RAFAEL FONTANA

Resultados do tratamento cirúrgico
e de estudo dos fatores prognósticos de sobrevida
em pacientes com metástases hepáticas sincrônicas
do câncer de cólon e reto

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
2011

RAFAEL FONTANA

Resultados do tratamento cirúrgico
e de estudo dos fatores prognósticos de sobrevida
em pacientes com metástases hepáticas sincrônicas
do câncer de cólon e reto

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
2011

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

© reprodução autorizada pelo autor

Fontana, Rafael

Resultados do tratamento cirúrgico e de estudo dos fatores prognósticos de sobrevida em pacientes com metástases hepáticas sincrônicas do câncer de cólon e reto / Rafael Fontana. -- 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 do fígado/cirurgia 2.Neoplasias colorretais/cirurgia
3.Sobrevida 4.Prognóstico

USP/FM/DBD-028/11

À Flávia, minha amada esposa.
Aos meus filhos Pedro e João.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Paulo Herman pela amizade, pela orientação e pelo aprendizado.

Ao Professor Luis Augusto Carneiro D'Albuquerque pelos ensinamentos e pelo apoio que sempre proporcionou.

Ao Professor Willian Abrão Saad pela confiança e pelo acolhimento no Serviço de Cirurgia de Fígado e Hipertensão Portal.

Ao Dr. Vincenzo Pugliese pelo acolhimento no Serviço de Cirurgia de Fígado e Hipertensão Portal e pelos ensinamentos cirúrgicos e científicos.

Ao Dr. Marcelo Augusto de Oliveira (*in memoriam*) pela amizade, pelo prazer da convivência, e pelos ensinamentos técnicos e estímulos científicos.

Ao Dr. Marcelo Bruno Rezende pelo exemplo de dedicação, pelo comprometimento, pelos ensinamentos e princípios médicos ensinados.

Ao Dr. Renato Aurélio Samea pelos ensinamentos e pelas oportunidades.

RESUMO

O câncer colorretal (CCR) é a neoplasia digestiva mais prevalente no mundo e, cerca de 60% apresentarão metástases hepáticas, representando uma importante causa de mortalidade. Aproximadamente 35% dos pacientes apresentam metástases hepáticas no momento do diagnóstico do tumor primário ou desenvolverão metástases durante o primeiro ano após o tratamento da neoplasia colorretal, conhecidas como metástases sincrônicas. Inúmeros trabalhos têm demonstrado que as metástases sincrônicas representam importante fator prognóstico negativo na evolução destes pacientes, representando um grupo de pacientes que necessita uma abordagem multidisciplinar mais agressiva. O objetivo deste trabalho foi de avaliar os resultados do tratamento cirúrgico das metástases sincrônicas de CCR e determinar os possíveis fatores que pudessem interferir no prognóstico de sobrevida livre de doença e sobrevida atuarial. Entre maio de 1996 e dezembro de 2007, 59 pacientes submetidos à ressecção hepática por metástases sincrônicas foram avaliados retrospectivamente através de análise uni e multivariada. A mortalidade pós-operatória foi de 3,38%, e a morbidade pós-operatória de 30,50%. A sobrevida estimada em 5 anos foi de 38,45% e a sobrevida livre de doença no mesmo período foi de 23,96%. O valor do antígeno carcinoembrionário igual ou superior a 50 ng/ml e o número de metástases hepáticas maior que três lesões representaram fatores prognósticos limitantes da sobrevida livre de doença, porém sem interferir na sobrevida atuarial. Pacientes com metástases no fígado e com doença extra-hepática, selecionados para a ressecção, não apresentaram sobrevida livre de doença acima de 20 meses, porém sem impacto na sobrevida a longo prazo. Nenhum dos fatores prognósticos estudados interferiu na sobrevida atuarial tardia. Entretanto, não foi observada sobrevivência além de 40 meses em pacientes com mais de três metástases hepáticas. A ressecção de metástases sincrônicas de câncer colorretal pode propiciar sobrevida tardia em mais de um terço dos pacientes. O valor do CEA e do número de metástases representaram fatores prognósticos limitantes da sobrevida livre de doença.

Palavras-chave: Neoplasmas do fígado. Neoplasmas colorretais. Cirurgia.

ABSTRACT

Colorectal cancer is the world's most prevalent digestive neoplasia and about 60% of the patients will present liver metastases, representing an important cause of mortality. About 35% of the patients present hepatic metastases at the diagnosis of the colorectal tumor or will develop metastases during the first year after the treatment of the primary tumor, known as synchronous metastases. Innumerable studies have shown that synchronous metastases represent a negative prognostic factor in the evolution of these patients, representing a group of patients that need an aggressive multidisciplinary approach. The purpose of this study was to evaluate results of the surgical treatment of colorectal cancer synchronous metastases and to determine possible factors that might interfere in the prognosis of disease-free and actuarial survival. Between May 1996 and December 2007, 59 patients submitted to liver resection for synchronous metastases were retrospectively evaluated through univariate and multivariate analysis. Postoperative morbidity and mortality were 30.5% and 3.38%, respectively. Cumulative survival estimated in 5 years was 38.45% and disease-free survival in the same period was 23.96%. Levels of carcino-embryonary antigen (CEA) higher than 50 ng/ml and the number of hepatic metastases higher than three lesions represented negative prognostic factors limiting disease-free survival; however, with no impact on cumulative survival. Patients with liver metastases and extrahepatic disease selected for resection didn't present a disease-free survival above 20 months, yet without impact in global survival. None of the prognostic factors studied interfered in long term actuarial survival, however survival beyond 40 months in patients with more than three hepatic metastases was not observed. Resection of synchronous metastases of colorectal cancer may provide late survival in more than one third of the patients. CEA values and the number of metastases represented prognostic factors with negative impact on disease-free survival.

Keywords: Liver Neoplasms. Colorectal Neoplasms. Surgery.

LISTA DE ABREVIATURAS

BPS	bloqueio portal seletivo
CA 19/9	antígeno carboidrato 19/9
CCR	câncer do cólon e reto
CEA	antígeno carcinoembriônico
DEH	doença extra-hepática
et al.	e outros
MHCCR	metástase hepática do câncer de cólon e reto
MHSCCR	metástase hepática sincrônica do câncer de cólon e reto
PET-FDG	tomografia com emissão de positron-fluorodeoxi-glicose
SG	sobrevida global
SIRS	síndrome da resposta inflamatória sistêmica
SLD	sobrevida livre de doença
SLR	sobrevida livre de recidiva
USI	ultrassonografia intraoperatória

LISTA DE SÍMBOLOS

cm	centímetros
ng/ml	nanogramas por mililitro
M1	presença de metástase
M0	ausência de metástase
N1	linfonodo comprometido por neoplasia
N0	linfonodo não comprometido por neoplasia
R0	ressecção com margem microscópica negativa
R1	ressecção com margem microscopicamente comprometida
R2	ressecção com margem macroscopicamente comprometida
$\leq$	menor igual
$<$	menor
$>$	maior
$\geq$	maior igual
$=$	igual

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURAS

Figura 1: Distribuição por faixa etária	24
Figura 2: Curva de sobrevida livre de doença	37
Figura 3: Curva de sobrevida livre de doença, conforme a idade	39
Figura 4: Curva de sobrevida livre de doença, conforme o gênero	40
Figura 5: Curva de sobrevida livre de doença, conforme a localização do tumor primário	41
Figura 6: Curva de sobrevida livre de doença, conforme a presença de metástases linfáticas	42
Figura 7: Curva de sobrevida livre de doença, conforme o tempo de apresentação da metástase hepática	43
Figura 8: Curva de sobrevida livre de doença, conforme o valor do antígeno carcinoembrionário	44
Figura 9: Curva de sobrevida livre de doença, conforme o número de metástases hepáticas	45
Figura 10: Curva de sobrevida livre de doença, conforme a presença de três ou mais metástases	46
Figura 11: Curva de sobrevida livre de doença, conforme o tamanho da maior metástase hepática	47
Figura 12: Curva de sobrevida livre de doença, conforme a realização de transfusão sanguínea	48
Figura 13: Curva de sobrevida livre de doença, conforme a presença de doença extra-hepática	49
Figura 14: Curva de sobrevida acumulada	51
Figura 15: Curva de sobrevida acumulada, conforme a idade	53
Figura 16: Curva de sobrevida acumulada, conforme o gênero	54
Figura 17: Curva de sobrevida acumulada, conforme a localização do tumor primário	55
Figura 18: Curva de sobrevida acumulada, conforme o acometimento linfático do tumor primário	56
Figura 19: Curva de sobrevida acumulada, conforme o tempo de evolução da metástase hepática	57
Figura 20: Curva de sobrevida acumulada, conforme o valor do antígeno carcinoembrionário	58
Figura 21: Curva de sobrevida acumulada, conforme a presença de metástase única ou múltiplas	59
Figura 22: Curva de sobrevida acumulada, conforme a presença de três ou mais lesões	60
Figura 23: Curva de sobrevida acumulada, conforme o tamanho da maior metástase	61
Figura 24: Curva de sobrevida acumulada, conforme a utilização de transfusão sanguínea intraoperatória	62
Figura 25: Curva de sobrevida acumulada, segundo a presença de doença extra-hepática	63

QUADROS

Quadro 1: Número de procedimentos e total de pacientes conforme a extensão da ressecção	29
Quadro 2: Definição das variáveis para a análise univariada dos possíveis fatores prognósticos relacionados com a sobrevida tardia e recidiva tumoral	32

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características e estadiamento do tumor primário	25
Tabela 2 – Características das metástases hepáticas sincrônicas.....	27
Tabela 3 – Número de pacientes que realizaram procedimento único e múltiplos	29
Tabela 4 – Características dos pacientes com bloqueio portal seletivo	30
Tabela 5 – Tratamento complementar hepático para doença residual	30
Tabela 6 – Avaliação das margens cirúrgicas	33
Tabela 7 – Local da doença extra-hepática e momento do tratamento	34
Tabela 8 – Morbidade pós-operatória nos pacientes submetidos à ressecção hepática	36
Tabela 9 – Análise univariada dos fatores prognósticos relacionados à recidiva neoplásica, em pacientes com MHSCCR submetidos à ressecção	38
Tabela 10 – Sobrevida livre de doença conforme a idade	39
Tabela 11 – Sobrevida livre de doença conforme o gênero	40
Tabela 12 – Sobrevida livre de doença, conforme a localização do tumor primário	41
Tabela 13 – Sobrevida livre de doença, conforme o estadiamento linfático do tumor primário	42
Tabela 14 – Sobrevida livre de doença, conforme o tempo de apresentação da metástase hepática ...	43
Tabela 15 – Sobrevida livre de doença conforme o valor do antígeno carcinoembrionário pré- operatório	44
Tabela 16 – Sobrevida livre de doença, conforme o número de metástases hepáticas	45
Tabela 17 – Sobrevida livre de doença, conforme o número de metástases hepáticas	46
Tabela 18 – Sobrevida livre de doença, conforme o tamanho da maior metástase hepática	47
Tabela 19 – Sobrevida livre de doença, conforme o emprego de transfusão sanguínea	48
Tabela 20 – Sobrevida livre de doença, conforme a presença de doença extra-hepática	49
Tabela 21 – Análise multivariada dos fatores relacionados com recidiva neoplásica	50
Tabela 22 – Análise univariada dos possíveis fatores prognósticos relacionados à sobrevida, em pacientes com MHSCCR submetidos à ressecção	52
Tabela 23 – Sobrevida acumulada conforme a idade	53
Tabela 24 – Sobrevida acumulada conforme o gênero	54
Tabela 25 – Sobrevida acumulada, conforme a localização do tumor primário	55
Tabela 26 – Sobrevida acumulada, conforme o estadiamento linfático do tumor primário	56
Tabela 27 – Sobrevida acumulada, conforme o tempo de apresentação da metástase hepática	57
Tabela 28 – Sobrevida acumulada, conforme o valor do antígeno carcinoembrionário pré-operatório ...	58
Tabela 29 – Sobrevida acumulada, conforme o número de metástases hepáticas	59
Tabela 30 – Sobrevida acumulada, conforme o número de metástases hepáticas	60
Tabela 31 – Sobrevida acumulada, conforme o tamanho da maior metástase hepática	61
Tabela 32 – Sobrevida acumulada conforme a transfusão sanguínea	62
Tabela 33 – Sobrevida acumulada, segundo a presença de doença extra-hepática	63
Tabela 34 – Análise multivariada dos fatores relacionados com a sobrevida acumulada	64

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 OBJETIVOS	22
3 PACIENTES E MÉTODOS	23
3.1 CASUÍSTICA	23
3.2 ASPECTOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS	24
3.2.1 Localização do tumor primário	24
3.2.2 Linfonodos junto ao tumor primário	24
3.2.3 Tempo de evolução das metástases sincrônicas	25
3.2.4 Antígeno carcinoembrionário	25
3.2.5 Presença de doença extra-hepática	26
3.3 CARACTERÍSTICAS DAS METÁSTASES HEPÁTICAS	26
3.4 TRATAMENTO CIRÚRGICO: ASPECTOS PERI-OPERATÓRIOS	27
3.5 TRATAMENTO SISTÊMICO COMPLEMENTAR PÓS-OPERATÓRIO	31
3.6 SEGUIMENTO PÓS-OPERATÓRIO	31
3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA	31
4 RESULTADOS	33
4.1 TRANSFUSÃO SANGUÍNEA	33
4.2 MARGENS CIRÚRGICAS	33
4.3 DOENÇA EXTRA-HEPÁTICA	33
4.4 MORTALIDADE PÓS-OPERATÓRIA	34
4.5 MORBIDADE PÓS-OPERATÓRIA	35
4.6 TEMPO DE INTERNAÇÃO HOSPITALAR	36
4.7 RECIDIVA DA DOENÇA	37
4.8 ANÁLISE UNIVARIADA DOS FATORES PROGNÓSTICOS DE SOBREVIVÊNCIA LIVRE DE DOENÇA	38
4.8.1 Idade	39
4.8.2 Gênero	40
4.8.3 Localização do tumor primário	41
4.8.4 Linfonodos junto ao tumor primário	42
4.8.5 Tempo de apresentação da metástase hepática	43
4.8.6 Valor pré-operatório do antígeno carcinoembrionário	44
4.8.7 Número de metástases hepáticas	45
4.8.8 Tamanho da maior metástase hepática	47
4.8.9 Transfusão sanguínea	48
4.8.10 Tratamento de doença extra-hepática	49
4.9 ANÁLISE MULTIVARIADA DOS FATORES PROGNÓSTICOS DE SOBREVIVÊNCIA LIVRE DE DOENÇA	50
4.10 SOBREVIVÊNCIA ACUMULADA	50
4.11 ANÁLISE UNIVARIADA DOS FATORES PROGNÓSTICOS DE SOBREVIVÊNCIA ACUMULADA	53
4.11.1 Idade	53
4.11.2 Gênero	54
4.11.3 Localização do tumor primário	55
4.11.4 Linfonodos junto ao tumor primário	56
4.11.5 Tempo de apresentação da metástase hepática	57
4.11.6 Valor pré-operatório do antígeno carcinoembrionário	58
4.11.7 Número de metástases hepáticas	59
4.11.8 Tamanho da maior metástase hepática	61
4.11.9 Transfusão sanguínea	62
4.11.10 Tratamento de doença extra-hepática	63

4.12 ANÁLISE MULTIVARIADA DOS FATORES PROGNÓSTICOS DE SOBREVIVÊNCIA ACUMULADA.....	64
5 DISCUSSÃO	65
6 CONCLUSÕES	78
REFERÊNCIAS	79

1 INTRODUÇÃO

O câncer de cólon e reto tem elevadas taxas de prevalência, sendo a neoplasia digestiva mais frequente principalmente em países de alto grau de desenvolvimento e industrialização, apresentando aumento progressivo de sua incidência. Devido à alta incidência ocupa o segundo lugar dentre os cânceres mais prevalentes do mundo representando a quarta causa de morte por câncer entre os homens e a quinta entre as mulheres. (PARKIN et al., 2005). São esperados um milhão de casos novos ao ano em todo o mundo, sendo América do Norte, Austrália, Nova Zelândia, Oeste Europeu e Japão zonas de alta incidência, enquanto na África e Ásia apresentam baixa incidência. O Continente Sul-Americano é considerado região de incidência intermediária, com padrão de distribuição heterogêneo. (PARKIN et al., 2005).

