Rafael Soares Nunes Pinheiro

**Avaliação das margens cirúrgicas e do tipo de borda tumoral nas
ressecções hepáticas por metástase de câncer colorretal e seu
impacto na mortalidade e recidiva**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Mestre em
Ciências

Programa de Cirurgia do Aparelho
Digestivo

Orientador: Prof. Dr. Paulo Herman

São Paulo

2012

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Pinheiro, Rafael Soares Nunes

Avaliação das margens cirúrgicas e do tipo de borda tumoral nas ressecções hepáticas por metástase de câncer colorretal e seu impacto na mortalidade e recidiva / Rafael Soares Nunes Pinheiro. -- São Paulo, 2011.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Cirurgia do Aparelho Digestivo.

Orientador: Paulo Herman.

Descritores: 1.Neoplasias colorretais 2.Metástase neoplásica 3.Hepatectomia
4.Patologia cirúrgica 5.Recidiva local de neoplasia 6.Recidiva 7.Análise de
sobrevida

USP/FM/DBD-333/11

Dedicatória

Dedico esse trabalho à minha mãe Maria Aparecida e ao meu pai Luiz Flávio que proveram as condições ideais para meu desenvolvimento pessoal, acadêmico e profissional. Além de serem fontes inesgotáveis de amor e exemplos de dedicação.

E também à minha noiva Karin que suportou minhas ausências e sempre me fortaleceu com seu companheirismo, dedicação e amor incondicionais.

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Paulo Herman pela orientação rigorosa na condução desta dissertação, pela confiança depositada, e pelos valiosos ensinamentos em minha formação acadêmica e profissional.

Ao Prof. Dr. Luiz Augusto Carneiro d'Albuquerque pelos incontáveis ensinamentos em minha carreira profissional e pelo constante incentivo acadêmico.

Aos amigos do Departamento de Patologia, em especial ao Dr. Evandro Sobroza Melo, que realizou extenso trabalho de revisão histopatológico além de auxílio indispensável para elaboração desse trabalho.

Ao amigo Dr. Quirino Lai, cirurgião do aparelho digestivo e estatístico, que realizou parte das análises estatísticas desse estudo.

E à secretária da Pós Graduação do Departamento de Cirurgia do Aparelho Digestivo Vilma de Jesus Libério pela dedicação e atenção prestadas que foram fundamentais para a realização dessa dissertação.

Epígrafe

“The further backward you look, the further forward you can see.”

Winston Churchill

Normalização Adotada

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in IndexMedicus*.

SUMÁRIO

Lista de Figuras

Lista de Tabelas

Resumo

Summary

1 - INTRODUÇÃO -----	1
2 - OBJETIVO -----	9
3 - MATERIAIS E MÉTODOS-----	10
3.1 Casuística-----	10
3.2 Critérios de Inclusão-----	10
3.3 Critérios de Exclusão-----	11
3.4 Variáveis Estudadas-----	11
3.5 Revisão Anátomo-Patológica-----	12
3.6 Análise Estatística-----	13
4 - RESULTADOS-----	15
4.1 População estudada-----	15
4.2 Análise das Lesões Hepáticas-----	20
4.3 Curvas de Sobrevida-----	22
4.4 Recidiva tumoral após hepatectomia-----	24
4.5 Impacto da distância da margem na sobrevida e recidiva-----	25
4.6 Impacto do Tipo de Borda na recidiva e sobrevida-----	30
4.7 Análise estatística uni e multivariada das variáveis-----	31
5 - DISCUSSÃO -----	35
6 - CONCLUSÕES -----	42
7 - REFERÊNCIAS -----	43
Apêndice	

Lista de Figuras

Figura 1. – Representação das características microscópicas típicas dos tipos de bordas tumorais-----	13
Figura 2 – Distribuição percentual da lesão neoplásica primária segundo sua localização-----	16
Figura 3 – Distribuição percentual da classificação segundo o estadiamento TNM da neoplasia primária-----	17
Figura 4 – Distribuição percentual de acordo com o número de nódulos metastáticos hepáticos-----	18
Figura 5 – Distribuição percentual em relação ao tipo de ressecção-----	19
Figura 6 – Distribuição em valores percentuais em relação à menor distância entre o tumor e a margem cirúrgica-----	21
Figura 7 – Estratificação dos pacientes segundo o tipo de borda tumoral-----	21
Figura 8- Curva da sobrevida livre de doença da população estudada-----	22
Figura 9 – Curva de sobrevida global dos pacientes estudados-----	23
Figura 10 – Estratificação do percentual dos pacientes quanto a localização da recidiva após a hepatectomia-----	25
Figura 11 – Curvas de Sobrevida Livre de Doença entre os pacientes com margens cirúrgicas microscopicamente livres e acometidas-----	28
Figura 12 – Curvas de Sobrevida Livre de Doença em relação a distância entre o tumor e a margem de ressecção-----	29
Figura 13 – Curvas de Sobrevida Global em relação a distância entre o tumor e a margem de ressecção-----	29
Figura 14 – Distribuição percentual entre os tumores com borda infiltrativa ou expansiva segundo a recidiva global, intra hepática e local-----	30
Figura 15 – Análise das curvas de sobrevida livre de doença em relação ao tipo de borda tumoral: infiltrativa ou expansiva ($p=0,05$)-----	31

Lista de Tabelas

Tabela 1 – Análise de sobrevida livre de doença de acordo com as variáveis: tipo de borda tumoral, número de lesões, realização de quimioterapia adjuvante e distância da margem-----	24
Tabela 2 – Distribuição dos pacientes segundo a margem cirúrgica em relação a recidiva tumoral-----	26
Tabela 3 – Distribuição dos pacientes segundo a margem cirúrgica em relação ao sítio de recidiva-----	27
Tabela 4 – Resultados das análises estatísticas das dimensões da margem cirúrgica em relação a incidência e localização da recidiva tumoral após hepatectomia-----	27
Tabela 5 – Análise univariada: fatores de risco para recidiva após hepatectomia-----	32
Tabela 6 – Análise através de regressão logística multivariada para fatores de risco de recidiva e recidiva intra hepática-----	34

RESUMO

Pinheiro RSN. *Avaliação das margens cirúrgicas e do tipo de borda tumoral nas ressecções hepáticas por metástase de câncer colorretal e seu impacto na mortalidade e recidiva* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2012.

INTRODUÇÃO: Aproximadamente 50% dos pacientes com tumor colorretal apresentam metástase hepática e a hepatectomia é o procedimento terapêutico de escolha. Discutem-se diversos fatores prognósticos, entre eles a margem cirúrgica é um fator sempre recorrente, pois não existe consenso da distância mínima necessária entre o nódulo metastático e a linha de secção hepática. Alguns autores identificaram que a margem cirúrgica maior que 1cm é um fator de melhor prognóstico com maior sobrevida e menor recidiva. Contudo, outros estudos demonstram resultados semelhantes entre pacientes com margens cirúrgicas maiores que 1cm, exíguas e até mesmo microscopicamente acometidas. Essas controvérsias conduzem à idéia de que outros fatores biológicos possam estar envolvidos na fisiopatologia de recorrência. Assim sendo, é de grande importância a avaliação da relação das margens cirúrgicas de ressecções hepáticas de metástases de câncer colorretal com a sobrevida e recidiva da doença. **OBJETIVOS:** Avaliar as margens cirúrgicas e o tipo de borda tumoral nas ressecções de metástases hepáticas de câncer colorretal e sua correlação com recidiva local e sobrevida. **MÉTODOS:** Estudo retrospectivo, baseado na revisão dos prontuários de 91 pacientes submetidos à ressecção de metástases hepáticas de neoplasia colorretal, durante o período compreendido entre janeiro de 2000 e dezembro de 2009. Revisão histopatológica prospectiva de todos os casos com aferição da menor margem cirúrgica e classificação das bordas tumorais como expansiva ou infiltrativa. **RESULTADOS:** Não houve diferença estatística nas taxas de recidiva e no tempo de sobrevivência global entre as margens livres e acometidas, assim como não houve diferença entre as margens subcentimétricas e maiores de 1cm. A sobrevida livre de doença dos pacientes com margens microscopicamente acometidas foi significativamente menor do que os pacientes com margens livres ($p=0,002$). A análise multivariada identificou o tipo de borda infiltrativa como fator de risco para recidiva (0,05). A sobrevida livre de doença foi significativamente menor nos pacientes com borda infiltrativa em comparação com os tumores com bordas expansivas ($p=0,05$). **CONCLUSÕES:** As ressecções de metástase hepática com margens livres de doença, independentemente da distância da margem, não influencia na recidiva tumoral (hepática ou extra-hepática) ou sobrevida do paciente. A borda tumoral do tipo infiltrativa foi fator de risco para recidiva.

Descritores: 1.Câncer colorretal 2.Metástase 3.Hepatectomia 4.Patologia Cirúrgica 5.Recidiva local de neoplasia 6.Recidiva 7.Análise de sobrevida

ABSTRACT

Pinheiro RSN. *Evaluation of surgical margins and the type of tumor growth pattern in colorectal liver metastases resection and its impact on mortality and recurrence [dissertation]*. Sao Paulo: Faculty of Medicine, University of Sao Paulo, 2012.

INTRODUCTION: Approximately 50% of patients with colorectal cancer have liver metastases and hepatectomy is the therapeutic procedure of choice. Surgical margin is an ever-recurring discussed prognostic factor, because there is no consensus of the minimum required distance between the metastatic nodule and the liver section line. Some authors reported surgical margin larger than 1 cm as a better prognosis factor ensuring longer survival rates and lower recurrence. However, other studies showed similar outcomes among patients with surgical margins larger than 1 cm, narrow margins and even microscopically affected ones. These controversies led the idea that other biological factors may be involved in the pathophysiology of recurrence. Therefore, it is valuable to assess the relationship between surgical margins of liver resection for colorectal cancer metastases with survival and recurrence. **OBJECTIVES:** To evaluate the surgical margins size and tumors' growth pattern of colorectal liver metastases and its correlation with local recurrence and survival. **METHODS:** A retrospective study based on review of medical records of 91 patients undergoing resection of colorectal liver metastases during the period between January 2000 and December 2009. In addition, we undertook a detailed pathologic analysis of each pathological specimen with record of the closest surgical margins and tumors' growth pattern classification as pushing or infiltrative. **RESULTS:** There was no statistical difference in recurrence rates and overall survival time between positive or negative margins, as well as no difference between the margins of 1cm width or more with subcentimeter margins. The disease-free survival of patients with microscopically positive margins was significantly lower than patients with negative margins ($p = 0.002$). Multivariate analysis identified infiltrative tumor growth pattern as a risk factor for recurrence ($p=0.05$). Disease-free survival was significantly lower in patients with infiltrative growth pattern compared to tumors with expansive margins ($p = 0.05$). **CONCLUSIONS:** Colorectal liver metastases resection with negative margins, regardless of width, has no influence on recurrence (hepatic or extrahepatic), neither on patient survival. The infiltrative tumor growth pattern type was a risk factor for recurrence.

