Eduardo Freitas Viana

**Avaliação do padrão de envolvimento
linfonodal hilar hepático por micrometástases
em pacientes submetidos à hepatectomia por
metástases de câncer colorretal**

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

Área de Concentração: Cirurgia do Aparelho Digestivo

Orientador: Prof. Dr. Luiz Augusto Carneiro D'Albuquerque

São Paulo

2009

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Viana, Eduardo Freitas

Avaliação do padrão de envolvimento linfonodal hilar hepático por micrometástases em pacientes submetidos à hepatectomia por metástases de câncer colorretal / Eduardo Freitas Viana. -- São Paulo, 2009.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Departamento de Gastroenterologia.

Área de concentração: Cirurgia do Aparelho Digestivo.

Orientador: Luiz Augusto Carneiro D'Albuquerque.

Descritores: 1.Hepatectomia 2.Neoplasias colorretais 3.Imunoistoquímica
4.Metástase linfática 5.Linfadenectomia

USP/FM/SBD-111/09

Dedicatória

**Aos meus pais, Juvenal e Glorilde,
e aos meus irmãos, Ricardo e Juvenal
Filho, pelo amor incondicional.**

Dedicatória

**À Dudu, meu grande amor e fonte de
inspiração, pelo apoio irrestrito na
construção deste estudo.**

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Ivan Ceconello, pelo exemplo de liderança e pelo incentivo aos que estão iniciando a carreira acadêmica.

Ao Prof. Dr. Luiz Augusto Carneiro D'Albuquerque, meu orientador, pelas valiosas instruções na construção deste estudo e pelos sábios conselhos.

Ao Prof. Dr. William Abrão Saad, por sua postura liberal e pelo espírito agregador na direção do Serviço de Cirurgia de Fígado e Hipertensão Portal.

Ao Prof. Dr. Paulo Herman, meu amigo, pela sugestão na escolha do tema desta dissertação e pelas orientações na confecção da mesma, além dos inúmeros ensinamentos no campo operatório, que me fizeram despertar grande interesse pela cirurgia hepatobiliar.

Ao Dr. Vincenzo Pugliese, exemplo de humildade e competência, pelo grande incentivo e por me transmitir preciosos conhecimentos acerca da cirurgia hepatobiliar.

Ao Dr. Fabrício F. Coelho, pelo auxílio na realização das linfadenectomias.

Aos demais colegas do Serviço de Cirurgia de Fígado e Hipertensão Portal, pelo apoio e convívio nestes últimos anos.

À Dra. Sheila Siqueira, pela parceria neste estudo, sobretudo na realização do protocolo de micrometástases.

Aos colegas de residência e amigos André Kondo, Guilherme C.C. Cotti, Luciana Bertocco Haddad, Nélío Reis Ferreira e Renato M. Lupinacci, pelo companheirismo nos momentos de dificuldade durante os longos anos de residência.

Aos residentes das Disciplinas de Cirurgia do Aparelho Digestivo e Coloproctologia, pela ajuda na seleção dos pacientes e pelo auxílio na realização das linfadenectomias.

Ao desenhista e amigo Marcos Retzer, pelas excelentes ilustrações confeccionadas para este trabalho.

Às secretárias Myrtes e Vilma, pela atenção, simpatia e orientações prestadas.

À Marta, bibliotecária, pela ajuda fundamental na revisão bibliográfica.

Sumário

Lista de Siglas e Abreviaturas

Lista de Tabelas

Lista de Figuras

Resumo

Summary

1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVOS	9
3. REVISÃO DE LITERATURA	11
4. MÉTODOS	21
4.1 Avaliação Clínica Pré-operatória e Estadiamento.....	22
4.2 Critérios de Inclusão e Exclusão.....	24
4.3 Características Clínico-patológicas Pré-operatórias	25
4.4 Linfadenectomia Hilar Hepática	28
4.5 Estudo Histopatológico dos Linfonodos	31
4.6 Fatores Clínico-patológicos e Presença de Micrometástases	32
4.7 Análise Estatística	32
5. RESULTADOS	34
5.1 Procedimentos Cirúrgicos.....	35
5.2 Número e Distribuição de Linfonodos Dissecados	38
5.3 Frequência de Metástases Linfonodais Microscópicas.....	40
5.4 Hemotransfusão	44
5.5 Tempo Cirúrgico	44
5.6 Morbidade e Mortalidade	45
5.7 Tempos de Internação e de Drenagem	46
6. DISCUSSÃO	48
7. CONCLUSÕES	57
8. ANEXOS	59
9. REFERÊNCIAS.....	70

Lista de Siglas e Abreviaturas

- AE1/AE3	anticorpos monoclonais contra pancitoqueratinas humanas
- CEA	antígeno carcinoembrionário
- DP	desvio-padrão
- et al.	e outros
- H&E	hematoxilina e eosina
- IIQ	imunoistoquímica
- MHCCR	metástase hepática de câncer colorretal
- PET SCAN	tomografia por emissão de pósitrons
- pN	estadiamento linfonodal patológico da doença primária
- pT	estadiamento patológico do tumor primário - T
- QT	quimioterapia
- RH	ressecção hepática
- RT	radioterapia
- TC	tomografia computadorizada
- USG	ultrassonografia
- 8a	cadeia linfonodal anterior à artéria hepática comum
- 12a	cadeia linfonodal ao longo da artéria hepática própria
- 12b	cadeia linfonodal ao longo da via biliar extra-hepática
- 12p	cadeia linfonodal ao longo da veia porta
- 13	cadeia linfonodal retropancreatoduodenal
- µm	micrômetro