Na América do Norte, a incidência é de cerca de 50,6 casos por 100.000 habitantes por ano, sendo considerada região com alta incidência. Cerca de 71,6% dos diagnósticos de câncer de cólon e reto são feitos na faixa etária compreendida entre 55 e 84 anos. A sobrevida relativa para todos os estágios é de 64,4% em 5 anos, apresentando mortalidade de 18,8 casos por 100.000 habitantes por ano (<http://seer.cancer.gov/statfacts/html/colorect.html>). No ano de 2005, havia mais de um milhão de pacientes vivos com histórico de câncer de cólon e reto nos Estados Unidos.

No Brasil, segundo estimativas do Instituto Nacional de Câncer para o ano de 2008, foram diagnosticados cerca de 15 casos novos em 100.000 habitantes de ambos os sexos. Conforme os padrões internacionais, a incidência nacional é considerada intermediária. As Regiões Sul e Sudeste, que apresentam os melhores índices de desenvolvimento humano, quando comparadas com outras regiões brasileiras, exibem as maiores taxas, com aproximadamente 21 novos casos por 100.000 habitantes. Em contrapartida, as Regiões Norte e Nordeste expressam as menores taxas de, aproximadamente quatro casos novos por 100.000 habitantes por ano, refletindo provavelmente o estágio inicial de desenvolvimento e industrialização. (CORDEIRO et al., 2009).

A história natural dessa neoplasia mostra que cerca de 60% dos pacientes tratados com intuito curativo apresentarão recidiva do câncer de cólon e reto e/ou doença metastática, reconhecida como o principal fator limitante da sobrevida. Durante o acompanhamento oncológico, o período compreendido entre os 3 primeiros anos representa o intervalo de tempo de maior risco para a recidiva e, conseqüentemente, o aparecimento das lesões hepáticas, período no

qual recomenda-se seguimento mais intenso com avaliações trimestrais. (ALTENDORF-HOFMNN et al., 2003).

O fígado, por sua vez, é o órgão mais frequente da recidiva metastática do câncer de cólon e reto (CCR). Dentre outros fatores, isso se deve, provavelmente, à drenagem venosa do cólon e reto, que é feita através das veias mesentérica superior e inferior, confluindo com a veia esplênica, para formar a veia porta. (MELLA et al., 1997; WAGNER et al., 1984).

No entanto, a maior parte dos pacientes com doença metastática terá múltiplos locais de recidiva, entre eles: cavidade celômica, retroperitônio, fígado e pulmão. Na presença de metástases hepáticas do câncer de cólon e reto, o acometimento isolado do fígado, como único sítio metastático, acontece em aproximadamente 30% dos casos. (WAGNER et al., 1984; LISE et al., 2001; ALTENDORF-HOFMNN et al., 2003).

As metástases hepáticas do câncer de cólon e reto (MHCCR) podem apresentar-se desde o momento do diagnóstico e tratamento do tumor primário, até o fim do primeiro ano de seguimento (denominada apresentação sincrônica). De outra forma, podem manifestar-se após o primeiro ano de seguimento (denominada metacrônica). (WAGNER et al., 1984; GEOGHEGAN et al., 1999).

Na maioria dos estudos, a apresentação sincrônica representa 25% a 50% dos pacientes com MHCCR, enquanto a evolução metacrônica, que é a mais frequente, ocorre em cerca de 60% a 80% dos casos. (FONG et al., 1999; TANAKA et al., 2008).

As manifestações clínicas das metástases hepáticas do câncer de cólon e reto dependem, principalmente, da extensão da doença hepática e da presença de outros sítios de recidiva, como as recorrências locais.

Protocolos de seguimento de pacientes com histórico de tratamento curativo para o CCR têm incluído a radiografia de tórax. Além disso, também há recomendação para realização desse exame no estadiamento dos pacientes com metástases hepáticas. (DECLAN FLEMING et al., 1998).

Marcadores tumorais, como o antígeno carcinoembriônico (CEA) e o antígeno carboidrato 19/9 (CA19/9), são recomendados e devem ser realizados periodicamente a cada três meses, principalmente nos primeiros dois anos de seguimento oncológico dos pacientes com câncer de cólon e reto. (ONCOLOGY ASCO 1996; FUSAI et al., 2003; LOCKER et al., 2006).

No entanto, aproximadamente 30% de todas as recorrências do câncer de cólon e reto não produzirão antígeno carcinoembriônico, sendo mais frequente o resultado falso-negativo nos pacientes com tumores pouco diferenciados. (ZENG et al., 1993).

A investigação e o estadiamento de pacientes com lesões hepáticas focais e histórico de câncer de cólon e reto têm como objetivos a confirmação do diagnóstico, a determinação da localização, do tamanho e do número das metástases. Além disso, deve avaliar a possibilidade de doença neoplásica extra-hepática.

A biópsia de lesões focais hepáticas, em pacientes com histórico de câncer de cólon e reto, e com suspeita de metástases, não deve ser feita devido ao risco de disseminação. (RODGERS et al., 2003).

Além disso, os exames de imagem, quando bem-executados e avaliados por profissionais experientes, têm boa acurácia no diagnóstico.

Dentre os exames de imagem abdominal, mais frequentemente utilizados no acompanhamento, destacam-se a ultrassonografia abdominal e a tomografia computadorizada do abdome. A apresentação pode ser através de nódulo sólido, único ou múltiplo, de tamanho variado e heterogêneo. A tomografia computadorizada do abdome demonstra nódulos sólidos hipoatenuantes, com realce heterogêneo após o uso de contraste endovenoso. (GLOVER et al., 2002; RAFAELSEN et al., 2004).

No diagnóstico e estadiamento de pacientes com lesões focais hepáticas e histórico de câncer de cólon e reto, a ressonância nuclear magnética e a tomografia computadorizada, com múltiplos canais, são equivalentes entre si e superiores à tomografia helicoidal e à ultrassonografia pré-operatória. (NUMMINEN et al., 2005).

A avaliação da recidiva do câncer de cólon e reto, assim como o estadiamento de pacientes com metástases hepáticas, pode ser feita por meio de tomografia, com emissão de positron, utilizando como marcador o F-18-fluorodeoxy-glucose (PET-FDG). (HOFFMANN et al., 2003).

O PET-FDG permite a diferenciação entre alterações benignas pós-operatórias e recidiva local do câncer de cólon e reto; além disso, tem boa acurácia no diagnóstico de doença extra-hepática em linfonodos e órgãos distantes, como pulmão e cérebro. Pode ser usada na investigação de pacientes com elevação sorológica de marcadores, como CEA e sem diagnóstico comprovado, mediante exames de imagem convencionais. (HOFFMANN et al., 2003). No grupo de pacientes com MHCCR, o PET demonstra boa sensibilidade no diagnóstico de lesões focais, assim como permite o diagnóstico de novas lesões hepáticas. Mediante identificação de doença extra-hepática, possibilita-se a identificação de pacientes que não se beneficiariam com tratamento cirúrgico das metástases, gerando uma melhor seleção de pacientes. (HOFFMANN et al., 2003; STRASBERG et al., 2001; FERNANDEZ et al., 2004).

Apesar dos avanços tecnológicos nos métodos de imagem, usados no diagnóstico e estadiamento das metástases hepáticas do câncer de cólon e reto, a ultrassonografia intraoperatória (USI) tem demonstrado ser útil e um importante método na avaliação local do fígado. Em aproximadamente 15% dos casos, a USI altera o planejamento pré-operatório. (ZACHERL et al., 2002). Em lesões menores que 2cm especialmente, mostra grande importância no estadiamento hepático. É utilizada para diagnosticar lesões ocultas, excluindo pacientes que ficariam com doença residual e, também, para confirmar as relações anatômicas com as estruturas vasculares e biliares intra-hepáticas. Possibilita, assim, melhor estadiamento local, otimizando o tratamento cirúrgico e melhorando os resultados de sobrevida. (ZACHERL et al., 2002; SCHMIDT et al., 2000; COHEN et al., 2005)

Historicamente, a ressecção das metástases hepáticas do câncer de cólon e reto (MHCCR) proporciona a única possibilidade de cura e a melhor chance de sobrevida a longo prazo. Isso pode ser observado desde o início dos anos 80, quando alguns centros, que já realizavam ressecções para o tratamento das MHCCR, mostraram que a cirurgia alterava de forma considerável o curso dessa enfermidade. (WAGNER et al., 1984; WARREN et al., 1984; FONG et al., 1999).

Em pacientes selecionados e em centros com experiência no tratamento de doenças oncológicas e em cirurgia hepática, atualmente a ressecção das metástases hepáticas representa uma importante ferramenta terapêutica, que altera positivamente o curso natural da patologia.

Pacientes submetidos à ressecção têm alcançado sobrevivência de até 48% em 5 anos, com baixas taxas de mortalidade e morbidade perioperatórias, tornando-se o tratamento de eleição a partir da década de 80. (MINAGAWA et al., 2007; CHOTI et al., 2002; WEBER et al., 2000).

O tratamento através da remoção cirúrgica de metástases oriundas do câncer de cólon e reto pode ser proposto, também, aos pacientes idosos, que é um grupo de indivíduos que gradualmente tem aumentado sua representatividade nas casuísticas operatórias. As taxas de sobrevida global e sobrevida livre de recorrência são semelhantes aos outros estudos, que envolvem pacientes de faixas etárias variadas. (ADAM et al., 2010).

Atualmente, a mortalidade operatória dos pacientes sem cirrose, submetidos à hepatectomia, em centros de referência, é inferior a 5% e com morbidade próxima de 30%.

Sobrevida global em 10 anos tem sido relatada em até 15,7% dos pacientes que realizaram ressecção de metástases hepáticas. Quando esses pacientes não apresentaram fatores limitantes de sobrevida, como metástases hepáticas sincrônicas e mais que três lesões focais secundárias, a

sobrevida em 10 anos foi de 35,3%, promovendo a possibilidade de cura e sobrevida a longo prazo em até 1/3 dos pacientes selecionados. (VIGANÓ et al., 2008).

Porém, somente cerca de 25% dos casos de pacientes com MHCCR serão candidatos à ressecção cirúrgica. Isso se deve, principalmente, a dois fatores: acometimento hepático extenso, inviabilizando a hepatectomia curativa, com remanescente hepático mínimo necessário à sobrevivência e devido à presença de doença extra-hepática sem possibilidade de ressecção ou tratamento. (ALTENDORF-HOFFMANN et al., 2003; TANAKA et al., 2003; SHETH et al., 2005).

A quimioterapia utilizada de forma isolada, com drogas como Fluorouracil e Leucovorin, resultou em sobrevida média de 6 a 12 meses, no entanto, sem impacto na sobrevida tardia. Combinações de Fluorouracil/Leucovorin, com a Oxaloplatina, aumentaram o tempo livre de progressão de doença, assim como aumentaram sensivelmente a sobrevida média para até 16 meses. (DEGRAMONT et al., 2000).

Em pacientes com MHCCR, considerados irresssecáveis de princípio (grupo que representa a maior parte dos casos) e com prognóstico mais reservado, a quimioterapia com medicações, como a Oxaloplatina e o Irinotecano, possibilita o resgate cirúrgico em até 20% dos casos, oferecendo chance de sobrevida a longo prazo. (ADAM et al., 2004; FOLPRECHT et al., 2005).

A quimioterapia utilizada como tratamento pré-operatório possibilita, também, testar a resposta e a eficácia das drogas, por meio das alterações nas dimensões das metástases. Além disso, nos pacientes que tiveram diminuição nas dimensões dos tumores, podem ser realizadas cirurgias que preservam maior quantidade de parênquima hepático. (TANAKA et al., 2003; NORDLINGER et al., 2008).

Além disso, a quimioterapia utilizada como método adjuvante ao tratamento cirúrgico tem contribuído para a melhoria dos resultados de sobrevivência e intervalo livre de doença. (PARKS et al., 2007; FIGUERAS et al., 2001).

O aumento do número e do tamanho das metástases, durante o período pré-operatório, em vigência de quimioterapia neoadjuvante, está associado com menores taxas de sobrevida em 5 anos, mesmo após a ressecção hepática dos tumores. Em pacientes com fatores prognósticos desfavoráveis, a progressão das metástases com quimioterapia pode limitar o benefício do tratamento cirúrgico. Assim, com a exclusão dos pacientes dessa modalidade terapêutica, evita-se a morbidade e a mortalidade pós-operatória, permitindo a utilização de outras terapias antitumorais. (ADAM et al., 2004).

Apesar de o tratamento por meio da ressecção das metástases hepáticas ser uma boa opção terapêutica, somente a minoria dos pacientes preenche os critérios de seleção, excluindo praticamente 70 a 80% da terapêutica cirúrgica. Alguns estudos que avaliaram a sobrevida em pacientes excluídos do tratamento cirúrgico, com lesões de até 4cm, que realizaram ablação das metástases hepáticas, por meio de radiofrequência, associados à quimioterapia complementar, revelaram sobrevida, em 5 anos, próxima a 20%, incorporando essa modalidade terapêutica como uma opção efetiva nesse grupo de doentes. (LENCIONI et al., 2004).

Além disso, a terapia por meio da ablação com radiofrequência das metástases hepáticas pode ser utilizada de forma complementar à ressecção cirúrgica. Nesse caso, a ablação por radiofrequência parece ter melhor resultado do que quando utilizada isoladamente ou associada à quimioterapia. Porém, resulta numa sobrevida menor do que a ressecção completa, tornando-se, assim, uma alternativa àqueles pacientes cuja remoção total da metástase não foi possível. (ABDALLA et al., 2004).

Pacientes que necessitam da ressecção de mais de 60% do parênquima hepático, para a remoção de metástases, têm morbidade e mortalidade operatórias aumentadas. (AZOULAY et al., 2000). Nos pacientes em que espera-se, após a ressecção, um remanescente hepático pequeno (<30-40%), abordagens pré-operatórias, como o bloqueio portal seletivo do lado do fígado a ser ressecado, visando a hipertrofia do fígado remanescente têm sido propostas para aumentar a taxa de candidatos à ressecção cirúrgica das metástases hepáticas do câncer de cólon e reto.

O bloqueio portal seletivo proporciona crescimento do lobo hepático contralateral, o remanescente hepático, tornando-o compatível com a sobrevivência e diminuindo a possibilidade de insuficiência hepática pós-operatória. Além disso, possibilita o resgate cirúrgico em pacientes outrora considerados irressecáveis. (AZOULAY et al., 2000; YOKOYAMA et al., 2007).

Aqueles pacientes considerados irressecáveis, devido à extensão do envolvimento hepático, que frequentemente é bilateral, podem ser tratados mediante múltiplas ressecções hepáticas, chamadas estagiadas. Na maioria dos casos, as ressecções são realizadas em dois estágios, podendo ser associadas à quimioterapia e ao bloqueio portal seletivo perioperatório. Nesse grupo de pacientes, com múltiplos nódulos e doença hepática bilateral, submetidos a duas ressecções com quimioterapia perioperatória, a sobrevida em 3 anos foi de 31%, com morbidade em torno de 40%. (ADAM et al., 2000).