Descriptors: 1.Colorectal Neoplasms 2.Neoplasm Metastasis 3.Hepatectomy 4.Pathology, Surgical 5.Neoplasm Recurrence, Local 6.Recurrence 7.Survival Analysis

1. INTRODUÇÃO

O impacto global das doenças neoplásicas mais do que dobrou nos últimos 30 anos, segundo o relatório da Agência Internacional para Pesquisa em Câncer (IARC/OMS). Estima-se que no ano de 2008 ocorreram cerca de 12,4 milhões de casos novos de câncer, 7,6 milhões de óbitos e que ainda existiam 27 milhões de pessoas vivas com a doença em todo o mundo. (1)

O câncer de cólon e reto é a terceira neoplasia maligna mais comum no ocidente, sendo o tumor do aparelho digestivo mais frequente. Acredita-se que todo ano mais de 1 milhão de indivíduos desenvolvem câncer colorretal. A grande maioria dos tumores colorretais são adenocarcinomas, que representam 90% de todos os tumores do intestino grosso. O número de casos de tumores de cólon é semelhante entre homens e mulheres, já os tumores de reto apresentam predomínio na população masculina. Em relação à incidência, os tumores colorretais encontram-se como o quarto tumor mais comum no homem (após pulmão, próstata e estômago) e o terceiro mais comum entre as mulheres (após mama e cervix uterino). (1)

A incidência dos tumores colorretais possui distribuição de acordo com a região geográfica e a atividade socioeconômica, com taxas mais elevadas na América do Norte, Austrália, Nova Zelândia, Europa e Japão. Em oposição a essas áreas, a África e Ásia são zonas de menores taxas de

incidência. A América do Sul é considerada região de incidência intermediária, com padrão de distribuição heterogênea. (2)

Nos Estados Unidos da América, o *National Cancer Institute* estima que em 2010, 142.570 pessoas foram diagnosticadas e 51.370 indivíduos faleceram por câncer colorretal. De acordo com os casos de tumores de cólon e reto diagnosticados entre 2004 e 2008, a incidência na população estadunidense foi de 47,2 casos por 100.000 habitantes por ano, sendo a idade média do indivíduo, na ocasião do diagnóstico, de 70 anos. A mortalidade da doença baseada nos pacientes que faleceram entre 2003 e 2007 foi de 17,6 por 100.000 habitantes por ano. Em 2008 havia pouco mais de 1.110.000 pessoas vivas com histórico de doença neoplásica colorretal nos EUA.(3)

No Brasil, segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA), as estimativas para o ano de 2011 apontam a ocorrência de 489.270 casos novos de câncer, sendo na população brasileira os tumores de cólon e reto o terceiro sítio primário de neoplasias de maior incidência (à exceção do tumor de pele do tipo não melanoma) com 28 mil casos novos por ano. Essa distribuição mostra-se heterogênea entre os estados e capitais do país apresentando, de maneira geral, maiores taxas nas regiões Sul e Sudeste, padrão intermediário no Centro-Oeste e menores incidências nas regiões Norte e Nordeste.(4)

Somente na cidade de São Paulo estima-se que houve 3.800 casos novos de câncer de cólon e reto em 2010. A distribuição, segundo o gênero, atribui 13.310 casos novos para o sexo masculino e 14.800 casos para o

feminino. Esses valores correspondem a um risco estimado de 14 casos novos a cada 100 mil homens e 15 para cada 100 mil mulheres. (4)

Aproximadamente 25% dos pacientes com tumor colorretal apresentam metástase hepática identificável no momento do diagnóstico do tumor primário (metástase sincrônica) e outros 25% dos pacientes desenvolverão metástase hepática durante o curso de sua doença (metástase metacrônica), habitualmente nos primeiros dois anos de seguimento após o tratamento cirúrgico do tumor primário. (5) O fígado é frequentemente o primeiro local da doença metastática, sendo o único sítio de metástase em 30 a 40% dos pacientes com doença avançada. (6)

A história natural dos pacientes com metástase do câncer colorretal é variável, com uma sobrevida média de apenas 5 - 12 meses sem tratamento. (7, 8) Já a cirurgia para ressecção da doença metastática é um procedimento potencialmente curativo. A sobrevida em 5 anos de pacientes submetidos à ressecção de metástases hepáticas de tumores de cólon e reto, reportada na literatura, varia entre 25% a 58%, atingindo 67% em pacientes altamente selecionados (9-14). Entretanto, apenas 10 a 25% dos pacientes com metástase hepática possuem tumores ressecáveis no momento do diagnóstico da metástase. Por esse motivo, abordagens cirúrgicas mais agressivas, utilização de quimioterápicos sistêmicos e procedimentos de ablação têm sido propostos nos últimos anos. (15)

Vários métodos para tratamento ablativo local de metástase hepática foram propostos. O método mais empregado é a ablação por radiofrequência, apresentando sobrevida em 5 anos variando entre 14 e

55% e recidiva local de 3,6 a 60% quando utilizado em tumores passíveis de ressecção. Contudo, apesar de não existirem estudos prospectivos randomizados comparando a hepatectomia e a ablação por radiofrequência para o tratamento de metástases hepáticas, os estudos disponíveis demonstram que a hepatectomia oferece melhores resultados de sobrevida e menores taxas de recidiva. (16)

Os agentes quimioterápicos sistêmicos utilizados isoladamente em pacientes portadores de metástase hepática de tumores colorretais oferecem ganho na expectativa de vida considerável em relação aos pacientes que não realizam nenhum tipo de tratamento, com sobrevida média atingindo 2 anos. A sobrevida em 5 anos nesses casos é extremamente rara. (17)

Assim sendo, o tratamento de escolha para pacientes com metástases hepáticas de tumor colorretal é a ressecção cirúrgica, sendo as outras opções de tratamento empregadas em associação ou quando a hepatectomia está contraindicada. Contudo, como já citado anteriormente, apenas uma pequena gama de pacientes é inicialmente candidata a esse tratamento. Várias estratégias foram desenvolvidas almejando atingir a ressecabilidade de tumores antes considerados irresssecáveis. Um importante aumento nas taxas de ressecabilidade foi atingido com o uso dos regimes quimioterápicos modernos, que diminuem consideravelmente o tamanho das lesões metastáticas possibilitando o tratamento cirúrgico posterior. (15, 18)

Outras técnicas têm sido empregadas para aumentar a ressecabilidade das metástases hepáticas, como: a embolização portal, a hepatectomia em dois tempos, ressecção e reconstruções vasculares. (19-24)

Ademais, diversos elementos contribuíram para aumentar a segurança da ressecção hepática, como o melhor entendimento da anatomia hepática segmentar, o progresso tecnológico dos exames de imagem, avanços das técnicas anestésicas, refinamento da técnica operatória e advento de equipamentos cirúrgicos mais modernos permitindo melhor hemostasia. Com isso, obteve-se taxas de mortalidade perioperatória de ressecções hepáticas menores de 5% em centros especializados, assim como morbidade pós operatória variando de 22 a 45%. Esse avanço possibilitou a indicação desse procedimento até mesmo em pacientes com diversas comorbidades ou de idade mais avançada. (25-29)

Vários outros fatores foram observados como prognósticos de pior sobrevida e maior recidiva, como o valor elevado do antígeno carcinoembrionário sérico pré-operatório, o estadiamento mais avançado da neoplasia primária, o pequeno intervalo de tempo entre o diagnóstico do tumor colorretal e o surgimento da metástase hepática. Já para selecionar pacientes elegíveis ao tratamento cirúrgico, foram criados critérios que se focavam classicamente nas características do tumor. (30) A maioria dos estudos da década de 80 e início de 90 consideravam contraindicação para o tratamento cirúrgico a presença de quatro ou mais nódulos no fígado,

nódulo hepático maior que 5 cm, a coexistência de doença extra-hepática e a impossibilidade de ressecção das lesões com margem cirúrgica maior que 1cm. (31-33)

Entretanto, na última década, houve uma mudança de paradigma quanto à seleção de pacientes passíveis de ressecção, já que os estudos mais recentes precipitaram em uma alteração da definição de ressecabilidade. Ao invés de critérios dogmáticos baseados nas características da doença metastática (como número, tamanho, etc.), a atenção se dirigiu para um novo critério, fundamentado no julgamento clínico da possibilidade da ressecção completa da lesão metastática hepática e extra-hepática. Em adição, passou-se a valorizar a quantidade e a qualidade do parênquima hepático remanescente. (34)

Com essa alteração de conceito, a importância das margens de segurança, isto é, a distância entre o tumor metastático ressecado e a margem cirúrgica de transecção tornou-se uma questão sempre recorrente. Alguns autores demonstraram benefício na sobrevida dos pacientes submetidos à ressecção com margem cirúrgica superior a 1 centímetro. (33, 35, 36)

Em 2007, *Are et al.* publicaram o primeiro estudo com número significativo de pacientes que demonstrou maior sobrevida (com média de 55 meses) dos pacientes submetidos à hepatectomia com margem superior a 1cm após análise multivariada. Esses autores ressaltaram ainda que, apesar da ressecção com margem inferior a 1cm apresentar redução na sobrevida, ela apresenta melhores resultados em pacientes com margem

acometida ou não submetidos a tratamento cirúrgico, identificando sobrevida média nesses casos de 42, 30 e 20 meses, respectivamente. (35)

Em contraste, outras publicações documentaram que margens cirúrgicas subcentimétricas (entre 0 a 9 milímetros, porém livres) não teriam influência negativa na sobrevida desses pacientes(14, 37, 38). Figueras *et al.* estudaram vários fatores prognósticos para recidiva em 663 pacientes submetidos à hepatectomia por metástase de câncer colorretal e, apesar de observarem uma maior chance de recidiva a longo prazo nos pacientes com margem cirúrgica menor que 1cm, a análise multivariada falhou em demonstrar a margem cirúrgica subcentimétrica como um fator de risco independente para recidiva. (39)

Outra grande discussão refere-se às características histopatológicas da borda tumoral, isto é, das extremidades do tumor. Definiu-se que as bordas do tumor primário de cólon e reto podem ser classificadas segundo seu aspecto microscópico, como infiltrativo ou expansivo, sendo este primeiro com maior incidência de recidiva local e metástases. (40) Já para a metástase hepática não existe um padrão bem estabelecido, alguns autores utilizaram a classificação empregada nos tumores primários de fígado quanto à presença de cápsula fibrótica recobrindo a superfície total do nódulo. Nos carcinomas hepatocelulares a presença de cápsula fibrosa em mais de 50% de suas bordas está relacionada com a menor recidiva tumoral, (41) contudo a utilização desta classificação nas metástases hepáticas de câncer colorretal apresentou resultados conflitantes. (42,43)

Assim sendo, não há dúvidas de que a ressecção é o melhor tratamento para as metástases hepáticas de câncer colorretal, mas muitas vezes não é possível garantir uma distância mínima entre o tumor ressecado e a superfície de secção do parênquima hepático, seja para preservar um remanescente hepático mínimo, seja pela proximidade de estruturas vitais, como veias hepáticas, ramos portais ou arteriais. Além disso, em um contexto em que, muitas vezes, o cirurgião se depara com múltiplas metástases, situação que o obriga a realizar ressecções locais ou enucleações tornando difícil a obtenção de margens superiores a 1cm. É de grande valia a avaliação da relação das margens cirúrgicas de ressecções hepáticas de metástases de câncer colorretal com a sobrevida e recidiva da doença.

2. OBJETIVOS

Avaliar as margens cirúrgicas e o tipo de borda tumoral nas ressecções hepáticas de metástases de câncer colorretal e sua correlação com recidiva local e sobrevida.

3. PACIENTES E MÉTODOS

Trata-se de um trabalho retrospectivo, analítico, baseado na revisão dos prontuários dos pacientes submetidos à ressecção de metástases hepáticas de neoplasia colorretal, durante o período compreendido entre janeiro de 2000 e dezembro de 2009, no Serviço de Cirurgia do Fígado e Hipertensão Portal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

3.1 Casuística

A análise de prontuários médicos foi realizada a fim de identificar os pacientes que foram submetidos à hepatectomia para o tratamento das metástases de câncer de cólon e reto, avaliar dados pré operatórios, dados do procedimento cirúrgico e do seguimento pós operatório.

3.2 Critérios de Inclusão

Todos os pacientes submetidos à hepatectomia por metástase de câncer colorretal realizadas durante o período de estudo que já haviam realizado tratamento curativo prévio da doença neoplásica primária e que não tivessem sido submetidos a quaisquer outros tratamentos cirúrgicos para metástases intra ou extra-hepáticas.

3.3 Critérios de Exclusão

Foram excluídos os pacientes que apresentaram ressecção macroscópica incompleta (cirurgia R2), os óbitos precoces (até 30 dias após a cirurgia) e os portadores de metástase extra hepática concomitante ou prévia à ressecção hepática.