Lista de Tabelas

Tabela 01 - Características clínico-patológicas pré-operatórias	26
Tabela 02 - Características clínico-patológicas pré-operatórias	27
Tabela 03 - Procedimentos cirúrgicos realizados	35
Tabela 04 - Número e distribuição dos linfonodos dissecados	38
Tabela 05 - Número de linfonodos e cadeias envolvidas nos pacientes com acometimento linfonodal	40
Tabela 06 - Análise univariada. Correlação entre fatores clínico- patológicos e a presença de linfonodos hilares positivos	43
Tabela 07 - Tempo cirúrgico	44
Tabela 08 - Complicações pós-operatórias	46

Lista de Figuras

Figura 01A. Esquema do hilo hepático, demonstrando as cadeias 8A – face anterior da artéria hepática comum, 12A – artéria hepática própria, 12B – via biliar extra-hepática e 12P – tronco portal.....	29
Figura 01B. Esquema do duodeno e cabeça pancreática rebatidos após manobra de Kocher, evidenciando linfonodos pertencentes à cadeia 13	30
Figura 02. Fígado remanescente após hepatectomia direita.	36
Figura 03. Área cruenta do lobo direito ressecado.	37
Figura 04. Face diafragmática do lobo direito ressecado, parcialmente seccionado, demonstrando as lesões hepáticas	37
Figura 05. Demonstração do hilo hepático após linfadenectomia em paciente submetido à RH por metástases colorretais.....	39
Figura 06. Fotografia de lâmina de tecido linfonodal corado com imunoistoquímica.....	41
Figura 07. Fotografia de lâmina de tecido linfonodal corado com imunoistoquímica.....	42

Resumo

Viana EF. *Avaliação do padrão de envolvimento linfonodal hilar hepático por micrometástases em pacientes submetidos à hepatectomia por metástases de câncer colorretal* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2009. 77p.

Introdução: Atualmente a ressecção hepática é o melhor tratamento para metástases de câncer colorretal. Diversos fatores prognósticos foram estudados e muitos estudos têm demonstrado que metástases nos linfonodos hilares constituem um fator prognóstico adverso. Este estudo avaliou a frequência e as características do envolvimento linfonodal hilar microscópico, através de linfadenectomia sistemática, com pesquisa de micrometástases em pacientes submetidos à hepatectomia por metástases colorretais. **Métodos:** Os critérios de exclusão foram: irressecabilidade detectada no pré e intraoperatório, condições clínicas e fatores intraoperatórios que exigiam menor tempo cirúrgico, metástases linfonodais macroscópicas confirmadas por exame de congelação e menos de três linfonodos no produto da linfadenectomia. De 38 pacientes iniciais, 28 foram submetidos ressecção hepática em associação com linfadenectomia sistemática do hilo, apresentando três ou mais linfonodos dissecados. Os linfonodos negativos ao método convencional de hematoxilina e eosina foram avaliados através de cortes seriados com intervalos de 100 µm associada à imunoistoquímica com anticorpos contra pancitoqueratinas humanas AE1/AE3. **Resultados:** Em média, 6,18 linfonodos foram dissecados por paciente. A linfadenectomia aumentou o tempo operatório em 48 minutos, no entanto, não houve morbimortalidade associada a este procedimento. Dois pacientes (7,2%) apresentaram metástase linfonodal microscópica ao exame convencional com hematoxilina e eosina. Quando aplicado os cortes seriados associados à imunoistoquímica, três pacientes adicionais (10,8%) foram identificados como portadores de micrometástases linfonodais. **Conclusão:** A frequência global de metástases microscópicas, incluindo micrometástases foi de 18%. Não houve correlação estatística entre outros fatores prognósticos e a presença de metástases microscópicas. A linfadenectomia sistemática associada à pesquisa de micrometástases ampliou a detecção de envolvimento linfonodal microscópico, contribuindo assim, com o estadiamento de doença extra-hepática.

Descritores: 1.Hepatectomia 2.Neoplasias colorretais 3.Imunoistoquímica 4.Metástase linfática 5.Linfadenectomia

Summary

Viana EF. *Evaluation of the pattern of involvement of hepatic hilum lymph nodes by micrometastases in patients submitted to liver resection due to colorectal cancer metastases* [dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo"; 2009. 77p.