Após a ressecção curativa das metástases hepáticas, muitos pacientes desenvolverão recidiva da doença, sendo o fígado um dos locais mais freqüentes. (LISE et al., 2001; DE JONG et

al., 2009). Nos pacientes, principalmente, com recidiva isolada no fígado, novas hepatectomias podem ser realizadas.

Hepatectomias repetidas para o tratamento de metástases hepáticas do câncer de cólon e reto recorrentes no fígado são uma opção terapêutica segura e viável. Em pacientes bem selecionados, podem oferecer sobrevida a longo prazo, com taxas de 34% de sobrevivência em 5 anos e mortalidade próxima a 2% em centros de experiência. (PETROWSKY et al., 2002).

Analisando possíveis fatores prognósticos com impacto negativo na sobrevida tardia em pacientes que realizaram hepatectomias repetidas para tratamento de recidiva hepática, foi proposto que o valor do antígeno carcinoembrionário, maior que 50 ng/ml, interfere de forma negativa na sobrevivência. (TAKAHASHI et al., 2003).

Apesar dos bons resultados do tratamento cirúrgico e das opções terapêuticas complementares, naqueles pacientes que preenchem os critérios de seleção, o prognóstico pode ser bastante heterogêneo. Recidiva após ressecção hepática curativa, reconhecidamente fator limitante da sobrevida, pode chegar a 62%. O fígado é o local onde ocorre a maior parte das recidivas em pacientes com metástases ressecadas. Após o fígado, o pulmão é outro órgão geralmente acometido. Outra forma clínica frequente de recidiva, e que mostra pequena sobrevivência, é a que ocorre em múltiplos sítios. (LISE et al., 2001; De JONG et al., 2009).

Diversos estudos de fatores prognósticos têm mostrado grupos heterogêneos de pacientes que apresentam prognósticos bastante diferentes. (FONG et al., 1999).

Inicialmente, todos os pacientes com metástases hepáticas, independentemente dos critérios de ressecabilidade, foram estudados quanto ao prognóstico. Dessa forma, a presença de metástases bilaterais, o volume das metástases e a magnitude do envolvimento do parênquima hepático, assim como a presença de doença extra-hepática, foram apontados como fatores relevantes na sobrevivência. (WAGNER et al., 1984).

Com a finalidade de aprimorar a seleção de pacientes com metástases hepáticas de CCR, que se beneficiariam com hepatectomias, foi mostrado que a presença de metástases hepáticas sincrônicas, antígeno carcinoembrionário > 200 ng/ml; tamanho das lesões maior que 5cm; o número de lesões maior que um e a presença de linfonodos acometidos no estadiamento do câncer de cólon e reto são fatores que interferem diretamente na sobrevida. Na ausência desses fatores, a sobrevida chegou a 60% em 5 anos. Contudo, quando todos esses fatores estiveram presentes, não houve sobrevivência tardia em 5 anos. Este estudo sugere que, mesmo sendo possível

a ressecção das metástases hepáticas, talvez nem todos os pacientes sejam beneficiados com tal abordagem. (FONG et al., 1999).

Estudos de sobrevida de pacientes comparando as metástases hepáticas colorretais sincrônicas *versus* metacrônicas, submetidos à ressecção cirúrgica, sugerem prognóstico melhor para aqueles pacientes que apresentaram intervalo livre de doença acima de um ano. Quando o intervalo livre de doença entre a ressecção colorretal e a apresentação da metástase hepática foi menor que 3 meses, o prognóstico nesse grupo de pacientes foi significativamente menor, sugerindo que quanto menor o intervalo livre de doença, pior é o prognóstico de sobrevida. (SCHINDL et al., 2005; SUGAWARA et al., 2001).

Alguns poucos autores relataram pequena sobrevida em pacientes submetidos à ressecção hepática para metástases hepáticas sincrônicas, chegando, até mesmo, a questionar o valor da hepatectomia. Sugeriram critérios rigorosos de seleção para o tratamento cirúrgico nesse grupo específico, com tempo de sobrevida livre de doença menor que um ano. (SCHLAG et al., 1990).

Considerando a maior gravidade da doença sincrônica e o pior prognóstico dos pacientes selecionados para o tratamento cirúrgico, foi observado que em, aproximadamente, 30% dos pacientes com metástases hepáticas sincrônicas, reavaliados em 3 meses, houve o aumento do tamanho das lesões conhecidas e o aparecimento de novas lesões, tanto hepáticas como extra-hepáticas, alterando a abordagem terapêutica inicial. Além disso, naqueles pacientes que apresentaram progressão de doença durante o período pré-operatório, o benefício para ressecção das metástases hepáticas parece estar diminuído. (LAMBERT et al., 2000).

Em outro grupo de pacientes submetidos à ressecção, foram estudados fatores relacionados à sobrevida. Concluiu-se que a presença de linfonodos acometidos do tumor primário, em pacientes sincrônicos, está associado ao pior prognóstico de sobrevida em 5 anos, propondo outros tratamentos, além de ressecção, nesse grupo de pacientes. (FUJITA et al., 2000).

O conhecimento de fatores prognósticos de sobrevida pode permitir a identificação de determinados pacientes que, independentemente da ressecção das metástases, evoluirão com recidiva precoce da doença, levando à diminuição das taxas de sobrevivência. Assim, esses pacientes poderiam ser selecionados para novos protocolos, com tratamentos combinados, objetivando melhores taxas de sobrevida.

Diferentes trabalhos que estudam fatores prognósticos de pacientes com metástases hepáticas do câncer de cólon e reto, tratados com ressecções hepáticas, apontam diferenças entre as formas de apresentação clínica sincrônica e metacrônica. A maior parte relata um pior prognóstico

nos pacientes sincrônicos, estabelecendo um grupo distinto de pacientes com novas abordagens terapêuticas propostas.

Por esse motivo, consideramos importante avaliar isoladamente os resultados do tratamento cirúrgico e estudar os fatores relacionados ao melhor e ao pior prognóstico exclusivamente nos pacientes com metástases hepáticas sincrônicas, as quais, reconhecidamente, são as que apresentam a pior evolução.

2 OBJETIVOS

Avaliar os resultados do tratamento cirúrgico das metástases hepáticas sincrônicas do câncer de cólon e reto, analisando fatores clínicos, patológicos, perioperatórios e laboratoriais, que podem influenciar na sobrevida.

3 PACIENTES E MÉTODOS

Uma pesquisa retrospectiva em prontuários médicos e prontuários eletrônicos foi realizada, a fim de identificar todos os pacientes submetidos à hepatectomia para o tratamento das metástases do câncer de cólon e reto, no Hospital das Clínicas de São Paulo, pelo Serviço de Cirurgia do Fígado e Hipertensão Portal.

No período decorrido entre maio de 1996 e novembro de 2007, 111 pacientes com suspeita diagnóstica de metástase hepática, oriunda de câncer de cólon e reto, foram submetidos a tratamento cirúrgico no Serviço de Cirurgia do Fígado e Hipertensão Portal, da Disciplina de Cirurgia do Aparelho Digestivo, do Hospital das Clínicas, da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

a) Critérios de inclusão

Pacientes com metástases hepáticas sincrônicas, oriundas do câncer de cólon e/ou reto, submetidos à ressecção das lesões. Os pacientes que apresentaram doença neoplásica extra-hepática totalmente tratada, sem evidência de doença residual, foram incluídos no estudo.

b) Critério de exclusão

Metástases metacrônicas; ausência de comprovação anatomopatológica de neoplasia colorretal metastática; ressecção hepática R2 (margens macroscópicas comprometidas) e doença extra-hepática residual.

3.1 CASUÍSTICA

Foram excluídos do estudo 52 pacientes: 49 com diagnóstico de metástase hepática metacrônica; um paciente devido à ausência de neoplasia no exame de anatomia patológica do produto da ressecção hepática; um caso devido à presença de doença neoplásica residual

macroscópica, após a ressecção hepática, e outro por ter sido constatada a presença de linfonodos celíacos comprometidos por metástases e que desenvolveu doença retroperitoneal precocemente.

Um total de 59 pacientes foi selecionado, destes 29 pacientes do sexo masculino e 30, do feminino. A idade variou entre 24 e 80 anos, com média de 56 anos. A figura 1 mostra a distribuição por idade.

3.2 ASPECTOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS

Figura 1: Distribuição por faixa etária

3.2.1 Localização do tumor primário

Quanto à origem do tumor primário em 34 pacientes (57,62%), as metástases hepáticas foram oriundas de tumor de reto ou da transição retossigmoide e, em outros 25 pacientes (42,37%), as metástases foram provenientes de tumores de cólon.

3.2.2 Linfonodos junto ao tumor primário

A presença de metástases linfonodais do tumor colorretal (N1) foi observada em 29 pacientes (49,15%).

3.2.3 Tempo de evolução das metástases sincrônicas

Define-se metástase sincrônicas como aquelas que aparecem até um ano do tratamento do tumor primário. As metástases hepáticas sincrônicas do câncer de cólon e reto foram subdivididas em dois grupos, de acordo com o tempo de evolução. O primeiro grupo foi composto por aqueles pacientes que apresentaram metástases hepáticas desde o momento do diagnóstico do câncer colorretal; o segundo grupo representa aqueles pacientes que apresentaram doença metastática em algum momento, no decorrer do primeiro ano de seguimento.

A tabela 1 apresenta as características do sítio de origem, de acordo com a localização dos tumores colorretais, do estadiamento linfonodal, assim como o tempo de aparecimento das metástases hepáticas.

Tabela 1 – Características e estadiamento do tumor primário

	Nº de pacientes	%
Localização do tumor primário		
Cólon / sigmoide	25	42,37
Retossigmoide / Reto	34	57,62
Estadiamento linfático do tumor primário		
N0	11	18,64
N1	29	49,15
Desconhecido	19	32,20
Tempo de evolução da metástase hepática		
No momento do diagnóstico do tumor primário	38	64,40
Após o tratamento do tumor primário até o término do primeiro ano)	21	35,60

3.2.4 Antígeno carcinoembriônico

O nível sérico do antígeno carcinoembriônico (CEA) pré-operatório foi aferido em 51 pacientes, sendo que, em 21 (41,17%), mostrou-se maior ou igual a 50 ng/ml. O valor de corte adotado foi 50ng/ml, conforme grandes séries que avaliaram o CEA como fator relacionado ao prognóstico. (MINAGAWA et al., 2000; HAMADY et al., 2008).

3.2.5 Presença de doença extra-hepática

A presença de doença neoplásica extra-hepática foi diagnosticada em 13 pacientes (22,03%): todos submetidos à ressecção ou a tratamento local, com intenção curativa.

3.3 CARACTERÍSTICAS DAS METÁSTASES HEPÁTICAS

As características das metástases hepáticas foram obtidas pela correlação dos dados pesquisados no prontuário médico, no prontuário eletrônico e correlacionadas com os laudos da anatomia patológica, quando disponíveis. O hemifígado direito é composto pelos segmentos funcionais independentes V, VI, VII e VIII e, o hemifígado esquerdo é formado pelos segmentos I, II, III e IV. Em 27 pacientes (45,76%), o fígado apresentou acometimento hepático bilateral pelas metástases e, em 32 casos (54,24%), unilateral.

Quanto ao número de lesões, tumor único foi constatado em 19 pacientes (32,20%) e lesões múltiplas foram observadas nos outros 40 (67,80%). Em 47 pacientes (79,66%), encontraram-se até três lesões e, em 12 (20,43%), mais que três metástases.

O tamanho da maior metástase hepática foi inferior a 5cm em 31 pacientes (52,5%) e, em 28 casos (47,5%), as dimensões da maior lesão foram iguais ou superiores a 5cm. Em dois pacientes, o tamanho da maior lesão não foi conhecido.

A tabela 2 apresenta as características das metástases hepáticas, quanto à distribuição entre os hemifígados, quanto ao número e ao tamanho das lesões.

Tabela 2 – Características das metástases hepáticas sincrônicas

	Nº de pacientes	%
Distribuição entre os hemifígados		
Unilateral	32	54,24%
Bilateral	27	45,76%
Total	59	100%
Número de lesões		
metástase única	40	67,80%
> que uma metástase	19	32,20%
Total	59	100%
< / = três metástases	47	79,66%
> que três metástases	12	20,43%
Total	59	100%
Tamanho da maior metástase		
< 5cm	31	54,38%
= / > 5cm	26	45,62%

3.4 TRATAMENTO CIRÚRGICO: ASPECTOS PERI-OPERATÓRIOS

a) Via de acesso

Todos os pacientes foram submetidos à hepatectomia convencional por laparotomia, exceto um caso cuja via de acesso foi laparoscópica, sendo realizada setorectomia lateral esquerda. As incisões praticadas no serviço foram a incisão subcostal bilateral, com prolongamento mediano entre o apêndice xifoide e a intersecção com a incisão transversa. Outras incisões praticadas foram a subcostal direita com prolongamento contralateral e a incisão mediana supraumbilical, com prolongamento até a décima segunda costela direita.

b) Avaliação da cavidade abdominal

Todos os pacientes, durante a laparotomia, foram submetidos a inventário metódico da cavidade abdominal, para pesquisa de doença extra-hepática intraperitoneal. Em caso de dúvida diagnóstica, foram realizadas biópsias seguidas de congelamento transoperatório. No caso de confirmação de doença neoplásica metastática extra-hepática, a hepatectomia foi realizada somente após a ressecção completa da doença extra-hepática.

c) Anatomia cirúrgica do fígado

Utilizou-se a nomenclatura anatômica do fígado proposta por Couinaud (1957), que divide o fígado em oito segmentos, independentemente divididos, de acordo com os pedículos arteriais, portais e biliares.

d) Ultrassonografia intraoperatória

Dos 66 procedimentos realizados para a ressecção de metástases hepáticas, 61 (92,42%) tiveram o auxílio da ultrassonografia transoperatória, para estadiamento e caracterização quanto ao tamanho, ao número de lesões e às particularidades anatômicas (proximidade de grandes vasos e ductos biliares). Em alguns casos, não foi possível a realização da ultrassonografia transoperatória, devido a problemas técnicos, tais como indisponibilidade ou aparelho danificado.

e) Ressecções hepáticas

Quando a ressecção hepática removeu até dois segmentos hepáticos, foi denominada hepatectomia menor. Quando a ressecção hepática removeu três ou mais segmentos hepáticos, foi nomeada hepatectomia maior.

Dessa forma, foram realizadas 43 hepatectomias maiores e 23 ressecções hepáticas menores, num total de 66 procedimentos para ressecção de metástases hepáticas em 59 pacientes.

Destes 59 pacientes, 20 foram submetidos à ressecções hepáticas menores, sendo que todos esses aconteceram em tempo único, e 39 foram submetidos à ressecções maiores, sendo que, em sete pacientes foram realizados procedimentos múltiplos.

O quadro 1 mostra o número de procedimentos e de pacientes, conforme a extensão da ressecção hepática.

	Total
Total de procedimentos	66
ressecções maiores	43
ressecções menores	23
Total de pacientes	59
ressecções maiores	39
ressecções menores	20

Quadro 1: Número de procedimentos e total de pacientes conforme a extensão da ressecção

Dos sete pacientes submetidos a procedimentos múltiplos, em cinco foi feita uma nova hepatectomia para tratamento de doença recidivada somente no fígado e, em dois casos, optou-se pelo tratamento em dois tempos, sendo que, no primeiro tempo cirúrgico, a ressecção hepática foi associada ao bloqueio portal seletivo.

A tabela 3 mostra o número de pacientes submetidos a procedimento único e aqueles submetidos a procedimentos múltiplos.