A impossibilidade ao acesso às laminas e/ou aos blocos de parafina para revisão anatomopatológica também foi considerada como critério de exclusão.

3.4 Variáveis estudadas

Foram estudadas as seguintes variáveis de cada paciente: gênero, idade, data da ressecção do tumor primário, estadiamento TNM da lesão primária, realização de quimioterapia sistêmica ou radioterapia local adjuvante ao tratamento da lesão primária, a data do diagnóstico da metástase hepática, o número de nódulos identificados, localização das lesões hepáticas, presença de doença extra-hepática, realização de quimioterapia pós hepatectomia, data da ressecção hepática, tipo de hepatectomia, ressecção de doença extra-hepática, tamanho do maior nódulo, quantidade de lesões na avaliação anatomopatológica, distância da margem cirúrgica, grau histológico do tumor metastático, tipo de borda (expansiva ou infiltrativa), tempo de internação hospitalar, seguimento pós operatório imediato e a longo prazo, exames radiológicos pré e pós operatórios, dosagem sérica do antígeno carcinoembrionário (CEA) pré e pós operatória, presença de recidiva, sítio da recidiva e sobrevida.

3.5 Revisão Anátomo Patológica

Todos os casos eleitos para análise foram submetidos à revisão das lâminas confeccionadas na ocasião da hepatectomia, por médico patologista experiente. As lâminas foram obtidas junto ao arquivo do Serviço de Anatomia Patológica do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo.

Durante a revisão histopatológica foi realizada a aferição da menor distância entre a borda tumoral e a superfície de secção do parênquima hepático (margem cirúrgica) e classificação de acordo com as características histopatológicas da borda tumoral de forma semelhante à utilizada para os tumores colorretais definida por Jass *et al.*(40), em infiltrativa (crescimento tumoral de extremidades pontiagudas dissecando o parênquima adjacente) ou expansiva (a borda tumoral é plana e o parênquima sadio parece ser comprimido pelo seu crescimento), ilustrados na Figura 1.

Foram consideradas margens microscopicamente acometidas (R1) quando o tumor estava em contato com a margem cirúrgica; distâncias menores ou iguais a 1mm foram consideradas coincidentes, mas livres de neoplasia (R0). As demais distâncias foram estratificadas em maior que 1mm até 4mm; de 5mm a 10mm e maior que 1cm.

Figura 1. – Representação das características microscópicas típicas dos tipos de bordas tumorais. (A) “margem expansiva” a borda tumoral é plana e o parênquima sadio parece ser comprimido pela sua expansão. (B) “margem infiltrativa”: crescimento tumoral de extremidades pontiagudas dissecando e penetrando o parênquima hepático adjacente.

3.6 Análise Estatística

Os dados foram submetidos à análise a fim de avaliar as taxas de recidiva. Realizou-se também o estudo do tempo de sobrevida livre de doença e do tempo de sobrevida global.

A análise de regressão logística univariada foi realizada em toda a coorte para avaliar fatores de risco para a recorrência através do teste exato de Fisher.

Para as análises de regressão logística multivariada foram considerados fatores com relevância clínica ou importância estatística (variáveis com um valor de $p < 0,20$ na análise univariada). As análises foram realizadas com o teste de Hosmer-Lemeshow. A predição de risco foi relatada como valor-p, odds ratio (OR) e intervalos de confiança de 95% (IC

95%). Foi instituído o nível descritivo (p) de 0,05 (que equivale a 95% de confiança) para determinar a significância estatística das diferenças.

As curvas de Kaplan-Meier foram adotadas para avaliar as taxas de recorrência e o teste log-rank foi utilizado para comparação entre os grupos.

A análise estatística e percentuais foram realizadas com o auxílio do programa SPSS 19,0 (Chicago, IL).

4. RESULTADOS

4.1 População estudada

Identificamos 117 pacientes submetidos à ressecção de metástases hepáticas eleitos pelos critérios de inclusão deste estudo. Contudo, somente 91 pacientes puderam ser utilizados nas análises estatísticas, já que 7 pacientes apresentavam metástase extra-hepática no momento da cirurgia, 3 pacientes faleceram no pós operatório imediato em consequência de complicações pós operatórias, 2 pacientes foram submetidos a ressecção com persistência de tumor macroscópico (cirurgia R2) e 14 casos em que não tivemos acesso ao material para revisão anatomopatológica.

Dos 91 pacientes estudados, 41 (45%) eram do sexo feminino e 50 (55%) do sexo masculino. A idade, no momento da hepatectomia, variou entre 28 e 81 anos, com média de 59 anos.

A apresentação da metástase hepática foi sincrônica (metástase no momento do diagnóstico do câncer primário ou aparecimento da metástase até 6 meses após o tratamento do tumor colorretal) em 49% dos casos. Os demais casos com diagnóstico de metástases metacrônicas (diagnóstico da metástase após período superior a 6 meses do tratamento da lesão primária) apresentaram a mediana de intervalo de tempo entre a ressecção do tumor colorretal e o diagnóstico da metástase hepática de 17,5 meses.

A distribuição da localização do sítio da neoplasia primária, segundo a topografia colorretal, dividiu-se em: em 14 casos no sigmóide, 26 na

transição reto-sigmóide, 28 nas demais porções do cólon (ascendente, transverso e descendente) e 23 no reto, conforme se pode observar na Figura 2.

Figura 2 – Distribuição percentual da lesão neoplásica primária segundo sua localização.

De acordo com o sistema de estadiamento TNM de 2010 (44), o estágio mais prevalente foi o IV representando 51% dos casos. Os demais estadiamentos estão ilustrados na Figura 3.

Quarenta e sete (52%) pacientes realizaram quimioterapia sistêmica adjuvante à ressecção da neoplasia (primária) colorretal. A mediana do número de ciclos foi de 6 ciclos e o esquema mais empregado foi 5-Fluorouracil associado ao Leucovorin (esquema Mayo).(45)

Figura 3 – Distribuição percentual dos pacientes com metástases hepáticas de acordo com a classificação segundo o estadiamento TNM da neoplasia primária.

	Estadio I	Estadio IIA	Estadio IIIA	Estadio IIIB	Estadio IIIC	Estadio IV
Percentual	2%	19%	2%	18%	8%	51%

Em relação às características das metástases hepáticas, 30 (33%) doentes apresentavam nódulos metastáticos em ambos os lobos hepáticos (nódulos bilaterais). Quanto ao número de nódulos intra-hepáticos, 40 (44%) pacientes apresentavam nódulo único e 29 (32%) pacientes apresentavam três ou mais nódulos, conforme demonstrado na Figura 4.

As dimensões dos nódulos foram aferidas através do laudo da anatomia patológica da peça cirúrgica, sendo registrada uma variação de diâmetros de 0,5 a 23,5cm. O diâmetro médio foi de 5,18cm e a mediana de 4cm.

Figura 4 – Distribuição percentual de acordo com o número de nódulos metastáticos hepáticos.

As ressecções hepáticas foram divididas em ressecção anatômica, em que foram ressecados um segmento, setor ou hemifígado, totalizando 60 procedimentos e não anatômicas, totalizando 31 procedimentos. Destes últimos, 7 pacientes foram submetidos à ressecção hepática em dois tempos, ou seja, duas cirurgias programadas para a retirada de todos os tumores hepáticos. Essa distribuição está ilustrada na Figura 5.

Figura 5 – Distribuição percentual em relação ao tipo de ressecção hepática.

Em associação com a ressecção hepática, sete pacientes foram submetidos à terapia ablativa concomitante, sendo que 4 pacientes foram submetidos à radiofrequência e 3 casos à alcoolização de nódulos não ressecados.

O tempo de internação variou de 2 a 70 dias, com média de 10,4 dias e mediana de 7 dias.

Os níveis séricos do antígeno cárcinoembrionário apresentaram variação de 1 a 4448 ng/dL com mediana de valores de 28,5 ng/dL no pré-operatório da hepatectomia. No período do pós-operatório desse procedimento a mediana dos níveis séricos foi de 3,1.

Em 42 (46,2%) pacientes a quimioterapia sistêmica foi empregada como terapia adjuvante a hepatectomia. Sendo 22 pacientes submetidos ao regime quimioterápico composto por 5-Fluorouracil e Leucovorin; 13

pacientes a 5-Fluorouracil, Oxiplatina e Leucovorin (esquema FLOX); 4 pacientes a 5-Fluorouracil, Oxiplatina e Leucovorin (esquema Nordic Flox); 2 pacientes a Irinotecan; e 1 paciente a Oxaplatina isolada.

O seguimento médio dos pacientes foi de 34 meses, variando de 12 a 126 meses.

4.2 Análise das Metástases Hepáticas

Em relação à margem cirúrgica 81 (89,1%) pacientes apresentaram margens livres de neoplasia e em 10 (10,9%) casos se identificou margens cirúrgicas microscopicamente acometidas pela neoplasia (cirurgia R1). Na revisão histológica esses números se confirmaram e foi possível classificar 23 casos como margens coincidentes, sendo a distância da margem maior que zero e menor ou igual que 1mm; 26 casos com margens maiores que 1mm até 4 mm; 17 casos com margens de 5mm até 1cm; e 15 casos com margens superiores a 1cm. Na Figura 6 estão demonstrados os percentuais dessa estratificação.

Figura 6 – Distribuição em valores percentuais em relação à menor distância entre a metástase hepática e a margem cirúrgica.

Conforme a avaliação do tipo de borda tumoral, os tumores metastáticos hepáticos foram divididos em borda infiltrativa e borda expansiva, observados em 54 (59%) e 37 (41%) dos casos respectivamente, como demonstrado na Figura 7.

Figura 7 – Estratificação dos pacientes com metástases hepáticas segundo o tipo de borda tumoral.

Em relação ao grau de diferenciação tumoral, 88 pacientes eram portadores de adenocarcinoma metastático moderadamente diferenciado e 3 pacientes de tumor pouco diferenciado.

4.3 Curvas de Sobrevida

A sobrevida média livre de doença (Figura 8) foi de 28,9 meses com mediana de 14,5 meses. Já a sobrevida global média foi de 41,3 meses (Figura 9) com mediana de 33,5 meses.

Figura 8 – Curva da sobrevida livre de doença da população estudada.

Figura 9 – Curva de sobrevida global dos pacientes estudados.

As taxas de sobrevida e sobrevida livre de doença da população estudada em 5 anos foram 40,3 e 28,7%, respectivamente.

A sobrevida livre de doença foi estatisticamente menor nos pacientes com tumores com bordas do tipo infiltrativa. A análise das demais variáveis não demonstraram significância estatística, conforme demonstrado na Tabela 1.

As análises da interferência dessas variáveis na sobrevida geral não demonstrou diferenças estatisticamente significantes. A quimioterapia pós hepatectomia também não apresentou diferença significativa na sobrevida geral. Em 5 anos a sobrevida geral dos pacientes submetidos à

quimioterapia foi de 41,5% e de 39,5% dos pacientes sem tratamento adjuvante ($p = 0,34$).

Tabela 1. Análise de sobrevida livre de doença de acordo com as variáveis: tipo de borda tumoral, número de lesões, realização de quimioterapia adjuvante e distância da margem.

Variáveis		Sobrevida Livre de Doença			p
		1 ano	3 anos	5 anos	
Tipo de borda	Expansiva	62.2	40.5	40.5	0.05
	Infiltrativa	53.0	28.6	20.2	
Número de nódulos	≤ 3	64.1	37.7	32.0	0.09
	> 3	44.4	16.7	16.7	
Quimioterapia pós hepatectomia	Sim	64.4	32.2	26.0	0.81
	Não	53.7	35.0	31.5	
Distância da Margem	< 1 mm	48.1	25.9	22.2	0.21
	> 1 mm	63.7	36.6	31.5	

4.4 Recidiva tumoral após a hepatectomia

A recidiva tumoral ocorreu em 65 (71,4%) pacientes tendo ocorrido em média 12,8 meses e mediana de 10 meses após a ressecção hepática. Dos pacientes que apresentaram recidivas, em 28 (43%) a recidiva foi somente extra-hepática. Já a recidiva intra-hepática ocorreu em 37 (57%) pacientes; destes, apenas 10 (15%) apresentaram recidiva local (próxima à margem de secção). A demonstração dos sítios de recidiva após a

hepatectomia em relação ao número total de pacientes está ilustrado na Figura 10.

