pesquisa e relatório final ao término do trabalho. Qualquer modificação do projeto original deve ser apresentada a este CEP em nova versão, de

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
 Bairro: MONTE ALEGRE CEP: 14.048-900
 UF: SP Município: RIBEIRAO PRETO
 Telefone: (16)3602-2228 Fax: (16)3633-1144 E-mail: cep@hcrp.usp.br

Continuação do Parecer: 2.689.628

forma objetiva e com justificativas, para nova apreciação.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1070218.pdf	27/05/2018 15:45:57		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto recente.docx	27/05/2018 15:45:38	MARIANA VITORIA GASPERIN	Aceito
Cronograma	cronograma.docx	27/05/2018 15:45:19	MARIANA VITORIA GASPERIN	Aceito
Outros	folhaUPC.pdf	20/05/2018 18:38:24	MARIANA VITORIA GASPERIN	Aceito
Orçamento	Orcamentoaprovado.docx	20/05/2018 18:36:43	MARIANA VITORIA GASPERIN	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	pedidodedispensadoTCLE.pdf	20/05/2018 18:34:56	MARIANA VITORIA GASPERIN	Aceito
Folha de Rosto	folhaderostoplatformaassinada.pdf	05/02/2018 09:30:42	MARIANA VITORIA GASPERIN	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIBEIRÃO PRETO, 04 de Junho de 2018

Assinado por:
MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
 (Coordenador)

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
 Bairro: MONTE ALEGRE CEP: 14.048-900
 UF: SP Município: RIBEIRÃO PRETO
 Telefone: (16)3602-2228 Fax: (16)3633-1144 E-mail: cep@hcrp.usp.br

ANEXO II

LINFADENECTOMIA DO HILO HEPÁTICO EM HEPATECTOMIA POR METÁSTASE DE CÂNCER COLORRETAL

Identificação:

Nome: _____ REG: _____

Data de nascimento: _____ Idade ao procedimento: _____

Sexo () fem () masc

Comorbidades: () HAS () DM () Doença inflamatória intestinal () IAM () AVC () asma () DPOC
() outros, quais? _____

Cirurgia do cólon (tumor primário):

Sítio do tumor: () colon D () colon E () colontransverso () sigmoide () reto

Estadiamento: T:___N:___M:___ havia metástase pulmonar: () sim () não

Número de linfonodos na peça do cólon: _____

Grau de diferenciação: () bem diferenciado () moderadamente diferenciado pouco diferenciado () indiferenciado

Tipo de tumor: () adenocarcinoma () sarcoma () GIST () neuroendócrino

Tempo de surgimento da metástase após diagnóstico do tumor primário: _____

Fez terapia neoadjuvante? () sim () não

Qual? Quanto tempo? _____

Complicação cirúrgica? _____

CEA pre-op: _____ CEA pos-op: _____

Cirurgia da metástase:

Tempo da primeira cirurgia: _____ Tempo entre diagnóstico do primário e da MX: _____

Achado cirúrgico: _____

Número de lesões: _____ Invasão vascular: () sim () não Qual vaso: _____

Linfonodomegalia: () sim () não Onde: _____

Cirurgia realizada: _____

Linfadenectomia: () sim () não

Anatomopatológico:

Margens: () livres () comprometidas macroscopicamente () comprometidas microscopicamente

Nº de linfonodos acometidos: _____ Nº total de linfonodos _____

Esteatose hepática: _____

Tempo cirúrgico: _____ Tempo de internação: _____

Transusão () plasma _____ () hemácia _____ () plaqueta _____ () outros _____

Fez terapia adjuvante: () sim () não Qual: _____

Tempo: _____

Complicações: Ferida cirúrgica: () seroma () hematoma () infecção

() fístula _____ () sangramento () coleção () abscesso

Reabordagem: () sim () não Motivo: _____ () cirúrgico () percutâneo

Recidiva: () sim () não Quanto tempo após cirurgia: _____

Óbito: () sim () não Quanto tempo da cirurgia? _____