Tabela 3 – Número de pacientes que realizaram procedimento único e múltiplos

	Número de pacientes	%
Procedimento único	52	88,13
Procedimentos múltiplos	7	11,87
hepatectomia em dois tempos	2	
re-hepatectomia	5	

f) Bloqueio portal seletivo

O bloqueio portal seletivo pré-operatório foi realizado em cinco pacientes: em dois no primeiro tempo da hepatectomia; em um caso foi associado à hepatectomia de resgate para tratamento de recidiva hepática isolada e, nos dois outros casos, como pré-operatório para

lobectomias alargadas. A via percutânea para o bloqueio portal seletivo foi utilizada em três pacientes, e em dois foi durante cirurgia para ressecção de metástases, durante o primeiro tempo.

A tabela 4 apresenta as características dos pacientes submetidos a bloqueio portal seletivo.

Tabela 4 – Características dos pacientes com bloqueio portal seletivo

	Nº de Pacientes	%
Sem BPS	54	91,52
Bloqueio Portal Seletivo (BPS)	5	8,48
Ressecções em dois tempos	2	
Hepatectomia de resgate	1	
Pré-operatório	2	

g) Tratamento complementar com ablação tumoral

O tratamento complementar local para metástases hepáticas residuais, consideradas irresssecáveis durante o transoperatório, foi realizado em dez pacientes (16,94%). Em quatro (6,77%), foi utilizada a radiofrequência e, em seis (10,16%), realizou-se a alcoolização com álcool absoluto.

A tabela 5 apresenta os dados sobre o tratamento complementar.

Tabela 5 – Tratamento complementar hepático para doença residual

	Nº de pacientes	%
Sem ablação tumoral	49	83,05
Com ablação tumoral	10	16,94
Radiofrequência	04	
Alcoolização	06	

3.5 TRATAMENTO SISTÊMICO COMPLEMENTAR PÓS-OPERATÓRIO

Foram submetidos a quimioterapia pós-operatória apenas 37 pacientes (62,71%). Durante o primeiro período, compreendido até o ano 2000, a quimioterapia pós-operatória não era rotina no Hospital; dessa forma, não se abordará esse aspecto.

3.6 SEGUIMENTO PÓS-OPERATÓRIO

O seguimento oncológico foi feito mediante acompanhamento ambulatorial periódico trimestral, nos primeiros 2 anos e, após este período, semestral. Exames foram solicitados de acordo com a necessidade.

As informações foram obtidas por meio de consultas aos prontuários médicos e prontuários eletrônicos. Quando as datas e causas dos óbitos não estavam presentes nos prontuários, foi realizado contato telefônico com as famílias dos pacientes.

A coleta de informações foi encerrada em novembro de 2008.

3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os possíveis fatores prognósticos que poderiam ser relacionados com a sobrevivência e com a recidiva oncológica foram agrupados em diferentes categorias que estão demonstradas no quadro 2.

O número de casos para a análise de alguns fatores foi menor, pois não foi possível a obtenção de dados completos de todos os pacientes estudados.

Esses fatores foram avaliados individualmente, mediante análise univariada, para identificar aqueles com valor prognóstico estatisticamente significante.

Nos casos em que a sobrevida acumulada em 5 anos foi maior que 50%, utilizou-se a sobrevida média com indicador, devido à impossibilidade de cálculo da mediana.

As curvas de sobrevida livre de doença e de sobrevivência atuarial tardia foram obtidas mediante o método de Kaplan-Meier. Para a comparação das curvas de sobrevivência tardia e recidiva de doença, em relação às variáveis clínico-patológicas, utilizou-se o teste de log-rank. Serão considerados significativos quando $p\text{-valor} < 0,05$. A análise univariada foi elaborada a partir do modelo previamente elaborado para computador (SPSS Inc. 2008). O modelo de regressão logística de Cox foi utilizado para a realização da análise multivariada. Foram incluídas as variáveis que apresentaram $p\text{-valor} < 0,2$ mediante análise univariada.

VARIÁVEL	CATEGORIAS
Idade	< 70 anos ≥ 70 anos
Sexo	Feminino Masculino
Localização do tumor primário	Cólon Retossigmoide/Reto
Linfonodos do tumor primário	Linfonodos acometidos (N+) Linfonodos não acometidos (N-)
Tempo de evolução das metástases	0 meses (com o tumor colorretal) > 0 meses (após o tumor colorretal)
CEA pré-operatório	< 50 ng/ml ≥ 50 ng/ml
Número de lesões	Metástase única > que uma metástase
Número de lesões	Até três metástases > que três metástases
Tamanho	< 5 cm ≥ 5 cm
Transusão sanguínea	Sim Não
Tratamento de doença extra-hepática	Sim Não

Quadro 2: Definição das variáveis para a análise univariada dos possíveis fatores prognósticos relacionados com a sobrevida tardia e recidiva tumoral

4 RESULTADOS

4.1 TRANSFUSÃO SANGUÍNEA

A transfusão de concentrado de hemácias para a reposição de glóbulos foi utilizada em 26 pacientes (45,61%).

4.2 MARGENS CIRÚRGICAS

A avaliação das margens cirúrgicas foi obtida por meio do relatório da anatomia patológica. A presença de ressecção R1 (invasão microscópica das margens da peça cirúrgica) foi constatada em oito (13,55%). A tabela 6 apresenta o número de pacientes com comprometimento das margens da peça de ressecção hepática.

Tabela 6 – Avaliação das margens cirúrgicas

Margem cirúrgica	Nº de pacientes	%
Margem livre (R0)	41	69,49
Margem microscópica comprometida (R1)	08	13,55
Ignorado	10	16,94
Total	59	100

4.3 DOENÇA EXTRA-HEPÁTICA

A presença de doença extra-hepática foi diagnosticada em 13 pacientes (22,03%), e todos foram submetidos a tratamento, com intuito curativo, sem evidência de doença residual. O pulmão

foi o órgão mais frequentemente acometido, num total de cinco casos (38,46%); em três, o tratamento foi realizado antes da ressecção das metástases hepáticas e, em um, no mesmo tempo da hepatectomia. No outro, o tratamento aconteceu após a hepatectomia. O segundo local mais frequente de recorrência foi no sítio primário: cólon e reto em quatro pacientes (30,76%). Em dois, optou-se pela cirurgia antes da ressecção das metástases hepáticas e, nos outros dois pacientes, o tratamento foi durante a ressecção das metástases hepáticas. Tanto nas recidivas locais quanto nas metástases pulmonares, o diagnóstico foi pré-operatório. Nos quatro casos restantes, o diagnóstico foi por meio de achado intraoperatório, sendo que, em todos, foi realizada a ressecção simultânea à hepatectomia. Em dois pacientes houve recidiva linfática; em um, no hilo hepático e, no outro, na cadeia linfonodal de drenagem do tumor primário de cólon transversal. Houve implante único no tecido celular subcutâneo em um paciente, e acometimento peritoneal com dois nódulos na superfície diafragmática no último paciente.

A tabela 7 mostra os pacientes com metástases hepáticas de CCR que foram tratados, também, de doença extra-hepática, conforme o sítio e o momento do tratamento.

Tabela 7 – Local da doença extra-hepática e momento do tratamento

	Total de pacientes	%	Momento do tratamento da DEH		
			Antes da ressecção	Durante a ressecção	Após a ressecção
Doença extra-hepática (DEH)	13	21,31			
Pulmão	5	38,46	3	1	1
Cólon/reto	4	30,76	2	2	
Linfática (Hilo hepático)	2			2	
Peritoneal	1			1	
Tecido celular subcutâneo	1			1	

4.4 MORTALIDADE PÓS-OPERATÓRIA

A mortalidade pós-operatória, na série de 59 pacientes com metástases hepáticas sincrônicas do câncer de cólon e reto, submetidos à ressecção, foi de dois pacientes (3,38%).

Foram considerados óbitos pós-operatórios aqueles que ocorreram durante a internação para a ressecção hepática, assim como aqueles que ocorreram num período de até 90 dias de pós-operatório. Ambos os casos ocorreram em pacientes submetidos à ressecção hepática direita ampliada.

No primeiro caso, a ressecção hepática direita alargada foi realizada após quimioterapia pré-operatória, seguida de embolização portal direita percutânea, para tratamento de recidiva hepática, 10 meses após a realização de ressecção de três nódulos e alcoolização de uma lesão, em paciente de 66 anos. Apresentava cinco lesões acometendo todos os segmentos hepáticos direitos, além do segmento IV. Durante o período pós-operatório inicial, o paciente apresentou síndrome da resposta inflamatória sistêmica e insuficiência respiratória grave, evoluindo ao óbito no 6º dia de pós-operatório.

No segundo caso, o óbito ocorreu no 71º dia de pós-operatório, devido à insuficiência hepática persistente e insuficiência renal dialítica, em paciente de 67 anos, submetido à hepatectomia direita alargada, após quimioterapia pré-operatória, para tratamento de duas lesões, sendo que uma estava localizada centralmente entre os segmentos IV e VIII e outra localizada no segmento VII.

4.5 MORBIDADE PÓS-OPERATÓRIA

Ocorreram 23 causas de morbidade pós-operatória em 18 pacientes, num total de 59 estudados nesta série. A taxa de morbidade pós-operatória nos 59 pacientes foi de 30,50%.

Quatro pacientes apresentaram duas ou mais causas de morbidade pós-operatória. Destes, um paciente apresentou três complicações: abdome agudo obstrutivo, seguido de evisceração, necessitando de intervenção cirúrgica. Durante o pós-operatório da reoperação, ocorreu infecção do sítio cirúrgico superficial, tratado com drenagem e antibióticos. Três pacientes apresentaram duas complicações. Em um ocorreu insuficiência hepática associada à insuficiência renal seguida de óbito; em outro, síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SIRS), seguida de sepse e óbito, ambos descritos acima. No terceiro ocorreu coleção no leito hepático, que foi puncionada, evoluindo com fístula biliar crônica, sem resposta ao tratamento por papilotomia endoscópica.

Em três pacientes foi necessária reoperação para tratamento de complicações. Em dois casos, foi devido à evisceração e, em outro, foi para tratamento de coleção que revelou abscesso subfrênico.

A fistula biliar, complicação mais frequente, ocorreu em cinco pacientes. Quatro foram tratados conservadoramente, pois havia sido colocado dreno durante a operação e somente um necessitou de punção, evoluindo com cronificação, conforme descrito acima.

As complicações observadas estão listadas na tabela 8.

Tabela 8 – Morbidade pós-operatória nos pacientes submetidos à ressecção hepática

Tipo de complicação	Nº	%
Complicações cirúrgicas		
Fístula biliar	5	21,73
Coleção no sítio cirúrgico	3	13,04
Biloma	2	8,69
Abscesso subfrênico	1	4,34
Evisceração	2	8,69
Abdome agudo obstrutivo	1	4,34
Infecção de ferida operatória	1	4,34
Complicações clínicas		
Insuficiência renal	2	8,69
Ascite	1	4,34
SIRS	1	4,34
Sepse	1	4,34
Insuficiência hepática	1	4,34
Outras	2	8,69

4.6 TEMPO DE INTERNAÇÃO HOSPITALAR

O tempo de internação hospitalar variou de 3 a 71 dias, com média de 11,03 dias.

4.7 RECIDIVA DA DOENÇA

No período compreendido entre maio de 1996 e dezembro de 2008, 57 pacientes foram estudados quanto à recidiva de doença. Em um caso não foi possível a obtenção de informação sobre a data da recidiva da doença, sendo possível somente a obtenção da data do óbito, em decorrência de recidiva. O outro evoluiu a óbito durante o período pós-operatório.

Observou-se que, em dezembro de 2008, 18 pacientes (30,50%) estavam vivos sem doença; 12 pacientes (20,33%) estavam vivos com doença; 25 pacientes (42,37%) haviam falecido por recidiva, e dois pacientes (3,38%) haviam falecido sem evidência de doença, por outras causas.

A sobrevida livre de recidiva, estimada em cinco anos, para os pacientes com metástases hepáticas sincrônicas do câncer de cólon e reto submetidas à ressecção, foi de 23,96%.

A figura 2 apresenta a curva de sobrevida livre de doença, em cinco anos, estimada para os pacientes com metástases hepáticas do câncer de cólon e reto submetidos à ressecção hepática.

Figura 2: Curva de sobrevida livre de doença

4.8 ANÁLISE UNIVARIADA DOS FATORES PROGNÓSTICOS DE SOBREVIDA LIVRE DE DOENÇA

A tabela 9 apresenta os resultados da análise univariada dos possíveis fatores prognósticos relacionados à recidiva nos pacientes com metástases hepáticas sincrônicas do câncer de cólon e reto submetidos à ressecção.

Tabela 9 – Análise univariada dos fatores prognósticos relacionados à recidiva neoplásica, em pacientes com MHSCCR submetidos à ressecção

VARIÁVEL	ANÁLISE ESTATÍSTICA	SIGNIFICÂNCIA
Idade	0,69	NS
Sexo	0,11	NS
Localização do tumor primário	0,08	NS
Linfonodos do tumor primário	0,53	NS
Tempo de evolução das metástases	0,61	NS
Antígeno carcinoembrionário	0,04	P ≤ 0,05
Nº de lesões (uma ou >1)	0,18	NS
Nº de lesões (até três ou > 3)	0,05	P = 0,05
Tamanho	0,85	NS
Transfusão sanguínea	0,44	NS
Tratamento de doença extra-hepática	0,07	NS

4.8.1 Idade

Tabela 10 – Sobrevida livre de doença conforme a idade

Idade	Número de pacientes	Sobrevida mediana (meses)	Sobrevida livre de doença (%)	
			3 anos	5 anos
< 70 anos	46	15	28,5	28,5
>= 70 anos	11	22	36	18
Significância	Log Rank (Mantel-Cox)		p = 0,47	p = 0,69

Figura 3: Curva de sobrevida livre de doença, conforme a idade

4.8.2 Gênero

Tabela 11 – Sobrevida livre de doença, conforme o gênero

Gênero	Número de pacientes	Sobrevida mediana (meses)	Sobrevida livre de doença (%)	
			3 anos	5 anos
Feminino	30	26	43,9	37,6
Masculino	27	15	18,5	18,5
Significância	Log Rank (Mantel-Cox)		p = 0,09	p = 0,11

Figura 4: Curva de sobrevida livre de doença, conforme o gênero

4.8.3 Localização do tumor primário

Tabela 12 – Sobrevida livre de doença, conforme a localização do tumor primário

Localização do tumor primário	Número de pacientes	Sobrevida mediana (meses)	Sobrevida livre de doença (%)	
			3 anos	5 anos
Cólon	24	26	39	39
Reto	33	14	22,9	15,3
Significância	Log Rank (Mantel-Cox)		p = 0,13	p = 0,08

Figura 5: Curva de sobrevida livre de doença, conforme a localização do tumor primário

4.8.4 Linfonodos junto ao tumor primário

Tabela 13 – Sobrevida livre de doença, conforme o estadiamento linfático do tumor primário

Linfonodos	Número de pacientes	Sobrevida mediana (meses)	Sobrevida livre de doença (%)	
			3 anos	5 anos
N0	11	14	49,9	24,9
N1/N2	27	17	20,8	20,8
Significância	Log Rank (Mantel-Cox)		p = 0,35	p = 0,53

Figura 6: Curva de sobrevida livre de doença, conforme a presença de metástases linfáticas

4.8.5 Tempo de apresentação da metástase hepática

Tabela 14 – Sobrevida livre de doença, conforme o tempo de apresentação da metástase hepática