Figura 10 – Estratificação do percentual dos pacientes de acordo com a localização da recidiva após a hepatectomia.

4. 5 Impacto da dimensão da margem na sobrevida e recidiva

Em relação à recidiva, as dimensões das margens cirúrgicas foram estratificadas e comparadas entre si. Não houve diferença significativa entre os grupos ($p=0,612$), a Tabela 2 ilustra a distribuição dos pacientes utilizados nessa análise.

Tabela 2 – Distribuição dos pacientes segundo a margem cirúrgica em relação a recidiva tumoral.

Distância entre a margem cirúrgica e o tumor	RECIDIVA TUMORAL			
	Ausente		Presente	
	N	%	N	%
Acometida	1	(4)	9	(13)
≤ 1mm (Coincidente)	7	(28)	16	(24)
> 1mm até 4mm	8	(32)	18	(28)
5mm até 10mm	4	(16)	13	(19)
>10mm	5	(20)	10	(13)
Total	25	(100)	66	(100)

Esses mesmos grupos de pacientes foram avaliados em relação à ausência de recidiva, recidiva extra-hepática, recidiva intra hepática e recidiva local (no parênquima hepático adjacente à margem de ressecção cirúrgica). Nessa avaliação também não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p=0,531$). A Tabela 3 ilustra a distribuição dos pacientes utilizados nessa análise.

Tabela 3 – Distribuição dos pacientes segundo a margem cirúrgica em relação ao sítio de recidiva.

Distância entre a margem cirúrgica e o tumor	SÍTIO DE RECIDIVA							
	Sem recidiva		Recidiva extra-hepática		Recidiva hepática		Recidiva na margem cirúrgica	
	n	%	N	%	n	%	N	%
Acometida	1	(4)	3	(10)	5	(18)	1	(10)
≤ 1mm (coincidente)	7	(28)	7	(24)	4	(15)	5	(50)
> 1mm até 4mm	8	(32)	8	(27)	9	(37)	1	(10)
de 5mm até 10mm	4	(16)	6	(20)	5	(19)	2	(20)
> 10 cm	5	(20)	5	(17)	4	(11)	1	(10)
Total	25	(100)	29	(100)	27	(100)	10	(100)

Foi realizada também a análise das margens cirúrgicas estratificadas pela distância separadamente em relação à recidiva tumoral evidenciando que não existe diferença significativa entre a incidência de recidiva tumoral e a dimensão da margem cirúrgica conforme demonstrado na Tabela 4.

Tabela 4 – Resultados das análises estatísticas das dimensões da margem cirúrgica em relação a incidência e localização da recidiva tumoral após hepatectomia.

Fator	Recidiva Pós Hepatectomia		
	Sim ou Não	Recidiva Hepática	Recidiva na Margem
Margem Acometida	0,274	0,305	0,999
Margem ≤ 1mm*	0,999	0,999	0,109
Margem >1mm até 4mm*	0,999	0,810	0,259
Margem de 5 a 10mm*	0,765	0,785	0,999
Margem >1cm*	0,748	0,549	0,999

*nesses cálculos foram desconsiderado os pacientes com margens acometidas.

A sobrevida livre de doença entre os pacientes que apresentaram as margens cirúrgicas livres de neoplasia (cirurgia R0) e os pacientes com as margens cirúrgicas microscopicamente acometidas (cirurgia R1) foi significativamente diferente ($p=0,002$), como ilustrado na figura 11.

Figura 11 – Curvas de Sobrevida Livre de Doença entre os pacientes com margens cirúrgicas microscopicamente livres e acometidas.

Na análise da sobrevida global entre estes mesmos pacientes (R1 x R0) não houve diferença estatisticamente significativa ($p=0,057$).

A estratificação entre as dimensões das margens cirúrgicas comparadas com as curvas de sobrevida livre de doença e sobrevida global não apresentaram diferença estatisticamente significativa ($p=0,728$ e $p=0,833$, respectivamente), conforme as Figuras 12 e 13.

Figura 12 – Curvas de Sobrevida Livre de Doença em relação a distância entre o tumor e a margem de ressecção.

Figura 13 – Curvas de Sobrevida Global em relação a distância entre o tumor e a margem de ressecção.

4.6 Impacto do tipo de borda (infiltrativa ou expansiva) na recidiva e sobrevida

Houve diferença estatisticamente significativa em relação ao tipo de borda tumoral e a recidiva intra-hepática. Os tumores com borda do tipo infiltrativa apresentaram maior incidência de recidiva intra-hepática ($p=0,02$), já em relação a recidiva global e local não houve diferença significativa, conforme demonstrado na Figura 14.

Figura 14 – Distribuição percentual entre os tumores com borda infiltrativa ou expansiva segundo a recidiva global, intra hepática e local.

Os pacientes com metástases de bordas infiltrativas tiveram significativa menor sobrevida livre de doença ($p=0,05$) (Figura 15).

Figura 15 – Análise das curvas de sobrevida livre de doença em relação ao tipo de borda tumoral: infiltrativa ou expansiva ($p=0,05$).

4.7 Análise estatística dos fatores de risco

A análise estatística das variáveis estudadas estão discriminadas na Tabela 5. Na avaliação dos resultados obtidos através da regressão logística univariada, a presença de 3 ou mais lesões foi identificada como o fator de risco mais importante para a recidiva ($OR = 3,92$), seguido por margem infiltrativa ($OR = 2,13$), no entanto, não apresentaram significância estatística.

Tabela 5 – Análise univariada: fatores de risco para recidiva após hepatectomia.

Variável	p	OR	95% IC
<i>Mais de 3 nódulos</i>	0.08	3.92	0.83 - 18.44
<i>Borda do tipo Infiltrativa</i>	0.11	2.13	0.85 - 5.36
<i>Ausência de tratamento quimioterápico após hepatectomia</i>	0.19	1.87	0.74 - 4.72
<i>Margens R1</i>	0.20	4.02	0.48 - 33.44
Metástases metacrônicas	0.38	1.50	0.60 - 3.74
Margens < 1 mm	0.39	1.59	0.56 - 4.55
CEA preoperatório > 200	0.54	0.66	0.18 - 2.49
Maior nódulo > 5 cm	0.62	0.78	0.30 - 2.06
Idade > 55 anos	0.63	0.79	0.31 - 2.05
Margens < 10 mm	0.66	1.31	0.40 - 4.28
Margins < 5 mm	0.83	1.11	0.42 - 2.90
Hepatectomia não anatômica	0.84	1.11	0.43 - 2.86
Diferenciação tumoral grau 3 ou 4	0.85	0.79	0.07 - 9.15
Sexo masculino	0.89	1.06	0.43 - 2.65

Sendo: OR Odds ratio e IC95% intervalo de confiança de 95%.

Variáveis utilizadas na análise multivariada em itálico

Na análise logística multivariada, a presença de 3 ou mais lesões ($p = 0,05$; OR = 5,14) e margem infiltrativa ($p = 0,05$; OR = 2,81) foram os únicos fatores de risco independentes para recorrência (Tabela 6). Margens cirúrgicas menores que 1mm e status pós cirúrgico R1 não representaram fator de risco para recidiva ($p=0,74$ e $p=0,27$, respectivamente).

Avaliando apenas os pacientes que apresentaram recidiva intra-hepática, a presença de margens infiltrativas foi o único fator de risco significativo para a recidiva ($p = 0,02$), com um risco 3,73 vezes maior (Tabela 6).

Tabela 6 – Análise através de regressão logística multivariada para fatores de risco de recidiva e recidiva intra hepática.

Variáveis	P	OR	95% IC
<i>Recidiva Geral *</i>			
Mais de 3 nódulos	0.05	5.14	1.01 - 26.43
Borda do tipo Infiltrativa	0.05	2.81	1.00 - 7.96
Ausência de tratamento quimioterápico após hepatectomia	0.17	2.01	0.73 - 5.47
Margens R1	0.27	3.92	0.35 - 43.92
Margens < 1 mm	0.74	1.23	0.35 - 4.40
<i>Recidiva Intra hepática **</i>			
Borda do tipo Infiltrativa	0.02	3.50	1.18 - 10.41
Margens R1	0.15	4.00	0.60 - 26.77
Mais de 3 nódulos	0.24	2.03	0.62 - 6.65
Ausência de tratamento quimioterápico após hepatectomia	0.22	1.84	0.69 - 4.91
Margens < 1 mm	0.48	0.60	0.14 - 2.52

(*) Teste Hosmer-Lemeshow: chi quadrado = 3.72; p = 0.88

(**) Teste Hosmer-Lemeshow: chi quadrado = 2.65; p = 0.95

DISCUSSÃO

Uma questão sempre recorrente quando se lida com a ressecção hepática de metástases de tumor colorretal é a margem cirúrgica. Os estudos disponíveis têm mostrado resultados controversos, alguns grupos recomendando ao menos 1 cm de margem cirúrgica (14-16) enquanto outros sugerem resultados similares mesmo com a obtenção de margens livres sub-centímetricas. (17-19)

Uma metanálise avaliou 18 artigos publicados totalizando 4821 pacientes submetidos a hepatectomia por metástase colorretal em relação as margens cirúrgicas maiores e menores que 1cm. (46) A análise global demonstrou benefício da sobrevida em 5 anos dos pacientes com margens maiores que 1cm (46% vs 38%). Entretanto, ao se avaliar detalhadamente a análise estatística empregada neste trabalho, torna a análise questionável.(47, 48)

Já Haas *et al.* sugeriram em um grande estudo francês que, apesar de uma maior taxa de recidiva, as taxas de sobrevida de pacientes submetidos a ressecção R1 foram semelhantes àqueles submetidos a ressecção R0. (49) Da mesma maneira, Martí *et al.* estudaram 182 pacientes submetidos a hepatectomia com intuito curativo em uma análise retrospectiva unicentrica. Esses autores não encontraram diferenças significativas na recidiva e sobrevida dos pacientes com margens inferiores a 1 cm e até mesmo entre os pacientes com margens microscopicamente

acometida (R1). (50) Em estudo semelhante Bodingbauer *et al.* obtiveram os mesmos resultados. (51)

No presente estudo, denominou-se cirurgia R1 os casos em que se obteve a remoção macroscópica completa de todo o tecido tumoral e que houve presença de tumor exposto no plano de transecção ou nos casos de identificação de células tumorais na linha de transecção detectado por exame histológico, como proposto por diversos autores. (49-51)

Nosso estudo encontrou resultados semelhantes aos dos autores previamente citados, onde a distância da margem cirúrgica, independentemente da sua dimensão, não foi um fator prognóstico significativo nem para a sobrevida nem para recidiva. As estratificações das distâncias da margem cirúrgica apresentaram os mesmos resultados mesmo quando consideradas margens coincidentes (até 1mm). Já os pacientes com margens microscopicamente acometidas apresentaram sobrevida livre de doença estatisticamente inferior em comparação aos pacientes submetidos a cirurgia R0, contudo, a sobrevida geral foi idêntica. Já Tomlinson e colaboradores ao avaliarem a sobrevida tardia de pacientes submetidos à ressecção de metástases hepáticas de câncer colorretal, demonstraram ausência de sobrevida em 10 anos de pacientes com margens comprometidas. (52)

Essas controvérsias em relação às dimensões das margens cirúrgicas conduzem à idéia de que outros fatores biológicos possam estar envolvidos na fisiopatologia de recorrência. Um fator relacionado à recidiva nos casos de adenocarcinoma primário de colon e reto é a característica

histopatológica da borda do tumor, classificada como expansiva ou infiltrativa, onde os pacientes com margens tumorais infiltrativas apresentam maior incidência de recidiva local e metástases. (43, 53)