Tempo	Número de pacientes	Sobrevida mediana (meses)	Sobrevida livre de doença (%)	
			3 anos	5 anos
Após o tumor 1 ^o	21	17	29	29
Com o tumor 1 ^o	36	22	30,5	25,4
Significância	Log Rank (Mantel-Cox)		p = 0,52	p = 0,61

Figura 7: Curva de sobrevida livre de doença, conforme o tempo de apresentação da metástase hepática

4.8.6 Valor pré-operatório do antígeno carcinoembrionário

Tabela 15 – Sobrevida livre de doença de acordo com o valor do antígeno carcinoembrionário pré-operatório

CEA	Número de pacientes	Sobrevida mediana (meses)	Sobrevida livre de doença (%)	
			3 anos	5 anos
< 50	29	21	40,1	32,1
>= 50	21	10	11,9	11,9
Significância	Log Rank (Mantel-Cox)		p = 0,03	p = 0,04

Figura 8: Curva de sobrevida livre de doença, conforme o valor do antígeno carcinoembrionário

4.8.7 Número de metástases hepáticas

Tabela 16 – Sobrevida livre de doença, conforme o número de metástases hepáticas

Nº de metástases	Número de pacientes	Sobrevida mediana (meses)	Sobrevida livre de doença (%)	
			3 anos	5 anos
1	19	26	34,3	25,7
> 1	37	13	28,1	28,1
Significância	Log Rank (Mantel-Cox)		p = 0,12	p = 0,18

Figura 9: Curva de sobrevida livre de doença, conforme o número de metástases hepáticas

Tabela 17 – Sobrevida livre de doença, conforme o número de metástases hepáticas

Nº de metástases	Número de pacientes	Sobrevida mediana (meses)	Sobrevida livre de doença (%)	
			3 anos	5 anos
≤ 3	45	22	34,6	30,3
> 3	12	10	12,5	12,5
Significância	Log Rank (Mantel-Cox)		p = 0,04	p = 0,05

Figura 10: Curva de sobrevida livre de doença, conforme a presença de três ou mais metástases

4.8.8 Tamanho da maior metástase hepática

Tabela 18 – Sobrevida livre de doença, conforme o tamanho da maior metástase hepática

Tamanho	Número de pacientes	Sobrevida mediana (meses)	Sobrevida livre de doença (%)	
			3 anos	5 anos
< 5cm	19	19	34,8	26,1
≥ 5cm	37	19	28,3	28,3
Significância	Log Rank (Mantel-Cox)		p = 0,98	p = 0,85

Figura 11: Curva de sobrevida livre de doença, conforme o tamanho da maior metástase hepática

4.8.9 Transusão sanguínea

Tabela 19 – Sobrevida livre de doença, conforme uso de transfusão sanguínea

Transusão	Número de pacientes	Sobrevida mediana (meses)	Sobrevida livre de doença (%)	
			3 anos	5 anos
Não	34	17	30,6	24,4
Sim	22	22	29,6	29,6
Significância	Log Rank (Mantel-Cox)		p = 0,53	p = 0,44

Figura 12: Curva de sobrevida livre de doença, conforme emprego de transfusão sanguínea

4.8.10 Tratamento de doença extra-hepática

Tabela 20 – Sobrevida livre de doença, segundo a presença de doença extra-hepática

Doença extra-hepática	Número de pacientes	Sobrevida mediana (meses)	Sobrevida livre de doença (%)	
			3 anos	5 anos
Não	45	21	33,8	30
Sim	12	11	0	0
Significância	Log Rank (Mantel-Cox)		p = 0,07	p = 0,07

Figura 13: Curva de sobrevida livre de doença, conforme a presença de doença extra-hepática

4.9 ANÁLISE MULTIVARIADA DOS FATORES PROGNÓSTICOS DE SOBREVIDA LIVRE DE DOENÇA

A análise multivariada dos possíveis fatores relacionados à recidiva oncológica em 5 anos dos pacientes com metástases hepáticas sincrônicas do câncer colorretal, submetidos à ressecção apresentou os resultados mostrados na tabela 22.

Tabela 21 – Análise multivariada dos fatores relacionados com recidiva neoplásica

Variável	Significância	Exp(B) Fator de risco
Sexo	0,23	1,56
Localização do tumor primário	0,19	0,6
CEA	0,04	2,15
Número de lesões única X múltiplas	0,11	1,89
até 3 X mais que 3	0,29	1,51
Doença extra-hepática	0,3	1,57

4.10 SOBREVIDA ACUMUADA

No período compreendido entre maio de 1996 e dezembro de 2008, foram realizadas ressecções hepáticas em 59 pacientes, permitindo a análise de sobrevida global em 58 pacientes. Ocorreram dois óbitos, porém um pode ser incluído na análise, pois ocorreu durante o período pós-operatório da segunda ressecção hepática.

Observou-se que, em dezembro de 2008, 30 pacientes estavam vivos e 38 haviam falecido, sendo que dois pacientes não apresentaram recidiva no momento do óbito.

O seguimento médio foi de 30,22 meses, e a média de sobrevida dos pacientes foi de 28,59 meses, variando de 9 a 98 meses. A curva de sobrevida acumulada em 5 anos foi de 38,45%.

A figura 14 apresenta os resultados da curva de sobrevida, estimada para os pacientes com metástases hepáticas sincrônicas do câncer de cólon e reto, que realizaram ressecção hepática.

Figura 14: Curva de sobrevida acumulada

A tabela 22 apresenta os resultados da análise univariada dos possíveis fatores prognósticos, relacionados à sobrevida nos pacientes com metástases hepáticas sincrônicas do câncer de cólon e reto, submetidos à ressecção.

Tabela 22 – Análise univariada dos possíveis fatores prognósticos relacionados à sobrevida, em pacientes com MHSCCR submetidos à ressecção

VARIÁVEL	ANÁLISE ESTATÍSTICA	SIGNIFICÂNCIA
Idade	0,93	NS
Sexo	0,33	NS
Localização do tumor primário	0,25	NS
Linfonodos do tumor primário	0,40	NS
Tempo de evolução das metástases	0,51	NS
Antígeno carcinoembrionário	0,46	NS
Nº de lesões (1 ou >1)	0,18	NS
Nº de lesões (até 3 ou > 3)	0,55	NS
Tamanho	0,46	NS
Transfusão sanguínea	0,75	NS
Tratamento de doença extra-hepática	0,47	NS

4.11 ANÁLISE UNIVARIADA DOS FATORES PROGNÓSTICOS DE SOBREVIDA ACUMULADA

4.11.1 Idade

Tabela 23 – Sobrevida acumulada conforme a idade

Idade	Número de pacientes	Sobrevida mediana (meses)	Sobrevida acumulada (%)	
			3 anos	5 anos
< 70 anos	47	36	47,4	37,3
>= 70 anos	11	34	48	48
Significância	Log Rank (Mantel-Cox)		p = 0,92	p = 0,93

Figura 15: Curva de sobrevida acumulada, de acordo com a idade

4.11.2 Gênero

Tabela 24 – Sobrevida acumulada conforme o gênero

Gênero	Número de pacientes	Sobrevida mediana (meses)	Sobrevida acumulada (%)	
			3 anos	5 anos
Feminino	30	47	59,2	44,4
Masculino	28	34	32,9	32,9
Significância	Log Rank (Mantel-Cox)		p = 0,22	p = 0,33

Figura 16: Curva de sobrevida acumulada, conforme o gênero

4.11.3 Localização do tumor primário

Tabela 25 – Sobrevida acumulada, conforme a localização do tumor primário

Localização do tumor primário	Número de pacientes	Sobrevida mediana (meses)	Sobrevida acumulada (%)	
			3 anos	5 anos
Cólon	25	34	41,3	33
Reto	33	43	52,3	43,6
Significância	Log Rank (Mantel-Cox)		p = 0,23	p = 0,25

Figura 17: Curva de sobrevida a acumulada, de acordo com a localização do tumor primário

4.11.4 Linfonodos junto ao tumor primário

Tabela 26 – Sobrevida acumulada, conforme o estadiamento linfático do tumor primário

Linfonodos	Número de pacientes	Sobrevida mediana (meses)	Sobrevida acumulada (%)	
			3 anos	5 anos
N0	11	44	47,8	51,4
N1/N2	28	37	47,1	30,3
Significância	Log Rank (Mantel-Cox)		p = 0,97	p = 0,4

Figura 18: Curva de sobrevida acumulada, segundo o acometimento linfático do tumor primário

4.11.5 Tempo de apresentação da metástase hepática

Tabela 27 – Sobrevida acumulada, de acordo com o tempo de apresentação da metástase hepática

Tempo	Número de pacientes	Sobrevida mediana (meses)	Sobrevida acumulada (%)	
			3 anos	5 anos
após o tumor 1 ^o	22	42	53,3	53,3
com o tumor 1 ^o	36	38	45	30
Significância	Log Rank (Mantel-Cox)		p = 0,77	p = 0,51

Figura 19: Curva de sobrevida acumulada, de acordo com o tempo de evolução da metástase hepática

4.11.6 Valor pré-operatório do antígeno carcinoembrionário

Tabela 28 – Sobrevida acumulada, segundo o valor do antígeno carcinoembrionário pré-operatório

CEA	Número de pacientes	Sobrevida mediana (meses)	Sobrevida acumulada (%)	
			3 anos	5 anos
< 50	30	35	45,5	45,5
>= 50	20	36	45,5	22,7
Significância	Log Rank (Mantel-Cox)		p = 0,69	p = 0,46

Figura 20: Curva de sobrevida acumulada, conforme o valor do antígeno carcinoembrionário

4.11.7 Número de metástases hepáticas

Tabela 29 – Sobrevida acumulada, conforme o número de metástases hepáticas

Nº de metástases	Número de pacientes	Sobrevida mediana (meses)	Sobrevida acumulada (%)	
			3 anos	5 anos
1	19	46	66,2	51,1
> 1	39	37	39,9	34,2
Significância	Log Rank (Mantel-Cox)		p = 0,13	p = 0,18

Figura 21: Curva de sobrevida acumulada, conforme a presença de metástase única ou múltiplas

Tabela 30 – Sobrevida acumulada, conforme o número de metástases hepáticas

Nº de metástases	Número de pacientes	Sobrevida mediana (meses)	Sobrevida acumulada (%)	
			3 anos	5 anos
≤ 3	46	36	47,8	42,5
> 3	12	35	0	0
Significância	Log Rank (Mantel-Cox)		p = 0,9	p = 0,55

Figura 22: Curva de sobrevida acumulada, conforme a presença de três ou mais lesões

4.11.8 Tamanho da maior metástase hepática

Tabela 31 – Sobrevida acumulada, conforme o tamanho da maior metástase hepática

Tamanho	Número de pacientes	Sobrevida mediana (meses)	Sobrevida acumulada (%)	
			3 anos	5 anos
< 5cm	31	34	43,5	32,6
>= 5cm	25	43	53,2	44,3
Significância	Log Rank (Mantel-Cox)		p = 0,47	p = 0,46

Figura 23: Curva de sobrevida acumulada, conforme o tamanho da maior metástase

4.11.9 Transfusão sanguínea

Tabela 32 – Sobrevida acumulada conforme a transfusão sanguínea

Transfusão	Número de pacientes	Sobrevida mediana (meses)	Sobrevida acumulada (%)	
			3 anos	5 anos
Não	31	47	58,3	46,7
Sim	26	35	38,7	30,9
Significância	Log Rank (Mantel-Cox)		p = 0,78	p = 0,75

Figura 24: Curva de sobrevida acumulada, segundo a utilização de transfusão sanguínea intraoperatória

4.11.10 Tratamento de doença extra-hepática

Tabela 33 – Sobrevida acumulada, segundo a presença de doença extra-hepática

Doença extra-hepática	Número de pacientes	Sobrevida mediana (meses)	Sobrevida livre de doença (%)	
			3 anos	5 anos
Não	45	43	50,3	39,6
Sim	13	29	32	32
Significância	Log Rank (Mantel-Cox)		p = 0,39	p = 0,47

Figura 25: Curva de sobrevida acumulada, segundo a presença de doença extra-hepática

4.12 ANÁLISE MULTIVARIADA DOS FATORES PROGNÓSTICOS DE SOBREVIDA ACUMULADA

A análise multivariada dos possíveis fatores relacionados à sobrevida em 5 anos, dos pacientes com metástases hepáticas sincrônicas do câncer colorretal, submetidos à ressecção, apresentou os resultados mostrados na tabela 34.

Tabela 34 – Análise multivariada dos fatores relacionados com sobrevida acumulada

Variável	Significância	Exp(B) Fator de risco
Número de lesões única X múltipla	0,19	1,91

5 DISCUSSÃO

O câncer de cólon e reto representa a neoplasia digestiva mais prevalente no mundo. (BENSON et al., 2007; PARKIN et al., 2005). Tem incidência aumentada em áreas industrializadas, sendo que, no Brasil, as Regiões Sul e Sudeste possuem as maiores taxas de prevalência (INCA, 2007). A sua história natural mostra que o fígado é o principal órgão de recidiva sistêmica da doença, limitando consideravelmente a sobrevida. (WAGNER et al., 1984; MCMILLAN et al., 2007). Aproximadamente 20% dos pacientes com câncer de cólon e reto terão metástases hepáticas sincrônicas. (MCMILLAN et al., 2007).

Nas últimas duas décadas tem sido proposta a ressecção de metástases hepáticas, oriundas do câncer de cólon e reto, como tratamento que possibilita sobrevida a longo prazo, em pacientes devidamente selecionados. (WAGNER et al., 1984; KORTZ et al., 1984).

No entanto, devido à presença de doença extra-hepática, não passível de ressecção, remanescente hepático insuficiente ou falta de condições clínicas, somente cerca de 25% dos pacientes com metástases hepáticas, oriundas do câncer de cólon e reto, serão candidatos à ressecção cirúrgica. (MCMILLAN et al., 2007).

A recidiva de doença, que ocorre em praticamente 60% dos pacientes que realizaram ressecção de metástases hepáticas, representa o principal fator limitante de sobrevida. (LISE et al., 2003). O fígado é o órgão, isoladamente, mais acometido pela recidiva de doença, após a ressecção de metástases do câncer de cólon e reto. (LISE et al., 2003).

Com o intuito de melhorar as taxas de sobrevivência e sobrevida livre de doença, tem sido propostas novas abordagens terapêuticas, mediante tratamentos combinados e complementares, como a quimioterapia sistêmica perioperatória. (DE GRAMONT et al., 2000; ALBERTS et al., 2008). Além disso, visando ao aumento nas taxas de sobrevida em pacientes previamente irresssecáveis, estudos relatam a possibilidade de hepatectomia de resgate, após quimioterapia inicial. (ADAM et al., 2000; KAROUI et al., 2006).

Devido aos resultados heterogêneos de sobrevivência em 5 anos e às altas taxas de recidiva de doença, ocorrida após a ressecção de metástases hepáticas, é importante a identificação de fatores prognósticos diretamente relacionados ao resultado final do tratamento. (FONG et al., 1999; UENO et al., 2000; TOMLINSON et al., 2007).

Diversos estudos apontam o grupo de pacientes com metástases hepáticas sincrônicas do câncer de cólon e reto como o de pior prognóstico e com características clínicas e

patológicas diferentes dos pacientes com evolução metacrônica. (FONG et al., 1999; LAMBERT et al., 2000; YOSHIDOME et al., 2008; SCHINDL et al., 2005; SUGAWARA et al., 2001). Além disso, o tratamento dos pacientes com metástases hepáticas sincrônicas tem alta complexidade, haja vista a necessidade de ressecções colorretais combinadas com hepatectomias, ou tratamentos em dois tempos, associando, ou não, a quimioterapia periopertória. (REDDY et al., 2009; BENOIST et al., 2005; FUJITA et al. 2000; TANAKA et al., 2004).