Nos casos de carcinoma hepatocelular, a presença de tecido fibroso ao redor do nódulo tumoral foi associada à evolução oncológica menos agressiva, incluindo menor frequência de nódulos microsatélites e de invasão direta de estruturas adjacentes. (54) Esse parâmetro demonstrou também relação com maior sobrevida global e livre de doença. (55,56)

Para as metástases hepáticas não há qualquer classificação bem estabelecida que avalie as bordas do tumor. Alguns autores já propuseram a utilização de diferentes classificações segundo as características histopatológicas das bordas tumorais das metástases hepáticas. Okano *et al.* propuseram a utilização da classificação dos carcinomas hepatocelulares, avaliando a presença de cápsula fibrosa recobrindo o nódulo metastático. (57) Outros autores utilizaram esta mesma classificação em séries menores e sugeriram melhores resultados nos pacientes que apresentavam tumores encapsulados. (42)

Yamaguchi *et al.* também adotaram as características da borda tumoral como preditor de sobrevida dos pacientes após a ressecção de metástases coloreticais, de forma semelhante a proposta por Jass *et al.* dividindo o tipo de borda em infiltrativa (crescimento tumoral de extremidades pontiagudas dissecando o parênquima adjacente) ou expansiva (a borda tumoral é plana e o parênquima sadio parece ser comprimido pelo seu crescimento), demonstraram piores resultados em

pacientes com bordas infiltrativas. (58) No entanto, esses autores modificaram a classificação original adicionando um tipo intermediário, de aspecto misto com características infiltrativas e expansivas. Além disso, os autores estudaram um pequeno número de pacientes sendo vários deles submetidos a mais de uma ressecção hepática, o que reduz potencialmente a validade estatística dos resultados relatados.

No presente estudo procurou-se avaliar não apenas o tamanho da margem, mas as bordas tumorais, exatamente como proposto por Jass *et al.*(40) A vantagem do emprego desta classificação é a simplicidade da estratificação (expansiva ou infiltrativa) que pode ser facilmente avaliada por exame histopatológico. Conceitualmente, o padrão de crescimento pode representar uma tendência do comportamento biológico do tumor, permitindo a previsão do risco de recidiva após a ressecção hepática e até colaborar na seleção de pacientes para esquemas de adjuvância pós-operatória. De fato, as margens tumorais infiltrativas representaram um fator de risco significativo para a recidiva, assim como se relacionou a uma menor sobrevida livre de doença.

Devemos ressaltar que as classificações de bordas tumorais descritas previamente são semelhantes. Contudo, acreditamos que a interpretação do padrão de crescimento tumoral é um método mais eficiente em relação à observação de presença de capsula fibrosa. A presença de cápsula, mesmo no carcinoma hepatocelular, pode não estar presente em toda a extensão do nódulo o que torna mais trabalhosa sua identificação. Além disto, o padrão microscópico das bordas permite a fácil identificação

de seu aspecto e classificação em expansiva ou infiltrativa até por patologista não muito experiente.

Um possível viés desses resultados seria a interferência positiva da utilização de quimioterapia adjuvante à hepatectomia. A administração de drogas quimioterápicas sistêmicas no período perioperatório está relacionada à melhores resultados nas taxas de sobrevida. (59,60) No entanto, em nosso estudo, a utilização de quimioterapia adjuvante à hepatectomia não demonstrou benefício nas taxas de sobrevida livre de doença e sobrevida global, provavelmente devido ao pequeno número de pacientes submetidos a esse tratamento.

Outro argumento refere-se ao emprego de aparatos para secção do parênquima ou cauterização da área cruenta do fígado. Elias *et al.* realizaram uma avaliação radiológica preoperatória utilizando a veia hepática média como referência da margem cirúrgica esperada, comparando com as margens obtidas na peça cirúrgica da ressecção hepática sem o emprego de aparatos de energia (Kellyclasia). Esse estudo demonstrou que 5 a 8mm de parênquima hepático é destruído pelo procedimento cirúrgico.(61) Atribui-se uma perda de parênquima semelhante quando da utilização do aspirador ultrassônico que aspira o tecido hepático junto às margens.(51) Foi até mesmo sugerida a avaliação através da citologia do líquido aspirado pelo aspirador ultrassônico como parâmetro para margem cirúrgica.(62) Da mesma forma, o emprego de formas de energia para a hemostasia da área cruenta com cautério, bisturi de argônio ou bipolar conferiria uma ampliação de margem cirúrgica

hepática de cerca de 2mm. (49) Contudo, é difícil compreender plenamente a real influência desses fatores nas margens cirúrgicas e seu papel nos resultados à longo prazo destes pacientes.

Nosso estudo apresenta algumas limitações: em primeiro lugar, é uma revisão retrospectiva. No entanto, os dados foram obtidos através de uma revisão prospectiva e minuciosa dos espécimes anatomopatológicos para tentar minimizar esse viés. Em segundo lugar, o número da amostra é relativamente pequeno o que pode ser observado analisando a ampla variação dos intervalos de confiança nas análises multivariadas, principalmente na presença de variáveis com um pequeno número de eventos, como a cirurgia R1. Obviamente, essa condição não pode nos ajudar na construção de complexos modelos prognósticos. Maiores conjuntos de dados, bem como maior tempo de seguimento são necessários para aumentar a qualidade destes resultados.

Assim sendo, a inovadora adoção da análise histológica das bordas tumorais de metástases coloretais pode representar um instrumento útil para a melhor seleção de pacientes para terapia adjuvante. Além de intensificar o seguimento e rastreamento de recidiva tumoral nesse grupo de pacientes. Estudos prospectivos e com maior número de pacientes são necessários para melhor compreensão do valor prognóstico do emprego desta nova classificação.

À luz do conhecimento atual, as dimensões das margens cirúrgicas não devem ser consideradas um fator excludente para a realização de

hepatectomia em pacientes com metástases de tumor colorretal, mesmo quando exíguas.

5. CONCLUSÕES

Esse estudo de pacientes submetidos à hepatectomia por metástase de câncer colorretal permitiu as seguintes conclusões:

1 – A ressecção de metástase hepática com margens livres de doença, independentemente da distância da margem, não influencia na recidiva tumoral (hepática ou extra hepática) ou sobrevida do paciente.

2 – A presença de borda tumoral da metástase do tipo infiltrativa foi fator de risco para recidiva hepática da doença.

6. REFERÊNCIAS

1. Organisation WH, editor. World Cancer Report 2008. Lyon International Agency for Research on Cancer (IARC); 2008.
2. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin. 2005;55(2):74-108. Epub 2005/03/12.
3. SEER Stat Fact Sheets: Colon and Rectum. Natitonal Cancer Institute; 2011; Available from:
<http://seer.cancer.gov/statfacts/html/colorect.html>.
4. Câncer INd, editor. Estimativa 2010: Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde; 2009.
5. Millikan KW, Staren ED, Doolas A. Invasive therapy of metastatic colorectal cancer to the liver. Surg Clin North Am. 1997;77(1):27-48. Epub 1997/02/01.
6. Hugh TJ, Kinsella AR, Poston GJ. Management strategies for colorectal liver metastases--Part I. Surg Oncol. 1997;6(1):19-30. Epub 1997/01/01.
7. Bengmark S, Hafstrom L. The natural history of primary and secondary malignant tumors of the liver. I. The prognosis for patients with hepatic metastases from colonic and rectal carcinoma by laparotomy. Cancer. 1969;23(1):198-202. Epub 1969/01/01.

8. Jaffe BM, Donegan WL, Watson F, Spratt JS, Jr. Factors influencing survival in patients with untreated hepatic metastases. *Surg Gynecol Obstet.* 1968;127(1):1-11. Epub 1968/07/01.
9. Simmonds PC, Primrose JN, Colquitt JL, Garden OJ, Poston GJ, Rees M. Surgical resection of hepatic metastases from colorectal cancer: a systematic review of published studies. *Br J Cancer.* 2006;94(7):982-99. Epub 2006/03/16.
10. Fong Y, Cohen AM, Fortner JG, Enker WE, Turnbull AD, Coit DG, et al. Liver resection for colorectal metastases. *J Clin Oncol.* 1997;15(3):938-46. Epub 1997/03/01.
11. Simmonds PC. Palliative chemotherapy for advanced colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. *Colorectal Cancer Collaborative Group. BMJ.* 2000;321(7260):531-5. Epub 2000/09/01.
12. Alberts SR, Horvath WL, Sternfeld WC, Goldberg RM, Mahoney MR, Dakhil SR, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin for patients with unresectable liver-only metastases from colorectal cancer: a North Central Cancer Treatment Group phase II study. *J Clin Oncol.* 2005;23(36):9243-9. Epub 2005/10/19.
13. Robertson DJ, Stukel TA, Gottlieb DJ, Sutherland JM, Fisher ES. Survival after hepatic resection of colorectal cancer metastases: a national experience. *Cancer.* 2009;115(4):752-9. Epub 2009/01/09.
14. Pawlik TM, Scoggins CR, Zorzi D, Abdalla EK, Andres A, Eng C, et al. Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after

- hepatic resection for colorectal metastases. *Ann Surg.* 2005;241(5):715-22, discussion 22-4. Epub 2005/04/26.
15. Nordlinger B, Van Cutsem E, Rougier P, Kohne CH, Ychou M, Sobrero A, et al. Does chemotherapy prior to liver resection increase the potential for cure in patients with metastatic colorectal cancer? A report from the European Colorectal Metastases Treatment Group. *Eur J Cancer.* 2007;43(14):2037-45. Epub 2007/09/04.
 16. Wong SL, Mangu PB, Choti MA, Crocenzi TS, Dodd GD, 3rd, Dorfman GS, et al. American Society of Clinical Oncology 2009 clinical evidence review on radiofrequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(3):493-508. Epub 2009/10/21.
 17. Wolpin BM, Mayer RJ. Systemic treatment of colorectal cancer. *Gastroenterology.* 2008;134(5):1296-310. Epub 2008/05/13.
 18. Brouquet A, Abdalla EK, Kopetz S, Garrett CR, Overman MJ, Eng C, et al. High survival rate after two-stage resection of advanced colorectal liver metastases: response-based selection and complete resection define outcome. *J Clin Oncol.* 2011;29(8):1083-90. Epub 2011/01/26.
 19. Adam R, Aloia T, Levi F, Wicherts DA, de Haas RJ, Paule B, et al. Hepatic resection after rescue cetuximab treatment for colorectal liver metastases previously refractory to conventional systemic therapy. *J Clin Oncol.* 2007;25(29):4593-602. Epub 2007/10/11.