Com a finalidade de avaliar os resultados das ressecções conjuntas do intestino e do fígado e das ressecções em dois tempos, conclui-se que pacientes altamente selecionados, por meio do número de metástases e do tamanho da ressecção hepática, podem ser submetidos à cirurgia em tempo único. (SLUPSKI et al., 2009).

O melhor momento para a ressecção das metástases hepáticas permanece controverso; no entanto, em pacientes selecionados com neoplasia de cólon direito e com necessidade de ressecções hepáticas de até dois segmentos, para a remoção completa das lesões, parecer haver benefício na cirurgia combinada. (CHEN et al., 2010; GONZÁLEZ et al., 2007).

Considerando que a maior causa de mortalidade nos pacientes com metástases hepáticas sincrônicas é a doença sistêmica, e que a quimioterapia é retardada durante o tratamento padrão, que aborda inicialmente o tumor colorretal, foi realizada uma abordagem retrógrada. Dessa forma, esse grupo de pacientes inicia tratamento mediante quimioterapia, seguido da ressecção das metástases hepáticas e, por fim, a ressecção do tumor primário colorretal, proporcionando taxas de sobrevida, em 4 anos, de 56%, comparáveis aos outros tratamentos convencionais, que tratam as metástases posteriormente. (MENTHA et al., 2006).

Atualmente, a melhor opção terapêutica, e que oferece as maiores possibilidades de cura e sobrevida a longo prazo, é a ressecção das metástases hepáticas. (FONG et al., 1999; MINAGAWA et al., 2000, 2007; ALTENDORF-HOFMANN et al., 2003). A cirurgia visa à ressecção das metástases com tecido hepático que envolve o tumor, com margem de segurança, e a preservação de parênquima hepático suficiente e compatível com a sobrevivência. Mediante o aperfeiçoamento da técnica operatória e da melhor assistência no período perioperatório, a mortalidade cirúrgica é inferior a 3%, podendo obter taxas de sobrevida global, em 5 anos, cerca de 40%, chegando a 30% em 10 anos. (FUSAI et al., 2002; SHAH et al., 2007; TOMLINSON et al., 2007; VIGANÓ et al., 2008; SHIMADA et al., 2009).

Neste estudo, a mortalidade perioperatória, nos pacientes com metástases hepáticas do câncer de cólon e reto, que realizaram ressecção hepática, foi de 3,38%. Esta baixa mortalidade reflete a especialização do Serviço em cirurgia hepatobiliar.

Ocorreram dois óbitos na série, sendo que, em ambos os casos, a cirurgia realizada foi hepatectomia direita alargada. A principal causa do óbito pós-operatório foi a falência de múltiplos órgãos, desencadeada pela insuficiência hepática. Em um paciente, a hepatectomia direita alargada foi realizada para tratamento de recidiva local no fígado, após cirurgia prévia para a remoção de metástases hepáticas.

Quando se avaliam as taxas de sobrevida livre de doença e sobrevida global, em 5 anos, naqueles pacientes com até 69 anos e naqueles com idade superior, observa-se que não houve diferença, mostrando que a hepatectomia pode ser realizada em pacientes idosos adequadamente avaliados no período pré-operatório.

Semelhantemente, em estudo de série de pacientes, acima de 70 anos de idade, submetidos à ressecção, na sua maioria composta por cirurgias maiores, com remoção de mais de dois segmentos hepáticos, para tratamento de metástases hepáticas oriundas do câncer do cólon e reto, a sobrevida global estimada em 5 anos foi de 31,5% e a sobrevida livre de doença foi de 17,5%. (CARINO et al., 2008). Observou-se mortalidade de 4,9% e morbidade de 38%, taxas semelhantes àsquelas observadas em séries de pacientes com média de idade cronológica inferior a 70 anos. Assim, a idade não parece representar um fator de exclusão para a ressecção de metástases hepáticas do câncer colorretal. (ADAM et al., 2010).

É importante relatar que, neste estudo, não houve mortalidade nos 12 pacientes com idade igual ou superior a 70 anos, e a taxa de morbidade pós-operatória foi 36,3%, semelhante ao grupo total de pacientes. Isso comprova que esse grupo de pacientes não deve ser privado da possibilidade de ressecção hepática para tratamento das metástases do câncer de cólon e reto.

A distribuição, entre os sexos, dos tumores colorretais e das metástases hepáticas é muito semelhante na literatura. Além disso, o gênero não representa fator prognóstico, sugerindo evolução e resultados terapêuticos similares entre ambos. (FONG et al., 1999; WANG et al., 2007).

A localização do tumor primário colorretal, no presente estudo, revelou predominância de tumores de reto e de transição retossigmoide sobre os tumores de cólon. Ocorreram 35 casos de pacientes com neoplasia de reto e transição retossigmoideana e 24

casos de tumores de cólon, diferentemente de grandes séries da literatura, que relatam a predominância dos tumores do cólon sobre os tumores de reto. (MINAGAWA et al., 2000).

A análise univariada não mostrou diferença significativa no prognóstico de sobrevida livre de doença e sobrevida global nos pacientes com metástases hepáticas, de acordo com o sítio primário cólon ou reto.

Da mesma forma, estudos não observaram diferença na SLD e SG, de acordo com a localização do tumor primário. Tanto os pacientes com tumor de reto ou junção retossigmoideana quanto os pacientes com tumores de cólon apresentaram taxas semelhantes de sobrevida, mostrando que o sítio primário provavelmente não representa um fator relacionado ao prognóstico nesse grupo de pacientes. (FONG et al., 1999; MINAGAWA et al., 2000, 2007). A sobrevida livre de doença, aparentemente diminuída entre os pacientes com tumor primário localizado no reto, porém sem significância estatística, pode estar relacionada com a maior incidência de recidiva pélvica dos tumores de reto, que representaram um importante sítio.

A presença de linfonodos regionais acometidos no sítio primário tem sido estudada como possível fator prognóstico relevante nas estimativas de sobrevida livre de recidiva e sobrevida global.

Em casuística de 1.001 indivíduos, composta por pacientes com metástases hepáticas sincrônicas e metacrônicas, em que 59% deles apresentaram metástases nos linfonodos regionais do tumor primário, o estadiamento linfático positivo (N1) foi evidenciado, como fator de pior prognóstico, mostrando menor sobrevida global e menor intervalo livre de doença. (FONG et al., 1999). Nesse período, é importante ressaltar que a terapia antitumoral sistêmica atingia menores taxas de resposta com menos controle de doença, do que a obtida nos dias atuais, por meio de novas modalidades de quimioterapia.

No entanto, em estudo que avaliou exclusivamente pacientes sincrônicos relatou que 70,6% dos pacientes apresentaram comprometimento de linfonodos no tumor primário. Este estudo comprovou que a presença de metástases linfáticas do tumor de cólon e reto representa fator prognóstico associado à maior recidiva no primeiro ano de seguimento, após ressecção hepática, porém sem impacto na sobrevida global. (YOSHIDOME et al., 2008).

Neste estudo, o estadiamento linfonodal do tumor primário mostrou que, de forma semelhante às séries de pacientes com metástases hepáticas sincrônicas, 72,5% da casuística apresentou linfonodos comprometidos (N1).

Em outro estudo composto por pacientes com metástases hepáticas sincrônicas do câncer de intestino grosso, no qual 75% apresentaram acometimento neoplásico dos linfonodos do tumor primário, foi estimada sobrevida em 5 anos próximo a 35%. (FUJITA et al., 1999). Nesse mesmo estudo, nos pacientes com linfonodos positivos N1, a taxa de sobrevida global, em 5 anos, foi de 34% e naqueles estadiados como N2 foi de 12%, ao passo que, no grupo com linfonodos livres de doença, a SG foi de 58%. Assim, a presença de linfonodos metastáticos do tumor colorretal pode representar fator limitante de sobrevida em 5 anos.

A taxa de sobrevida em 5 anos, na nossa casuística, foi de 30,3% nos pacientes com linfonodos positivos e de 51,4% nos pacientes com linfonodos negativos, porém sem diferença estatisticamente significativa. A análise univariada estimou sobrevida livre de recidiva em 5 anos de 19%, no grupo de pacientes com linfonodos positivos, e de 32% no grupo de pacientes com linfonodos negativos, também sem significância.

Os resultados obtidos não apresentaram diferenças significativas, o que pode ser atribuído aos fatores inerentes à casuística e à doença. Respectivamente, o número limitado de pacientes e a presença de metástases hepáticas hematogênicas sincrônicas podem limitar o valor prognóstico do estadiamento dos linfonodos do tumor primário.

Dos 59 pacientes desta série, 38 (64,4%) tiveram o diagnóstico de metástases hepáticas desde o momento do tratamento do tumor colorretal, e 21 (36,6%) apresentaram metástase durante o primeiro ano de seguimento. Esse dado demonstra a agressividade da doença e a complexidade do tratamento necessário. Além disso, sugere o momento adiantado da história natural do câncer colorretal, em que os pacientes tiveram acesso ao tratamento. Através da análise univariada, a sobrevida livre de doença dos pacientes com metástase hepática, desde o momento do tratamento do tumor primário, foi de 29% em 5 anos e 25,4% para os pacientes com metástase durante o primeiro ano.

Em estudo que avaliou tratamentos combinados, mediante cirurgia e quimioterapia em dois grupos de pacientes, divididos de acordo com o intervalo livre de doença, observou que não houve diferença na sobrevida livre de recidiva, após o tratamento. (WANG et al., 2007).

É importante observar que, neste estudo, todos os pacientes selecionados apresentaram intervalo livre de doença igual ou menor a um ano, sendo que a maioria dos pacientes apresentava metástases desde o momento do tratamento do tumor primário.

As metástases hepáticas sincrônicas, oriundas do câncer colorretal, podem apresentar um padrão de expressão genética distinta daquelas metástases que se manifestaram após o primeiro ano do tratamento do tumor primário – metacrônicas. (WEBER et al., 2001). A instabilidade de microssatélite, ocasionando maior taxa de erros de replicação do DNA, foi significativamente mais incidente em metástases hepáticas sincrônicas, caracterizando perfil genético distinto.

Possivelmente, a similaridade entre as taxas de sobrevida livre de doença, de acordo com o tempo de evolução das metástases hepáticas, ocorreu por tratar-se de um grupo homogêneo de pacientes sincrônicos.

Nesta série, a sobrevida global em 5 anos, estimada para os pacientes com metástase hepática, desde o momento da ressecção colorretal, foi de 30,15% e de 53,34% para os pacientes que apresentaram metástase após a ressecção colorretal, diferença não significativa.

Estudando o intervalo de tempo transcorrido entre a ressecção colorretal e a ressecção da metástase hepática em 254 pacientes, o tempo menor ou igual a 3 meses foi significativamente associado a pior prognóstico, com repercussão na sobrevida global. (MINAGAWA et al., 2000).

Além do intervalo livre de doença, características laboratoriais pré-operatórias têm sido investigadas como possíveis fatores prognósticos de sobrevida nos pacientes com metástases hepáticas do câncer de cólon e reto. Entre eles, o valor da dosagem sérica do antígeno carcinoembrionário, durante o período pré-operatório, foi relatado como fator bioquímico diretamente relacionado ao prognóstico. (FONG et al., 1999). Porém, os valores adotados como limite ainda são heterogêneos entre os trabalhos. Alguns estudos utilizam o valor de 200 ng/ml como ponto de corte. (FONG et al., 1999; OUSSOULTZOGLOU et al., 2008). No entanto, outros autores utilizam valores mais baixos, com o ponto de corte em 50 ng/dl. (MINAGAWA et al., 2000; MANN et al., 2004). Em ambos os casos com os valores adotados, o antígeno carcinoembrionário revelou-se fator relacionado ao prognóstico de sobrevida.

O valor utilizado neste trabalho, como limite superior, foi de 50 ng/dl, sendo que, em 41,1% dos pacientes, o valor do CEA foi superior a esse limite. A curva de sobrevida livre de doença dos pacientes com valores de CEA maior que 50 ng/ml revelaram-se significativamente inferior à curva dos pacientes com valores de CEA inferior a 50 ng/ml. O valor de CEA igual ou maior que 50 ng/ml apresentou SLD significativamente inferior em 3 e

5 anos de seguimento, sugerindo que esse valor de CEA pode representar um fator prognóstico limitante de sobrevida livre de doença, nesse grupo de pacientes.

Em estudo de sobrevida a longo prazo, em pacientes com MHCCR ressecadas, observou-se ausência de sobrevida acima de 40 meses no grupo de pacientes com CEA maior que 15 ng/ml, e ausência de sobrevivência acima de 20 meses, quando o valor do CEA foi maior que 200 ng/ml. (MANN et al., 2004).

Neste estudo, a sobrevida atuarial estimada em 5 anos, para aqueles pacientes com CEA maior que 50 ng/ml, foi de 22,7%, sendo que para o grupo com valores menores, foi de 45,5%. As curvas de sobrevivência mostraram comportamento distinto principalmente no período compreendido entre 40 e 60 meses, porém sem significância estatística. Dessa forma, os dados desta pesquisa sugerem que o valor do CEA, igual ou maior que 50 ng/ml, representa um fator prognóstico limitante da SLD, porém sem impacto na sobrevida tardia.

Aproximadamente dois terços dos pacientes apresentaram mais de um nódulo, refletindo, provavelmente, o momento mais adiantado da história natural da doença nesses pacientes.

O número de metástases hepáticas, apesar de não ser unânime, é apontado por muitos estudos como fator prognóstico de sobrevida em pacientes com metástases hepáticas submetidos à ressecção cirúrgica. (KORNPRAT et al., 2007).

Por outro lado, avaliando a sobrevida a longo prazo, em 10 anos, numa série de pacientes com metástases hepáticas colorretais submetidos à ressecção cirúrgica, na qual aproximadamente 1/3 da casuística era composta por pacientes com mais de uma lesão, observou-se ausência de relação do número de lesões com a sobrevida global e com a sobrevida livre de recorrência. (CHOTI et al., 2002).

Em estudo composto por pacientes sincrônicos e metacrônicos (com 40% apresentando mais de uma lesão), o número de metástases representa fator prognóstico relevante na sobrevida em 5 anos. (MINAGAWA et al., 2007).

Da mesma forma, em estudo contendo 1.437 pacientes, observaram que duas ou mais lesões estão associadas com menor sobrevida, por meio da análise univariada. (SHAH et al., 2007).

Neste estudo, apesar do resultado aparentemente pior observado nas curvas de sobrevida global e livre de doença, nos pacientes com múltiplas lesões, aquelas não mostraram tratar-se de fator prognóstico nesse grupo de pacientes. Interessantemente, cerca de

um em cada cinco pacientes, daqueles com duas ou mais metástases, necessitou de hepatectomias em dois tempos, ou nova ressecção para tratamento de recidiva.

Atualmente foi proposto que o número de metástases hepáticas, apesar de estar relacionado com o prognóstico dos pacientes, não representa um fator de exclusão para o tratamento cirúrgico, devendo ser considerado dentro de um contexto clínico e juntamente com outros fatores de prognósticos. (ADAM et al, 2000). Contudo, em pacientes com múltiplas lesões hepáticas, é frequente a necessidade de tratamento mais complexo, mediante procedimentos cirúrgicos em dois tempos e a utilização de métodos ablativos complementares. (ABDALLA et al., 2004). Avaliando o benefício da ablação, por meio da radiofrequência, em pacientes com múltiplas metástases, nos quais não foi possível a ressecção de todas as lesões, observaram-se melhores resultados no tratamento cirúrgico complementado com radiofrequência e quimioterapia, do que aqueles obtidos com quimioterapia exclusiva. No entanto, com menor sobrevida daqueles em que foi possível a remoção cirúrgica completa das metástases. (ABDALLA et al, 2004).