20. Masi G, Cupini S, Marcucci L, Cerri E, Loupakis F, Allegrini G, et al. Treatment with 5-fluorouracil/folinic acid, oxaliplatin, and irinotecan enables surgical resection of metastases in patients with initially unresectable metastatic colorectal cancer. *Ann Surg Oncol.* 2006;13(1):58-65. Epub 2005/12/24.
21. Azoulay D, Castaing D, Smail A, Adam R, Cailliez V, Laurent A, et al. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after percutaneous portal vein embolization. *Ann Surg.* 2000;231(4):480-6. Epub 2000/04/05.
22. Azoulay D, Andreani P, Maggi U, Salloum C, Perdigao F, Sebah M, et al. Combined liver resection and reconstruction of the supra-renal vena cava: the Paul Brousse experience. *Ann Surg.* 2006;244(1):80-8. Epub 2006/06/24.
23. Azoulay D, Eshkenazy R, Andreani P, Castaing D, Adam R, Ichai P, et al. In situ hypothermic perfusion of the liver versus standard total vascular exclusion for complex liver resection. *Ann Surg.* 2005;241(2):277-85. Epub 2005/01/15.
24. Wicherts DA, Miller R, de Haas RJ, Bitsakou G, Vibert E, Veilhan LA, et al. Long-term results of two-stage hepatectomy for irresectable colorectal cancer liver metastases. *Ann Surg.* 2008;248(6):994-1005. Epub 2008/12/19.
25. Belghiti J, Hiramatsu K, Benoist S, Massault P, Sauvanet A, Farges O. Seven hundred forty-seven hepatectomies in the 1990s: an update

- to evaluate the actual risk of liver resection. *J Am Coll Surg.* 2000;191(1):38-46. Epub 2000/07/18.
26. Cescon M, Vetrone G, Grazi GL, Ramacciato G, Ercolani G, Ravaioli M, et al. Trends in perioperative outcome after hepatic resection: analysis of 1500 consecutive unselected cases over 20 years. *Ann Surg.* 2009;249(6):995-1002. Epub 2009/05/29.
 27. Imamura H, Seyama Y, Kokudo N, Maema A, Sugawara Y, Sano K, et al. One thousand fifty-six hepatectomies without mortality in 8 years. *Arch Surg.* 2003;138(11):1198-206; discussion 206. Epub 2003/11/12.
 28. Jarnagin WR, Gonen M, Fong Y, DeMatteo RP, Ben-Porat L, Little S, et al. Improvement in perioperative outcome after hepatic resection: analysis of 1,803 consecutive cases over the past decade. *Ann Surg.* 2002;236(4):397-406; discussion -7. Epub 2002/10/09.
 29. Alkozai EM, Lisman T, Porte RJ. Bleeding in liver surgery: prevention and treatment. *Clin Liver Dis.* 2009;13(1):145-54. Epub 2009/01/20.
 30. Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg.* 1999;230(3):309-18; discussion 18-21. Epub 1999/09/24.
 31. Ekberg H, Tranberg KG, Andersson R, Lundstedt C, Hagerstrand I, Ranstam J, et al. Determinants of survival in liver resection for colorectal secondaries. *Br J Surg.* 1986;73(9):727-31. Epub 1986/09/01.

32. Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC, Balladur P, Boudjema K, Bachellier P, et al. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. Association Francaise de Chirurgie. Cancer. 1996;77(7):1254-62. Epub 1996/04/01.
33. Cady B, Jenkins RL, Steele GD, Jr., Lewis WD, Stone MD, McDermott WV, et al. Surgical margin in hepatic resection for colorectal metastasis: a critical and improvable determinant of outcome. Ann Surg. 1998;227(4):566-71. Epub 1998/05/01.
34. Pawlik TM, Schulick RD, Choti MA. Expanding criteria for resectability of colorectal liver metastases. Oncologist. 2008;13(1):51-64. Epub 2008/02/05.
35. Are C, Gonen M, Zazzali K, Dematteo RP, Jarnagin WR, Fong Y, et al. The impact of margins on outcome after hepatic resection for colorectal metastasis. Ann Surg. 2007;246(2):295-300. Epub 2007/08/02.
36. Kato T, Yasui K, Hirai T, Kanemitsu Y, Mori T, Sugihara K, et al. Therapeutic results for hepatic metastasis of colorectal cancer with special reference to effectiveness of hepatectomy: analysis of prognostic factors for 763 cases recorded at 18 institutions. Dis Colon Rectum. 2003;46(10 Suppl):S22-31. Epub 2003/10/08.
37. Scheele J, Stang R, Altendorf-Hofmann A, Paul M. Resection of colorectal liver metastases. World J Surg. 1995;19(1):59-71. Epub 1995/01/01.

38. Elias D, Cavalcanti A, Sabourin JC, Lassau N, Pignon JP, Ducreux M, et al. Resection of liver metastases from colorectal cancer: the real impact of the surgical margin. *Eur J Surg Oncol*. 1998;24(3):174-9. Epub 1998/06/19.
39. Figueras J, Burdio F, Ramos E, Torras J, Llado L, Lopez-Ben S, et al. Effect of subcentimeter nonpositive resection margin on hepatic recurrence in patients undergoing hepatectomy for colorectal liver metastases. Evidences from 663 liver resections. *Ann Oncol*. 2007;18(7):1190-5. Epub 2007/04/17.
40. Jass JR, Love SB, Northover JM. A new prognostic classification of rectal cancer. *Lancet*. 1987;1(8545):1303-6. Epub 1987/06/06.
41. Iguchi T, Aishima S, Sanefuji K, Fujita N, Sugimachi K, Gion T, et al. Both fibrous capsule formation and extracapsular penetration are powerful predictors of poor survival in human hepatocellular carcinoma: a histological assessment of 365 patients in Japan. *Ann Surg Oncol*. 2009;16(9):2539-46. Epub 2009/06/18.
42. Lunevicius R, Nakanishi H, Ito S, Kozaki K, Kato T, Tatematsu M, et al. Clinicopathological significance of fibrotic capsule formation around liver metastasis from colorectal cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2001;127(3):193-9. Epub 2001/03/23.
43. Rajaganeshan R, Prasad R, Guillou PJ, Chalmers CR, Scott N, Sarkar R, et al. The influence of invasive growth pattern and microvessel density on prognosis in colorectal cancer and colorectal liver metastases. *Br J Cancer*. 2007;96(7):1112-7. Epub 2007/03/14.

44. Sobin LH, Compton CC. TNM seventh edition: what's new, what's changed: communication from the International Union Against Cancer and the American Joint Committee on Cancer. *Cancer*. 2010;116(22):5336-9. Epub 2010/07/29.
45. Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL, Wieand HS, Collins RT, Beart RW, et al. Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. *N Engl J Med*. 1991;324(11):709-15. Epub 1991/03/14.
46. Dhir M, Lyden ER, Wang A, Smith LM, Ullrich F, Are C. Influence of margins on overall survival after hepatic resection for colorectal metastasis: a meta-analysis. *Ann Surg*. 2011;254(2):234-42. Epub 2011/06/23.
47. Berwanger O. How to critically assess systematic reviews and meta-analyses? . *Rev bras ter intensiva*. 2007;19(4):5.
48. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003;327(7414):557-60. Epub 2003/09/06.
49. de Haas RJ, Wicherts DA, Flores E, Azoulay D, Castaing D, Adam R. R1 resection by necessity for colorectal liver metastases: is it still a contraindication to surgery? *Ann Surg*. 2008;248(4):626-37. Epub 2008/10/22.
50. Marti J, Modolo MM, Fuster J, Comas J, Cosa R, Ferrer J, et al. Prognostic factors and time-related changes influence results of colorectal liver metastases surgical treatment: a single-center

- analysis. World journal of gastroenterology : WJG. 2009;15(21):2587-94. Epub 2009/06/06.
51. Bodingbauer M, Tamandl D, Schmid K, Plank C, Schima W, Gruenberger T. Size of surgical margin does not influence recurrence rates after curative liver resection for colorectal cancer liver metastases. Br J Surg. 2007;94(9):1133-8. Epub 2007/05/22.
 52. Tomlinson JS, Jarnagin WR, DeMatteo RP, Fong Y, Kornprat P, Gonen M, et al. Actual 10-year survival after resection of colorectal liver metastases defines cure. J Clin Oncol. 2007;25(29):4575-80. Epub 2007/10/11.
 53. Jass JR, Ajioka Y, Allen JP, Chan YF, Cohen RJ, Nixon JM, et al. Assessment of invasive growth pattern and lymphocytic infiltration in colorectal cancer. Histopathology. 1996;28(6):543-8. Epub 1996/06/01.
 54. Ng IO, Lai EC, Ng MM, Fan ST. Tumor encapsulation in hepatocellular carcinoma. A pathologic study of 189 cases. Cancer. 1992;70(1):45-9. Epub 1992/07/01.
 55. Primary liver cancer in Japan. Clinicopathologic features and results of surgical treatment. Liver Cancer Study Group of Japan. Ann Surg. 1990;211(3):277-87. Epub 1990/03/01.
 56. Nagao T, Inoue S, Goto S, Mizuta T, Omori Y, Kawano N, et al. Hepatic resection for hepatocellular carcinoma. Clinical features and long-term prognosis. Ann Surg. 1987;205(1):33-40. Epub 1987/01/01.

57. Okano K, Yamamoto J, Kosuge T, Yamamoto S, Sakamoto M, Nakanishi Y, et al. Fibrous pseudocapsule of metastatic liver tumors from colorectal carcinoma. Clinicopathologic study of 152 first resection cases. *Cancer*. 2000;89(2):267-75. Epub 2000/08/05.
58. Yamaguchi J, Komuta K, Matsuzaki S, Okudaira S, Fujioka H, Kanematsu T. Mode of infiltrative growth of colorectal liver metastases is a useful predictor of recurrence after hepatic resection. *World J Surg*. 2002;26(9):1122-5. Epub 2002/09/05.
59. Ciliberto D, Prati U, Roveda L, Barbieri V, Staropoli N, Abbruzzese A, et al. Role of systemic chemotherapy in the management of resected or resectable colorectal liver metastases: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncology reports*. 2012;27(6):1849-56. Epub 2012/03/27.
60. Wieser M, Sauerland S, Arnold D, Schmiegel W, Reinacher-Schick A. Peri-operative chemotherapy for the treatment of resectable liver metastases from colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *BMC Cancer*. 2010;10:309. Epub 2010/06/23.
61. Elias D, Bonnet S, Honore C, Kohnen-Shahri N, Tomasic G, Lassau N, et al. Comparison between the minimum margin defined on preoperative imaging and the final surgical margin after hepatectomy for cancer: how to manage it? *Ann Surg Oncol*. 2008;15(3):777-81. Epub 2008/01/01.

62. Busquets J, Pelaez N, Alonso S, Grande L. The study of cavitationally ultrasonically aspirated material during surgery for colorectal liver metastases as a new concept in resection margin. *Ann Surg.* 2006;244(4):634-5. Epub 2006/09/26.

Apêndice

Segue em anexo a tabela resumida dos dados dos pacientes incluídos nesse estudo e utilizados nas análises estatísticas.

Nº	Registro HC	Idade	Sexo	Ressecção Colorretal	TNM	Diagnóstico Metástase	Bilobar
1	3009215C	71	F	Março/2004	IIIB	Dezembro/2006	não
2	13839216E	72	F	Julho/2007	IV	Sincrônica	sim
3	3234343G	44	F	Maio/1998	?	Dezembro/1999	não
4	89018344H	29	F	Fevereiro/2006	IIIB	Fevereiro/2007	não
5	88501558g	79	M	Março/2006	IIIB	Novembro/2006	não
6	5263249I	53	M	Outubro/1998	IIIB	Dezembro/2000	sim
7	13527258F	71	F	Janeiro/2001	IV	Sincrônica	não
8	13692397K	66	M	Dezembro/2003	IV	Sincrônica	não
9	13534494J	42	M	Janeiro/1998	IIIB	Dezembro/2000	não
10	3336468H	67	M	Outubro/2000	IV	Sincrônica	sim
11	5255777K	44	M	Outubro/2002	IIA	Maio/2004	não
12	13445047A	39	M	Janeiro/2003	IV	Sincrônica	sim
13	13476980C	57	F	Fevereiro/2003	IV	Sincrônica	não
14	13511087I	51	F	Julho/2000	IIIA	Novembro/2001	não
15	4055224E	76	M	Abril/03	IIIC	Julho/2004	não
16	13525171J	67	M	2000	?	Dezembro/2002	sim
17	2615199C	64	M	Junho/2001	IIIA	Julho/2002	não
18	13578116K	44	M	Abril/2002	IV	Sincrônica	não
19	13723673F	58	M	Janeiro/2006	IV	Sincrônica	sim
20	13791179J	77	F	Junho/2005	IIIB	Setembro/2007	não
21	13520265H	64	F	Setembro/2000	IV	Setembro01	sim
22	3360274G	46	F	Setembro/2006	I	Janeiro/2007	não
23	13765965E	78	M	Janeiro/2007	IIA	Sincrônica	não
24	55481042H	53	M	Novembro/2008	IV	Sincrônica	sim
25	13796019G	70	M	Agosto/2004	IIA	Setembro/2007	sim
26	5262181C	76	M	Abril/2000	IIA	Janeiro/2002	não
27	3292331H	67	M	Outubro/1999	IIIB	Outubro/2000	não
28	13543520H	69	M	Novembro/2001	IIA	Abril/2004	não
29	13673064I	70	F	Agosto/2004	IV	Sincrônica	sim
30	13757664C	53	M	Dezembro/2006	IIIB	Julho/2008	sim
31	13494481I	69	F	1998	IIA	Abril/2003	não
32	13702758I	81	M	Novembro/2003	IIIB	Abril/2005	não
33	13449818A	50	M	Março/2003	IIA	Dezembro/2003	sim
34	3342841H	68	M	Outubro/1999	IIIB	Sincrônica	sim
35	13520022I	57	F	Dezembro/2000	IV	Sincrônica	não

N°	Registro HC	Idade	Sexo	Ressecção Colorretal	TNM	Diagnóstico Metástase	Bilobar
36	2204071E	71	M	Dezembro/1998	IIA	Março/2000	não
37	2394249C	75	M	Setembro/2000	IV	Fevereiro/2002	não
38	13875581F	72	F	Junho/2006	IIA	Dezembro/2007	sim
39	3174253B	45	F	Maio/2001	IV	Setembro/2002	sim
40	13733586I	52	F	1998	IIA	Janeiro/2006	não
41	55370716C	58	F	Janeiro/2009	IV	Sincrônica	sim
42	13727391E	38	F	Abril/2006	IV	Sincrônica	sim
43	13463990J	68	M	Dezembro/2002	IIA	Maio/2005	não
44	13687537B	65	M	Dezembro/2003	?	Dezembro/2004	sim
45	88501486D	71	M	Março/2006	IV	Maio/2008	sim
46	13745377C	70	M	Julho/2006	IIIB	Novembro/2007	sim
47	13691340E	66	M	Julho/2005	IIA	Julho/2006	não
48	13889126I	67	f	Junho/2008	IIA	Junho/2009	não
49	13799687D	71	F	Outubro/2007	IV	Sincrônica	não
50	13699473D	77	F	Julho/2004	IV	Sincrônica	não
51	13543205J	49	F	Setembro/2000	IV	Sincrônica	não
52	3281623H	59	M	Outubro/1999	IV	Sincrônica	não
53	13516122C	49	F	Setembro/2000	IV	Sincrônica	sim
54	13521140G	59	M	Agosto/2000	IV	Sincrônica	não
55	13606380K	47	M	Agosto/2003	IIIC	Sincrônica	sim
56	13623061I	66	F	Janeiro/2004	IV	Sincrônica	não
57	60000479I	47	M	Novembro/2008	IV	Sincrônica	sim
58	13576402E	72	M	Maio/2001	?	Março/2002	não
59	13712994I	34	M	Novembro/2005	IV	Sincrônica	não
60	13673802H	63	M	Fevereiro/2003	IIIB	Novembro/2004	não
61	13797196J	63	M	Setembro/2007	IV	Sincrônica	não
62	13520031G	28	M	Novembro/2000	IIA	Março/2008	não
63	13481941K	46	F	Fevereiro/2005	IV	Sincrônica	não
64	13599467J	74	F	Outubro/2002	IV	Sincrônica	não
65	13747178k	56	M	Setembro/2006	IV	Sincrônica	sim
66	13484900I	45	F	Maio/2003	IV	Sincrônica	não
67	13602488H	38	M	Julho/2002	IV	Sincrônica	sim
68	13743523B	64	M	Julho/2007	IV	Sincrônica	sim
69	13459984G	30	M	Maio/2003	IIIC	Abril/2004	não
70	13811994G	62	F	Janeiro/2008	IIIC	Novembro/2008	não

N°	Registro HC	Idade	Sexo	Ressecção Colorretal	TNM	Diagnóstico Metástase	Bilobar
71	13566512D	71	M	Janeiro/2002	IIIB	Abril/2003	não
72	13710519J	51	M	Dezembro/2004	IIIC	Agosto/2005	não
73	13673468K	64	F	Janeiro/2007	IV	Sincrônica	não
74	13456726B	56	F	Abril/2007	IV	Sincrônica	não
75	13605405I	67	M	Maio/2006	IIA	Sincrônica	não
76	13545504K	39	F	Julho/1998	?	Abril/2001	não
77	13685257G	46	F	Novembro/2005	IIIC	Maio/2006	não
78	13466244A	53	M	Julho/03	I	Maio/2006	não
79	88501775G	53	F	Julho/2006	IV	Sincrônica	não
80	3084265I	63	F	Junho/1996	?	Novembro/1997	não
81	13601394G	37	F	Novembro/2003	IV	Sincrônica	não
82	13754647J	56	F	Setembro/2006	IV	Sincrônica	não
83	13807739D	48	M	Outubro/2008	IV	Sincrônica	sim
84	13464232E	58	F	Novembro/2002	IV	Sincrônica	não
85	13605350C	67	M	Setembro/1999	IIIB	Setembro/2003	não
86	13509312K	49	M	Junho/2000	IV	Sincrônica	não
87	3076689A	78	F	Março/2000	IIIB	Sincrônica	sim
88	13446479B	60	F	Abril/2002	IV	Sincrônica	sim
89	13678241G	55	F	Novembro/2001	IIA	Janeiro/2005	sim
90	13581507D	65	M	Setembro/2002	IV	Sincrônica	sim
91	13525493A	37	F	Março/2001	IIIC	Novembro/2002	não

Nº	Tipo Hepatectomia	RFA	Alcool	Dias Internação	CEA pré hepsecto	CEA pós-hep	Tam Nódulo	Nº Nódulos
1	Anatômica	NA	NA	8	5,2	1,9	3,0cm	1
2	Não Anat.	NA	NA	7	20,6	1,4	2cm	10
3	Anatômica	NA	NA	13	44,7	1	2,5cm	2
4	Não Anat.	NA	NA	13	2	1	1,7cm	1
5	Não Anat.	NA	NA	6	4,6	3,7	5cm	1
6	Não Anat.	NA	NA	9	870,9	12,9	10cm	2
7	Anatômica	NA	NA	21	?	5,9	5,5cm	1
8	Anatômica	NA	NA	16	79,4	2,6	11cm	1
9	Anatômica	NA	NA	70	82,4	13,2	7,0cm	1
10	Anatômica	NA	NA	9	26,8	6,5	4cm	2
11	Anatômica	NA	NA	11	11,2	1,7	3,8cm	2
12	Não Anat.	NA	NA	6	2,8	13	2,5cm	2
13	Anatômica	NA	NA	8	68,1	0,8	18cm	1
14	Anatômica	NA	NA	7	?	5,4	3,0cm	4
15	Anatômica	NA	NA	7	1,4	1,6	1,7cm	2
16	Anatômica	NA	NA	12	28,5	4,3	4,5cm	2
17	Não Anat.	NA	NA	2	190	4,7	3,8cm	1
18	Anatômica	NA	NA	6	2,2	8,1	4,5cm	2
19	Não Anat.	NA	NA	6	381,9	16,9	10cm	3
20	Anatômica	NA	NA	20	95,7	3,1	8,5cm	1
21	2 tempos	NA	NA	19	147	15	6,0cm	2
22	Anatômica	NA	NA	9	2,3	1,1	2cm	2
23	Anatômica	NA	NA	21	39,5	1,9	5cm	2
24	Não Anat.	NA	NA	16	6,4	2,4	4,5cm	4
25	Anatômica	NA	NA	10	3,9	1,9	4cm	1
26	Anatômica	NA	NA	32	11	6,1	4,5cm	3
27	Anatômica	NA	NA	16	157,1	11,9	7,0cm	1
28	Anatômica	NA	NA	5	18,6	2,3	5cm	1
29	Não Anat.	NA	NA	8	1213	?	6,3cm	Múltiplos
30	Não Anat.	NA	NA	12	3,2	2,1	5cm	3
31	Anatômica	NA	NA	7	46,2	?	8,0cm	1
32	Anatômica	NA	NA	5	985,5	21,8	12,0cm	Múltiplos
33	Anatômica	NA	NA	3	42,6	62,5	2,5cm	4
34	2 tempos	NA	NA	9	20,1	4,7	3,5cm	Múltiplos
35	Não Anat.	NA	NA	7	54	?	4,9cm	2

N°	Tipo Hepatectomia	RFA	AIC	Dias Internação	CEA pré heptecto	CEA pós-hep	Tam Nódulo	N° Nódulos
36	Anatômica	NA	NA	5	349	2,9	7,5cm	1
37	Não Anat.	NA	NA	7	?	2,1	2,5cm	1
38	Não Anat.	NA	NA	28	?	3	2cm	3
39	Anatômica	NA	NA	10	124,5	1,5	12,0cm	Múltiplos
40	Anatômica	NA	NA	5	135,1	2,8	15cm	1
41	Anatômica	NA	NA	7	2,1	0,3	3,8cm	3
42	Anatômica	NA	NA	6	4448	605	20cm	1
43	Anatômica	NA	NA	8	11,4	4	7cm	1
44	Não Anat.	NA	NA	6	19,6	?	6,1cm	Múltiplos
45	Anatômica	NA	NA	30	140	286	4cm	2
46	Anatômica	NA	NA	8	15,4	1,7	4,7cm	2
47	Anatômica	NA	NA	6	77	2,9	4,1cm	1
48	Não Anat.	NA	NA	22	128	?	2,5cm	6
49	Anatômica	NA	NA	6	7,2	2,3	1,5cm	1
50	Anatômica	NA	NA	7	?	2,2	6,5cm	2
51	Anatômica	NA	NA	8	95,8	3,6	9,0cm	3
52	2 tempos	NA	NA	7	2,1	3,1	3,0cm	1
53	Anatômica	NA	NA	5	1	1,1	4,0cm	1
54	Anatômica	NA	NA	16	?	2,5	5cm	1
55	Não Anat.	NA	NA	6	33	15	2,8	2
56	Não Anat.	NA	NA	5	?	4,7	7,0cm	1
57	2 tempos	NA	NA	10	25,5	8,4	0,9cm	2
58	Anatômica	NA	NA	10	?	?	2,5cm	1
59	Anatômica	NA	NA	6	3,3	2,4	0,8cm	3
60	Anatômica	NA	NA	8	66,2	10,6	9,0cm	1
61	Anatômica	NA	NA	7	2	1,1	3,5cm	1
62	Anatômica	NA	NA	6	88,8	0,4	4,0cm	Múltiplos
63	Anatômica	NA	NA	5	72,1	6,8	3,0cm	6
64	Anatômica	NA	NA	6	251,9	?	5,0cm	1
65	2 tempos	NA	NA	8	30,3	4,4	1,8cm	-
66	Anatômica	NA	NA	41	9,5	1,8	6cm	1
67	Não Anat.	NA	NA	9	49,5	2,9	5,0cm	5
68	Anatômica	NA	NA	5	5,9	2,6	4cm	Múltiplos
69	Anatômica	NA	NA	4	36,5	6,1	3,5cm	3
70	Não Anat.	NA	NA	7	2,8	2,5	1,5cm	1