Apesar de a maior parte dos casos apresentarem mais de uma lesão hepática, 12 pacientes (20,44%) tiveram mais de três metástases.

Em estudo realizado com 245 pacientes, foi analisada a sobrevivência, em 5 anos, de pacientes com até três lesões e com mais de três metástases. Estimou-se sobrevida de 37% em 5 anos para o primeiro grupo e de 18% para o segundo; porém, apesar da diferença de sobrevida, não houve significância. (ERCOLANI et al., 2002).

Ao estudar fatores prognósticos de sobrevida global, em pacientes com múltiplas metástases hepáticas, todos com quatro ou mais lesões, submetidos à ressecção, observou-se correlação direta entre o número de metástases e a sobrevida, que diminui diretamente com o aumento do número de lesões. (WEBER et al., 2000).

Neste estudo observou que a sobrevida livre de doença foi significativamente menor naqueles pacientes com mais de três metástases hepáticas. Isso sugere que o número de metástases maior que três pode representar um fator prognóstico limitante da sobrevida livre de doença, nesse grupo de pacientes com metástases hepáticas sincrônicas do câncer colorretal submetidos à ressecção. Além disso, observou-se que a sobrevida atuarial nos primeiros 3 anos foi praticamente igual entre os grupos, de acordo com o número de metástases. Logo após esse período, no entanto, houve ausência de sobrevida no grupo de pacientes com mais de três metástases hepáticas oriundas do câncer de cólon e reto. Assim, a presença de mais de três metástases hepáticas pode significar fator limitante de sobrevida,

principalmente após o terceiro ano de seguimento, porém neste estudo não se obteve significância estatística. Este achado chama a atenção para o fato de que talvez, em pacientes com mais de três metástases sincrônicas, outras formas de tratamento além da ressecção deveriam ser empregadas

Além do número de lesões, o tamanho da maior metástase hepática tem sido apontado como fator relevante de prognóstico, sendo que a maior parte dos estudos estabelece o tamanho de 5 cm como ponto de diferenciação entre os grupos.

Entretanto, em série de 97 pacientes com metástases hepáticas sincrônicas do câncer de cólon e reto submetidos à ressecção, o tamanho da maior metástase, maior que 5cm, não revelou tratar-se de fator prognóstico. (WEBER et al., 2003).

Estudando o perfil dos pacientes durante o seguimento a longo prazo (10 anos), foi observado que 53% dos sobreviventes, nos primeiros dois anos, apresentavam metástase hepática maior que 5 cm. Entre o segundo e o quinto ano de seguimento, 41% dos pacientes apresentavam metástase maior que 5 cm, mantendo essa proporção até o décimo ano de acompanhamento, e mostrando que a sobrevida entre esses dois grupos é muito semelhante e que pode ser alcançada sobrevida a longo prazo, em pacientes com lesões maiores que 5 cm. (TOMLINSON et al., 2007).

Neste estudo, as dimensões do tumor não representaram um fator prognóstico na sobrevida livre de doença ou sobrevida global. Os pacientes que apresentaram lesões maiores que 5 cm e que foram levados à ressecção hepática, possivelmente representam uma fração selecionada do grupo de pacientes com maior volume de doença hepática e que poderiam ser submetidas a ressecção completa. Dessa forma, a sobrevida estimada nesse grupo reflete não somente o tamanho da lesão, como os critérios de seleção operatória.

Em nosso trabalho, em 5 casos, optou-se pela realização de bloqueio portal seletivo (BPS) pré-operatório. Em dois pacientes o BPS foi realizado durante o primeiro tempo da ressecção de metástases hepáticas e, nos outros três casos, a via foi percutânea. Nesses três que realizaram o BPS percutâneo, em dois aconteceu durante o pré-operatório para ressecções alargadas, com o intuito de aumentar o remanescente e diminuir a possibilidade de insuficiência hepática pós-operatória. No outro caso, o BPS foi realizado para ressecção hepática de resgate, após a primeira ressecção.

Em série de 36 pacientes com metástases hepáticas oriundas do câncer de cólon e reto candidatos à ressecção, cuja volumetria hepática, obtida por meio de ressonância magnética, estimou-se o tamanho de remanescente hepático menor que 30%, e optou-se pela

realização de bloqueio portal seletivo pré-operatório, devido à alta possibilidade de insuficiência hepática pós-operatória. (PAMECHA et al., 2009). Em todos os pacientes realizou-se o BPS. Nestes, a média do remanescente hepático estimado, após o BPS, foi de 37%, registrando hipertrofia do lobo hepático contralateral. A sobrevida global estimada em 5 anos para os pacientes que realizaram BPS foi de 25%, contrastando com o grupo que não necessitou de BPS, cuja SG, para o mesmo período, foi de 50%, porém sem significância.

No presente estudo ocorreu ausência de sobrevivência acima de 20 meses no grupo de pacientes que realizaram BPS. Em contrapartida, no grupo que não realizou BPS, a SG, em 5 anos, foi de 39,6%, porém sem diferença significativa. A oclusão portal pré-operatória, no presente estudo, foi realizada em pacientes com maior volume de doença hepática, assim como em pacientes com maior número de metástases que necessitaram de tratamento mais complexo.

Apesar de ser controversa, a transfusão sanguínea perioperatória tem sido apontada como fator prognóstico relacionado à morbidade e à mortalidade perioperatória, assim como à sobrevivência a longo prazo. Estudando a influência da transfusão sanguínea perioperatória em 1.351 pacientes, com diagnóstico de câncer colorretal e com metástases hepáticas, que realizaram ressecção, por meio de análise univariada, que o emprego de transfusão sanguínea perioperatória correlacionou-se com maior morbidade. (KOOBY et al., 2002). Além disso, aqueles pacientes que receberam mais que duas unidades de hemoderivados apresentaram taxas mais elevadas de mortalidade pós-operatória. As taxas de sobrevida tardia, em 60 meses, foi significativamente menor no grupo que recebeu hemoderivados. A quantidade de unidades de sangue também correlacionou-se com a sobrevida tardia, variando de 40% para aqueles que não receberam transfusão, a pouco menos de 30% para aqueles que receberam transfusão.

Nesta casuística, a sobrevida tardia e a sobrevida livre de doença não sofreram interferência com o emprego da transfusão sanguínea perioperatória.

Diferentemente da carcinomatose peritoneal, a presença de doença extra-hepática em um único sítio e passível de ressecção pode ser tratada com intenção curativa. Em casuística composta por 10% de pacientes com doença extra-hepática ressecada, as taxas de sobrevida livre de doença e sobrevida global foram semelhantes entre os grupos, sem apresentar diferença estatística. (MINAGAWA et al., 2000).

Foi proposto que pacientes altamente selecionados portadores de doença extra-hepática localizada e com possibilidade de tratamento local, possam ser levados à ressecção,

ainda que apresentem possibilidade de sobrevida menor do que na ausência de DHE. (CARPIZO et al., 2009).

Em estudo realizado com 334 pacientes com MHCCR, no qual aproximadamente 10% apresentaram DHE localizada, passível de tratamento local, observaram-se semelhantes taxas de sobrevida livre de doença e sobrevida a longo prazo entre os grupos, quando toda a doença era removida, seguida de quimioterapia sistêmica complementar. (BYAM et al., 2009).

Neste estudo, 21,3% dos pacientes apresentaram doença extra-hepática localizada, sendo que todos realizaram tratamento local. O pulmão foi o órgão, isoladamente, mais acometido por metástases extra-hepáticas, totalizando cinco casos. Apenas um paciente apresentou dois nódulos pulmonares, sendo que os demais apresentaram nódulo único e inferior a 5 cm. Destes, quatro foram tratados com nodulectomias e um com ablação por radiofrequência. Dos cinco pacientes, nenhum apresentou mais de três metástases hepáticas; todas as lesões foram menores que 5 cm e não houve valor de CEA superior a 50 ng/dl; esses fatores prognósticos foram apontados pela literatura como limitantes de sobrevida e foram ausentes nesse grupo seletivo, possivelmente colaborando de forma positiva para os resultados obtidos. (FONG et al., 1999; MINAGAWA et al., 2000).

É possível a obtenção de sobrevida a longo prazo, próxima a 25%, em pacientes selecionados que realizaram tratamento de metástases pulmonares do câncer de cólon e reto. (GIRARD et al., 1996).

Nesta série, a recidiva colorretal do tumor primário ocorreu em três casos de pacientes que realizaram ressecção hepática para tratamento de metástases. Em todos eles foi possível a remoção cirúrgica completa do tumor recidivado de cólon.

A disseminação peritoneal representa uma importante causa de recorrência da neoplasia colorretal. (BYAM et al., 2009). Nos dois casos estudados nesta série, tratava-se de lesões localizadas onde a remoção completa foi possível, devido aos critérios rigorosos de seleção adotados e ao índice de carcinomatose peritoneal não ultrapassar o valor 6. (GEHLEN et al., 2004).

Em estudo que elaborou um índice de carcinomatose peritoneal e avaliou os critérios de seleção para o tratamento de carcinomatose peritoneal oriunda do câncer de cólon e reto, foi sugerido que o tratamento cirúrgico, com remoção completa das lesões, pode beneficiar pacientes com doença peritoneal localizada, seguido de quimioterapia complementar. (GEHLEN et al., 2004).

Recidiva pélvica ocorreu em um paciente tratado com radioterapia. Outro paciente apresentou nódulo neoplásico no tecido celular subcutâneo, ressecado durante a cirurgia.

Neste estudo, a presença de doença extra-hepática não representou um fator prognóstico limitante de sobrevida atuarial tardia em 5 anos; porém, não foi observada sobrevida livre de doença acima de 20 meses, dado que não revelou significância estatística. Isso sugere que os pacientes com DHE, desde que altamente selecionados e que preencham critérios rigorosos, como a localização, a extensão da doença e a possibilidade de tratamento local, podem ser submetidos à ressecção das metástases hepáticas, que, mesmo com limitação da SLD, não parece repercutir na SG.

A taxa de sobrevida livre de doença e a sobrevida atuarial para todos os pacientes incluídos neste estudo, independentemente dos fatores prognósticos, estimada em 5 anos, foi de 23,96% e de 38,45%, respectivamente.

Apesar de alguns estudos mostrarem que os pacientes sincrônicos tem pior prognóstico, a sobrevida a longo prazo pode ser obtida nesse grupo, desde que submetidos a ressecção hepática, que é o fator determinante do prognóstico.

Desta forma reforça-se o conceito de que a ressecção hepática é o único tratamento potencialmente curativo para o tratamento das MHSCCR, podendo proporcionar sobrevida a longo prazo. Apesar de a maioria dos pacientes apresentarem metástases desde o momento do diagnóstico do tumor primário, níveis elevados de CEA e um terço deles apresentar mais de uma metástase, a possibilidade de sobrevida a longo prazo chegou a 38% na presente série.

Os pacientes com metástases hepáticas sincrônicas submetidos a ressecção e, que apresentaram valores de antígeno carcinoembrionário acima de 50ng/dl e mais que três metástases, representaram um grupo distinto com alto risco de recidiva e com menores taxas de sobrevida livre de doença. Nesse grupo específico caracterizado por alto risco e maior gravidade é importante considerar outras formas combinadas de tratamento, como a quimioterapia perioperatória. Além disso, a taxa de resposta à quimioterapia pré-operatória pode significar um importante fator prognóstico, podendo ser utilizada como meio de seleção para a ressecção das metástases.

Embora esses pacientes sejam classificados como estadiamento IV da União Internacional de Controle do Câncer (UICC), atualmente possuem diferentes possibilidades terapêuticas, tanto cirúrgicas quanto medicamentosas, que são determinantes do prognóstico de sobrevida.

Ressalta-se a importância da avaliação multidisciplinar composta por radiologista, radiologista intervencionista, oncologista e cirurgião na avaliação e seleção de pacientes que vão se beneficiar da ressecção e no estabelecimento de protocolos para o tratamento.

Apesar dos avanços na medicina perioperatória, das técnicas de ressecção hepática e das drogas quimioterápicas, que permitiram a obtenção de sobrevida a longo prazo nesse grupo de pacientes, são necessárias mais pesquisas. Nesse contexto, a biologia molecular e a farmacogenômica podem ser úteis na caracterização dos mecanismos genéticos responsáveis pelo crescimento e agressividade neoplásica, gerando melhor seleção de pacientes e, principalmente, permitindo o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas.

6 CONCLUSÕES

O tratamento cirúrgico e o estudo de fatores prognósticos de sobrevida atuarial tardia e sobrevida livre de recidiva dos 59 pacientes com metástases hepáticas sincrônicas do câncer de cólon e reto, permitiram as seguintes conclusões:

- 1) o tratamento cirúrgico das metástases hepáticas sincrônicas do câncer de cólon e reto pode proporcionar sobrevida a longo prazo;
- 2) o valor do antígeno carcinoembriônico igual ou superior a 50 ng/ml e, o número de metástases sincrônicas maior que três, representaram fatores prognósticos que interferiram negativamente na sobrevida livre de doença; no entanto, não alteraram a taxa de sobrevida acumulada;
- 3) nenhum dos fatores prognósticos estudados interferiu na sobrevida acumulada;
- 4) o tratamento cirúrgico de pacientes com doença extra-hepática quando altamente selecionados e passíveis de ressecção completa pode propiciar sobrevida tardia.

REFERÊNCIAS

- Abdalla EK, Vauthey JN, Ellis LM, Ellis V, Pollock R, Broglio KR, et al. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2004; 239(6):818-27.
- Adam R, Delvart V, Pascal G, Valeanu A, Castaing D, Azoulay D, et al. Rescue surgery for unresectable colorectal metastases downstaged by chemotherapy. *Ann Surg* 2004; 240(4): 644-58.
- Adam R, Frilling A, Elias D, Laurent C, Ramos E, Capussotti L, et al. Liver resection of colorectal metastases in elderly patients. *Br J Surg* 2010; 97: 366-76.
- Adam R, Laurent A, Azoulay D, Castaing D, Bismuth H. Two-stage hepatectomy: a planned strategy to treat irresectable liver tumors. *Ann Surg* 2000; 232(6): 777-85.
- Adam R, Pascal G, Castaing D, Azoulay D, Delvart V, Paule B, et al. Tumor progression while on chemotherapy. A contraindication to liver resection for multiple colorectal metastases? *Ann Surg* 2004; 240(6): 1052-64.
- Altendorf-Hofmann A, Scheele J. A critical review of the major indicators of prognosis after resection of hepatic metastases from colorectal carcinoma. *Surg Oncol Clin N Am* 2003; 12: 165-92.
- Azoulay D, Castaing D, Smail A, Adam R, Cailliez V, Laurent A, Lemoine A, et al. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after percutaneous portal vein embolization. *Ann Surg* 2000; 231(4):480-6.
- Benoist S, Pautrat K, Mitry E, Rougier P, Penna C, Nordlinger B. Treatment strategy for patients with colorectal cancer and synchronous irresectable liver metastases. *Br J Surg* 2005; 92: 1155-60.
- Benson B. Epidemiology, disease progression, and economic burden of colorectal cancer. *J Manag Care Pharm* 2007; 13(6)(suppl S-c):S5-S18.
- Byam J, Reuter NP, Woodall CE, Scoggins CR, Mcmasters KM, Martin RCG. Should hepatic metastatic colorectal cancer patients with extrahepatic disease undergo liver resection/ablation? *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 3064-9.
- Carino LN, Van Leeuwen BL, Ghanesh P, Wu A, Audisio RA, Poston GJ. Liver resection for colorectal liver metastases in older patients. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2008; 67: 273-8.
- Carpizo D, D'angelica M. Liver resection for metastatic colorectal cancer in the presence of extrahepatic disease. *Lancet Oncol* 2009; 10: 801-9.
- Choti MA, Sitzmann JV, Tiburi MF, Sumetchtimetha W, Rangsin R, Schulick RD, et al. Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. *Ann Surg* 2002; 235: (6)759-66.