N°	Tipo Hepatectomia	RFA	Alc	Dias Internação	CEA pré hepsecto	CEA pós-hep	Tam Nódulo	N° Nódulos
71	Anatômica	NA	NA	8	21,2	1,3	8cm	1
72	Anatômica	NA	NA	5	152,4	7,7	?	?
73	Anatômica	NA	NA	4	4	1,4	2,2cm	1
74	Anatômica	NA	NA	5	3,5	3,1	2cm	1
75	Anatômica	NA	NA	7	15	5	4cm	1
76	Anatômica	NA	NA	17	19,9	1,3	4,0cm	1
77	Anatômica	NA	NA	5	2,3	10,1	0,5cm	1
78	Anatômica	NA	NA	9	28,5	16	5cm	5
79	Anatômica	NA	NA	12	24	1,5	4,9cm	2
80	Anatômica	NA	NA	6	no data	no data	2,0cm	1
81	Anatômica	NA	NA	5	277	5,7	6,5cm	Múltiplos
82	Não Anat.	NA	NA	7	40,7	6,1	4,5cm	2
83	2 tempos	NA	NA	9	1,2	1,1	1cm	2
84	Anatômica	NA	NA	22	210	48,7	23,5cm	4
85	2 tempos	sim	NA	7	2,5	2,9	1,9cm	1
86	Não Anat.	sim	NA	9	91,9	819,7	1,5cm	1
87	Não Anat.	NA	sim	5	18,2	?	3,5cm	2
88	Não Anat.	sim	NA	6	6,4	4	1,5cm	1
89	Não Anat.	NA	sim	5	1068	6,3	10,5cm	2
90	Não Anat.	NA	sim	6	85,2	108,5	3,0cm	3
91	2 tempos	sim	NA	13	269	1,4	8,5cm	Múltiplos

Nº	Margem	Margem em mm	Grau Histol.	Borda Tumoral	Ressecção Hepática	Qt adjuvante
1	livre	6	G2	infiltrativa	março/2007	sim
2	acometida	0	G2	infiltrativa	Agosto/2008	sim
3	livre	2	G2	infiltrativa	Janeiro/2000	não
4	livre	1,5	G2	infiltrativa	Agosto/2007	não
5	livre	2	G2	infiltrativa	Fevereiro/2007	sim
6	livre	1	G2	infiltrativa	Novembro/2001	não
7	livre	>10	G2	infiltrativa	Janeiro/2001	sim
8	livre	<0,5	G2	infiltrativa	Julho/05	não
9	livre	0,5	G2	infiltrativa	Maio/2001	não
10	acometida	0	G2	infiltrativa	Novembro/2001	não
11	livre	0,5	G2	infiltrativa	Junho/2004	sim
12	livre	>10	G2	infiltrativa	Maio/2003	não
13	livre	<0,5	G2	infiltrativa	Março/2003	sim
14	livre	3	G2	infiltrativa	Janeiro/2002	sim
15	livre	5	G2	infiltrativa	Agosto/2004	não
16	acometida	0	G2	infiltrativa	Dezembro/2002	não
17	livre	7	G2	infiltrativa	Agosto/2002	não
18	livre	4	G2	infiltrativa	Julho/2002	sim
19	livre	<0,5	G2	infiltrativa	Março/2006	sim
20	livre	7	G2	infiltrativa	Outubro/2007	sim
21	acometida	0	G3	infiltrativa	Fevereiro/2001	não
22	livre	>10	G2	infiltrativa	Novembro/2007	não
23	livre	3	G2	infiltrativa	Setembro/2007	sim
24	livre	1	G2	infiltrativo	Julho/2009	sim
25	acometida	0	G2	infiltrativo	Junho/2008	sim
26	livre	4	G2	infiltrativo	Maio/2002	não
27	livre	7	G2	infiltrativo	Outubro/2001	sim
28	livre	2	G2	infiltrativo	Maio/2004	sim
29	livre	>10	G2	infiltrativo	Março/2005	não
30	livre	7	G2	infiltrativo	Dezembro/2008	sim
31	livre	2	G2	infiltrativo	Junho/2003	sim
32	livre	1,5	G2	infiltrativo	Setembro/2005	sim
33	livre	4	G2	infiltrativo	Março/2004	não
34	livre	3	G2	infiltrativo	Agosto/2000	não
35	livre	10	G2	infiltrativo	Fevereiro/2001	não

Nº	Margem	Margem em mm	Grau Histol.	Borda Tumoral	Ressecção Hepática	QT adjuvan
36	livre	2	G2	infiltrativo	Maio/2000	não
37	livre	3	G2	infiltrativo	Fevereiro/2002	não
38	livre	>10	G2	infiltrativo	Junho/2009	não
39	livre	1	G2	infiltrativo	Outubro/2002	não
40	livre	1,5	G2	infiltrativo	Maio/2006	sim
41	livre	6	G2	infiltrativo	Maio/2009	sim
42	acometida	0	G2	infiltrativo	Maio/2006	sim
43	livre	2	G2	infiltrativo	Maio/2005	sim
44	livre	3	G2	infiltrativo	Junho/2005	sim
45	livre	7	G2	infiltrativo	Maio/2008	não
46	livre	30	G2	infiltrativo	Setembro/2008	sim
47	livre	8	G2	infiltrativo	Setembro/2006	não
48	livre	<0,5	G2	infiltrativo	Setembro/2009	sim
49	livre	2	G2	expansivo	Março/2008	sim
50	livre	<0,5	G2	expansivo	Outubro/2005	não
51	livre	>10	G2	expansivo	Junho/2001	sim
52	livre	0,8	G2	expansivo	Janeiro/2000	sim
53	livre	<0,5	G2	expansivo	Setembro/2001	não
54	livre	>10	G2	expansivo	Outubro/2000	não
55	livre	>10	G2	expansivo	Maio/2004	sim
56	acometida	0	G2	expansivo	Março/04	sim
57	acometida	0	G2	expansivo	Junho/09	não
58	livre	3	G2	expansivo	Maio/2002	sim
59	livre	> 10	G2	expansivo	Abril/2006	sim
60	livre	>10	G2	expansivo	Março/2005	sim
61	livre	30	G2	expansivo	Agosto/2008	não
62	livre	0,5	G2	expansivo	Novembro/2004	não
63	livre	1	G2	expansivo	Maio/2005	sim
64	livre	>10	G2	expansivo	Setembro/2003	não
65	livre	1,5	G2	expansivo	Março/2007	sim
66	livre	10	G2	expansivo	Maio/2003	sim
67	livre	<0,5	G2	expansivo	Outubro/2003	não
68	livre	1	G2	expansivo	Julho/2008	não
69	livre	3	G2	expansivo	Maio/2004	não
70	livre	>10	G2	expansivo	Fevereiro/2009	não

Nº	Margem	Margem em mm	Grau Histol.	Borda Tumoral	Ressecção Hepática	QT adjuvan
71	livre	<0,5	G2	expansivo	Maio/2003	não
72	livre	4	G2	expansivo	Setembro/2008	não
73	livre	6	G2	expansivo	Abril/2007	sim
74	livre	5	G2	expansivo	Junho/2007	sim
75	acometida	0	G2	expansivo	Novembro/2006	não
76	livre	1	G3	expansivo	Junho/2001	não
77	livre	30	G2	expansivo	Agosto/2006	sim
78	livre	<0,5	G3	expansivo	Agosto/2006	sim
79	livre	<0,5	G2	expansivo	Agosto/2007	sim
80	livre	0,4	G2	expansivo	Novembro/1997	não
81	livre	10	G2	expansivo	Dezembro/2003	não
82	livre	<0,5	G2	expansivo	Outubro/2006	sim
83	livre	8	G2	expansivo	Junho/2009	não
84	livre	3	G2	expansivo	Janeiro/2003	não
85	livre	2	G2	infiltrativa	Junho/2005	não
86	livre	<0,5	G2	infiltrativa	Julho/2000	sim
87	livre	1,5	G2	infiltrativo	Julho/2000	não
88	livre	6	G2	infiltrativo	Junho/2002	não
89	acometida	0	G2	infiltrativo	Abril/2005	sim
90	livre	8	G2	infiltrativo	Fevereiro/2003	não
91	livre	4	G2	expansivo	Junho/2002	sim

Nº	Recidiva Tumoral	Recidiva Hepática	status julho/2011	Sobrevida Livre Doença	Sobrev Global
1	12	sim	óbito	12	35
2	9	sim	vivo com doença	9	34
3	47	não	óbito	47	52
4	sem recidiva	0	viva sem doença	46	46
5	16	sim	óbito	16	25
6	11	sim (local)	óbito	11	16
7	16	não	óbito	16	31
8	17	não	óbito	17	38
9	sem recidiva	0	vivo sem doença	104	104
10	12	não	óbito	12	48
11	54	sim (local)	vivo com doença	54	84
12	8	sim (local)	óbito	8	24
13	12	sim	óbito	14	35
14	13	não	óbito	13	46
15	sem recidiva	0	vivo sem doença	84	84
16	8	sim	óbito	8	11
17	sem recidiva	0	vivo sem doença	106	106
18	5	sim	óbito	5	8
19	sem recidiva	0	vivo sem doença	62	62
20	sem recidiva	0	óbito	44	44
21	6	não	óbito	6	10
22	8	sim	vivo com doença	8	36
23	11	sim	vivo sem doença	11	45
24	22	sim (local)	vivo com doença	22	24
25	3	sim	óbito	3	16
26	14	não	óbito	14	17
27	6	não	óbito	6	49
28	sem recidiva	0	vivo sem doença	85	85
29	6	sim	óbito	6	11
30	sem recidiva	0	vivo sem doença	30	30
31	30	não	vivo sem doença	30	96
32	8	sim (local)	óbito	8	18
33	2	sim	óbito	2	16
34	7	sim	óbito	7	34
35	2	não	óbito	2	10

Nº	Recidiva meses	Recidiva Hepática	status julho/2011	Sobrevida Livre Doença	Sobrev Global
36	sem recidiva	0	óbito sem doença	79	79
37	sem recidiva	0	perda de seguimento	19	19
38	sem recidiva	0	vivo sem doença	24	24
39	10	não	óbito	10	20
40	sem recidiva	0	vivo sem doença	70	70
41	5	sim	vivo com doença	5	26
42	1	sim	óbito	1	10
43	17	sim	óbito	17	54
44	24	sim	óbito março 2008	24	33
45	4	sim	óbito	4	5
46	10	sim	vivo com doença	10	33
47	33	não	vivo com doença	33	57
48	18	sim	vivo com doença	18	21
49	11	não	óbito	11	14
50	sem recidiva	0	vivo sem doença	72	72
51	26	não	óbito	26	48
52	4	não	óbito	4	14
53	sem recidiva	0	vivo sem doença	114	114
54	sem recidiva	0	vivo sem doença	126	126
55	20	não	óbito	20	50
56	sem recidiva	0	vivo sem doença	87	87
57	5	não	óbito	5	15
58	30	não	óbito	30	34
59	sem recidiva	0	vivo sem doença	62	62
60	9	sim	óbito	9	15
61	sem recidiva	0	vivo sem doença	30	30
62	8	não	óbito	8	14
63	43	sim	vivo sem doença	43	73
64	sem recidiva	0	viva sem doença	70	70
65	sem recidiva	0	vivo sem doença	51	51
66	sem recidiva	0	viva sem doença	79	79
67	2	sim (local)	óbito	2	24
68	sem recidiva	0	vivo sem doença	35	35
69	13	sim	óbito	13	33
70	8	não	vivo com doença	8	26

Nº	Recidiva meses	Recidiva Hepática	Status julho/2011	Sobrevida Livre Doença	Sobrev Global
71	8	sim	óbito	8	19
72	sem recidiva	0	vivo sem doença	30	30
73	5	não	viva com doença	5	52
74	21	sim	viva com doença	21	40
75	8	sim	vivo com doença	8	48
76	sem recidiva	0	vivo sem doença	120	120
77	6	não	vivo com doença	11	58
78	8	não	óbito	8	12
79	20	não	óbito	20	28
80	21	sim (local)	óbito	21	41
81	10	sim (local)	óbito	10	11
82	sem recidiva	0	vivo sem doença	56	56
83	10	não	vivo com doença	10	24
84	sem recidiva	0	obito	14	14
85	7	sim	vivo sem doença	7	70
86	15	não	óbito	15	26
87	5	não	óbito	5	12
88	12	sim	óbito	12	29
89	3	sim (local)	óbito	3	14
90	2	sim (local)	óbito	2	14
91	4	não	vivo sem doença	108	108