Chen J, Li Q, Wang C, Zhu H, Shi Y, Zhao G. Simultaneous vs. staged resection for synchronous colorectal liver metastases: a metaanalysis. *Int J Colorectal Dis* 2010; 7.

Cohen MP, Machado MAC, Herman P. The impact of intra operative ultrasound in metastases liver surgery. *Arq Gastroenterol* 2005; 42: (4)206-12.

Cordeiro VPB, Noronha CP, Ferreira JMO, Oliveira JFP, Souza MM, Santos MO, Rebelo MS, et al. Estimativas 2010: Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Inca, 2009.

Declan Felming RY. Colorectal cancer screening and follow-up. *Surg Oncol* 1998; 7: 125-37.

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

De Jong MC, Pulitano C, Ribero D, Strub J, Mentha G, Schulick RD, et al. Rates and patterns of recurrence following curative intent surgery for colorectal liver metastasis: an international multi-institutional analysis of 1669 patients. *Ann Surg* 2009; 250(3):440-8.

Elias D, Gilly F, Boutitie F, Quenet F, Bereder J, Mansvelt B, et al. Peritoneal colorectal carcinomatosis treated with surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: retrospective analysis of 523 patients from a multicentric french study. *J Clin Onco.* 2010; 28(1):63-8.

Ercolani G, Grazi GL, Ravaioli M, Cescon M, Gardini A, Varotti G, et al. Liver resection for multiple colorectal metastases: influence of parenchymal involvement and total tumor volume, vs number or location, on long-term survival. *Arch Surg* 2002; 137(10):1187-92.

Fernandez FG, Drebin JA, Linehan DC, Dehdashti DA, Siegel BA, Strasber SM. Five-year survival after resection of hepatic metastases from colorectal cancer in patients screened by positron emission tomography with F-18 fluorodeoxyglucose (FDG-PET). *Ann Surg* 2004; 240(3):438-50.

Folprecht G, Grothey A, Alberts S, Raab HR, & Köhne CH. Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: correlation between tumour response and resection rates. *Ann Oncol* 2005 16: 1311-9.

Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan F, Blumgart LH. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer. *Ann Surg* 1999; 230: 309-21.

Fusai G, Davidson BR. Management of colorectal liver metastases. *Colorectal Dis* 2003; 5: 2-23.

Fujita S, Akasu T, Moriya Y. Resection of synchronous liver metastases from colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000; 30(1)7-11.

Geoghegan JG, Scheele J. Treatment of colorectal liver metastases. *Br J Surg* 1999; 86: 158-69.

Girard P, Ducreux M, Baldeyrou P, Rougier P, Le Chevalier T, Bougaran J, et al. Surgery for Lung Metastases From Colorectal Cancer: Analysis of Prognostic Factors. *J Clin Oncol* 1996; 14(7): 2047-53.

Glehen O, Kwiatkowski F, Sugarbaker PH, Elias D, Levine EA, De Simone M, et al. Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a multi-institutional study. *J Clin Oncol* 2004; 22(16): 3284-92.

Glover C, Douse P, Kane P, Karani J, Meire H, Mohammadtaghi S, et al. Accuracy of investigations for asymptomatic colorectal liver metastases. *Dis Colon Rectum* 2002; 4(5): 476-84.

González HD, Figueras J. Practical questions in liver metastases of colorectal cancer: general principles of treatment. *J Hep Bil Surg* 2007; 9:251-8.

Hamady ZZR, Malik HZ, Alwan N, Wyatt JI, Prasad RK, Toogood GT, Lodge JPA. Surgeon's awareness of the synchronous liver metastases during colorectal cancer resection may affect outcome. *EJSO* 2008; 34: 180-184.

Hoffmann RT, Jakobs TF, Ertl-Wagner BB, Zech CJ, Reiser MF, Helmberger TK et al. Imaging strategies in the diagnostics of colorectal metastases. *Imaging Decisions* 2003; 3: 18-25.

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

Kooby DA, Stockman J, Ben-Pora L, Gonen M, Jarnagin WR, Dematteo RP, et al. Influence of transfusions on perioperative and long-term outcome in patients following hepatic resection for colorectal metastases. *Ann Surg* 2003; 237(6): 860-70.

Kornprat P, Jarnagin WR, Gonen M, Dematteo RP, Fong Y, Blumgart LH, et al. Outcome after hepatectomy for multiple (four or more) colorectal metastases in the era of effective chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2007; 14(3): 1151-60.

Kortz WJ, Meyers WC, Schirmer BD, Jones RS, Hanks JB. Hepatic resection for metastatic cancer. *Ann Surg* 1984; 199(2):182-6.

Lambert LA, Colacchio TA, Barth RJ. Jr. Interval hepatic resection of colorectal metastases improves patient selection. *Arch Surg* 2000; 135(4):473-80.

Lencioni R, Crocetti L, Cioni D, Della Pina C, Bartolozzi C. Percutaneous radiofrequency ablation of hepatic colorectal metastases technique, indications, results, and new promises. *Invest Radiol* 2004; 39(11): 689-97.

Lise M, Bacchetti S, Da Pian P, Nitti D, Pilati P. Patterns of recurrence after resection of colorectal liver metastases: prediction by models of outcome analysis. *World J Surg* 2001; 25(5), 638-44.

Locker GY; Hamilton S, Harris J, Jessup JM, Kemeny N, Macdonald JS, et al. Update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. *J Clin Oncol* 2006; (20):5313-27.

Mann CD, Metcalfe MS, Leopardi LN, Maddern GJ. The clinical risk score: emerging as a reliable preoperative prognostic index in hepatectomy for colorectal metastases. *Arch Surg* 2004; 139(11):1168-72.

Mcmillan DC, Mcardle CS. Epidemiology of colorectal liver metastases. *Surg Oncol* 2007; 16:3-5.

Mella J, Biffin A, Radcliffe AG, Stamatakis JD, Steele RJC. Population-based audit of colorectal cancer management in two UK health regions. *Br J Surg* 1997; 84(12): 1731-6.

Mentha G, Majno PE, Andres A, Rubbia-Brandt L, Morel P, Roth AD. Neoadjuvant chemotherapy and resection of advanced synchronous liver metastases before treatment of the colorectal primary. *Br J Surg* 2006; 93:872-8.

Minagawa M, Makuuchi M, Torzilli G, Takayama T, Kawasaki S, Kosuge T, et al. Extension of the frontiers of surgical indications in the treatment of liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg* 2000; 231(4):487-99.

Minagawa M, Yamamoto J, Kosuge T, Matsuyama Y, Miyagawa S, Makuuchi M. Simplified staging system for predicting the prognosis of patients with resectable liver metastasis. *Arch Surg* 2007; 142:269-76.

Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, et al. For the EORTC Gastro-Intestinal Tract Cancer Group, Cancer Research UK, Arbeitsgruppe Lebermetastasen und-tumoren in der Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft Onkologie (ALM-CAO), Australasian Gastro-Intestinal Trials Group (AGITG), and Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD). Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 22; 371(9617): 1007-16.

Numminen K, Isoniemi H, Halavaara J, Tervahartiala P, Makisalo H, Laasonen L, et al. Preoperative assessment of focal liver lesions: multidetector computed tomography challenges magnetic resonance imaging. *Acta Radiologica* 2005; 1:9-15.

Onaitis M, Morse M, Hurwitz H, Cotton P, Tyler D, Clavien P, et al. Adjuvant Hepatic Arterial Chemotherapy Following Metastasectomy in Patients With Isolated Liver Metastases. *Ann Surg* 2003; 237(6):782-9.

Oncology Asco. Clinical Practice guidelines for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer. *J Clin Onc* 1996; 14: 2843-77.

Oussoultzoglou E, Rosso E, Fuchshuber P, Stefanescu V, Diop B, Giraudo G, et al. Perioperative carcinoembryonic antigen measurements to predict curability after liver resection for colorectal metastases. *Arch Surg* 2008; 143(12):1150-8.

Pamecha V, Glantzounis G, Davies N, Fusai G, Sharma D, Davidson B. Long-term survival and disease recurrence following portal vein embolisation prior to major hepatectomy for colorectal metastases. *Ann Surg Oncol* 2009; 16(5): 1202-7.

Parkin MD, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2005; 55:74-108.

Parks R, Gonen M, Kemeny N, Jarnagin W, D'Angelica M, Dematteo R, et al. Adjuvant chemotherapy improves survival after resection of hepatic colorectal metastases: analysis of data from two continents. *J Am Coll Surg* 2007; 204:753-63.

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.

Pawlik TM, Assumpção L, Vossen JA, Buijs M, Gleisner AL, Schulick RD, ET AL. Trends in nontherapeutic laparotomy rates in patients undergoing surgical therapy for hepatic colorectal metastases. *Ann Surg Oncol* 2009;16(2):371-8.

Petrowsky H, Gonen M, Jarnagin W, Lorenz M, Dematteo R, Heinrich S, et al. Second liver resections are safe and effective treatment for recurrent hepatic metastases from colorectal cancer. *Ann Surg* 2002; 235(6): 863-71.

Power GD, Kemeny NE. The role of adjuvant therapy after resection of colorectal liver metastases. *J Clin Oncol* 2010; 28(13): 2300-09.

Rafaelsen SR, Solvig J. Ultrasound imaging of flow patterns in liver metastases from colorectal cancer. *Scand J Gastroenterol* 2004; 8:761-5.

Reddy SK, Barbas AS, Clary BM. Synchronous colorectal liver metastases: is it time to reconsider traditional paradigms of management? *Ann Surg Oncol* 2009;16(9):2395-410.

Robertson DJ, Stukel TA, Gottlieb DJ, Sutherland JM, Fisher ES. Survival after hepatic resection of colorectal cancer metastases. *Cancer* 2009; 2(15) 752-9.

Rodgers MS, Collinson R, Desai S, Stubbs RS, McCall JL, Michael S. Rodgers Risk of dissemination with biopsy of colorectal liver metastases. *Dis Colon Rectum* 2003; 46(4):454-8.

Schlag P, Hohenberger P, Herfarth C. Resection of liver metastasis in colorectal cancer-competitive analysis of treatment results in synchronous versus metachronous metastases. *Eur J Surg Oncol* 1990; 16(4):360-5.

Schindl M, Wigmore SJ, Currie EJ, Laengle F, Garden OJ. Prognostic scoring in colorectal cancer liver metastases. *Arch Surg* 2005; 140(2):183-9.

Schmidt J, Strotzer M, Fraunhofer S, Boedeker H, Zirngibl H. Intraoperative ultrasonography versus helical computed tomography and computed with arteriography in diagnosing colorectal liver metastases: lesion-by-lesion analysis. *World J Surg* 2004; 24:43-8.

Shah SA, Bromberg R, Coates A, Rempel E, Simunovic M, Gallinger S. Survival after liver resection for metastatic colorectal carcinoma in a large population. *J Am Coll Surg* 2007; 205(5):676-83.

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

Shimada H, Tanaka K, Endou I, Ichikawa. Treatment for colorectal liver metastases: a review. *Langenbecks Arch Surg* 2009; 394:973-83.

Slupski M, Wlodarczyk Z, Jasinski M, Mastalerz M, Tuiakowski J. Outcomes of simultaneous and delayed resections of synchronous colorectal liver metastases. *Can J Surg* 2009; 52(6):241-4.

Strasberg SM, Dehdashti F, Siegel BA, Drebin JA, Linehan D. Survival of patients evaluated by fdg-pet before hepatic resection for metastatic colorectal carcinoma: a prospective database study. *Ann Surg* 2001; 233(3):293-9.

Sugawara Y, Yamamoto J, Yamasaki S, Shimada K, Kosuge T, Makuuchi M. Estimating the prognosis of hepatic resection in patients with metastatic liver tumor from colorectal cancer with special concern for the timing of hepatectomy. *Surgery* 2001; 129:408-13.

Takahashi S, Inoue K, Konishi M, Nakagouri T, Kinoshita T. Prognostic factors for poor survival after repeat hepatectomy in patients with colorectal liver metastases. *Surgery* 2003; 34:133(6):627-34.

Tanaka K, Adam R, Shimada H, Azoulay D, Lévi F, Bismuth H. Role of neoadjuvant chemotherapy in the treatment of multiple colorectal metastases to the liver. *Br J Surg* 2003; 90:963-9.

Tanaka K, Shimada H, Ueda M, Matsuo K, Endo I, Togo S. Role of hepatectomy in treating multiple bilobar colorectal cancer metastases. *Surg* 2008; 143:259-70.

Tomlinson JS, Jarnagin WR, Deemateo 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; 25:4575-80.

Ueno H, Mochizuki H, Hatsuse K, Hase K, Yamamoto T. Indicators for treatment strategies of colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2000; 231(1), 59-66.

Viganó L, Ferrero A, Lo Tesoriere R, Capussotti L. Liver surgery for colorectal metastases: results after 10 years of follow-up. long-term survivors, late recurrences, and prognostic role of morbidity. *Ann Surg Oncol* 2008; 15(9):2458-64.

Wang X, Hershman DL, Abram JA, Feingold D, Grann VR, Jacobson JS, et al. Predictors of survival after hepatic resection among patients with colorectal liver metastasis. *Br J Can* 2007; 97:1606-12.

Wagner JS, Adson MA, Adson MH, Ilstrup DM, Jonathan A, Van Heerden JA. The natural history of hepatic metastases from colorectal cancer. a comparison with resective treatment. *Ann Surg* 1984; 199(5):502-7.

Warren J, Kortz WJ, Meyers WC, Schirmerb D, Jones RS, Hanks JB. Hepatic resection for metastatic cancer. *Ann Surg* 1984; 199(2):182-6.

Weber JC, Bachellier P, Oussoultzoglou E, Jaeck D. Simultaneous resection of colorectal primary tumour and synchronous liver metastases. *Br J Surg* 2003; 90(8):956-62.

Weber SM, Jarnagin WR, Dematteo RP, Blumgart LH, Fong Y. Survival after resection of multiple hepatic colorectal metastases. *Ann Surg Oncol* 2000; 7(9):643-650.

Weber JC, Schneider A, Rohr S, Nakano H, Bachellier P, Méchine A, et al. Analysis of allelic imbalance in patients with colorectal cancer according to stage and presence of synchronous liver metastases. *Ann Surg* 2001; 234(6):795-803.

Welsh FK, Tilney HS, Tekkis PP, John TG, Rees M. Safe liver resection following chemotherapy for colorectal metastases is a matter of timing. *Br J Cancer* 2007; 10;96(7): 1037-42.

Yokoyama Y, Nagino M, Nimura Y. Mecahnisms of hepatic regeneration following portal vein embolization and partial hepatectomy: a review. *World J Surg* 2007; 31: 367-74.

Yoshidome H, Kimura F, Shimizu H, Ohtsuka M, Kato A, Yoshitomi H, et al. Interval period tumor progression: does delayed hepatectomy detect occult metastases in synchronous colorectal liver metastases? *J Gastrointest Surg* 2008; 12(8):1391-8.

Zacherl J, Scheuba C, Imhof M, Zacherl M, Längle F, Pokieser P, et al. Current value of intraoperative sonografy during surgery for hepatic neoplasms. *World J Surg* 2002; 26(5):550-4.

Zeng Z, Cohen AM, Urmacher C. Usefulness of carcinoembryonic antigen monitoring despite normal preoperative values in node-positive colon cancer patients. *Dis Col Rec* 1993; 36: 1063-8.