Introduction: Currently, hepatectomy is considered the best treatment of metastatic colorectal cancer. Several prognostic factors have been investigated, and many studies have shown that the involvement of regional lymph nodes at the hepatic hilum represents a negative prognostic factor. The present study investigated the frequency and characteristics of microscopic involvement of hilar lymph nodes, through systematic lymphadenectomy and analysis of micrometastases in patients undergoing hepatectomy due to colorectal metastases. **Methods:** Exclusion criteria were: no resectable disease detect in the pre or intra-operative; clinics conditions and intra-operative factors what required minor surgical time; macroscopic hepatic lymph node metastases, confirmed by frozen section and less of three lymph nodes resected for patient. Of the 38 patients, 28 underwent hepatic resection in association with systematic lymphadenectomy of the hepatic hilum, with three or more lymph nodes resected for patient. Lymph nodes considered negative by conventional hematoxylin and eosin staining were analyzed by serial sectioning with 100 µm intervals and immunohistochemistry with antibodies to cytokeratins AE1/AE3. **Results:** In average, 6.18 lymph nodes were dissected per patient. Lymphadenectomy increased surgical time by 48 minutes in average, but no morbi-mortality was associated to the procedure. In two of the patients (7,2%), conventional hematoxylin and eosin analysis showed the presence of microscopic lymph node metastases. Immunohistochemistry analysis of serial sections allowed the identification of three other patients with lymph node micrometastases (10,8%). **Conclusion:** The overall frequency of microscopic metastases, including micrometastases, was 18%. No statistically significant relationships were observed between other prognostic factors and the presence of microscopic metastases. Systematic lymphadenectomy with inclusion of micrometastases protocols improved the detection of microscopic lymph node involvement, resulting in more accurate staging of extrahepatic disease.

Descriptors: 1.Hepatectomy 2.Colorectal neoplasms 3.Immunohistochemistry 4.Lymphatic metastases 5.Lymphadenectomy

1. INTRODUÇÃO

No mundo, o carcinoma colorretal é o terceiro tumor mais frequente em ambos os sexos, precedido pelas neoplasias de pulmão e próstata em homens, e pelas neoplasias de mama e colo uterino em mulheres. Estima-se que aproximadamente 400.000 mortes ocorram anualmente em todo o mundo em decorrência do carcinoma colorretal. No Brasil, segundo estimativas do Instituto Nacional do Câncer (INCA) de 2008, à exceção do câncer de pele do tipo não melanoma, o câncer colorretal constitui a quarta neoplasia mais frequente em homens e a terceira em mulheres, com aproximadamente 27.000 casos diagnosticados ao ano.

Dada a importância crescente da neoplasia colorretal, o estudo das metástases oriundas desta doença tem despertado interesse significativo, sobretudo porque metade ou mais dos pacientes submetidos à ressecção com intenção curativa apresenta lesões metastáticas ou irão desenvolvê-las durante a evolução pós-operatória (August et al., 1984; McCormack et al., 1992). Os sítios mais comuns de metástases são o fígado (33%) e o pulmão (22%), seguidos por ossos e sistema nervoso central (Galandiuk et al., 1992). Pacientes portadores de doença metastática, quando não tratados cirurgicamente, possuem prognóstico adverso, com média de sobrevida menor do que 10 meses e índice de sobrevida em 5 anos menor do que 5% (Poon et al., 1989).

Nas últimas décadas, o tratamento das metástases hepáticas de câncer colorretal (MHCCR) tem evoluído significativamente em decorrência do diagnóstico mais precoce e do desenvolvimento da cirurgia do fígado (Couinaud, 1957; Bismuth e Chiche, 1993). Inicialmente, o diagnóstico das metástases hepáticas era feito principalmente no intraoperatório da cirurgia colorretal ou quando o paciente já apresentava lesões volumosas e sintomáticas, conferindo prognóstico reservado e não permitindo terapêutica curativa. Com a melhoria dos métodos de imagem, principalmente a ultrassonografia (USG) e a tomografia computadorizada (TC), passou-se a diagnosticar as metástases de forma mais precoce, permitindo o tratamento de lesões potencialmente curáveis. Conjuntamente ao avanço diagnóstico, o melhor conhecimento da anatomia do fígado aliado a novas técnicas cirúrgicas, tem tornado possível ressecções de qualquer segmento hepático isoladamente ou em conjunto.

Atualmente, em pacientes portadores de MHCCR, a ressecção hepática (RH) tem sido aceita como a melhor via para oferecer sobrevida satisfatória de longo prazo e, embora com resultados variáveis, muitos estudos têm demonstrado um índice de sobrevida de 5 anos em torno de 30 a 57% após a hepatectomia (August et al., 1984; McCormark et al., 1992; Galandiuk et al., 1992; Fong et al., 1999; Abdalla e Vauthey, 2006), sendo considerada como modalidade terapêutica curativa em casos selecionados. Entretanto, segundo dados tradicionais, cerca de 80% dos portadores de metástases hepáticas não serão mais candidatos à terapêutica cirúrgica no momento do diagnóstico, em decorrência de doença primária não

controlada, doença hepática extensa ou lesões extra-hepáticas não factíveis de tratamento cirúrgico (Scheele et al., 1995). Além disso, a recorrência após ressecção com intenção curativa pode alcançar mais de 60% durante a evolução de longo prazo (Adam et al., 1997b; Fukunaga et al., 2003).

Contraindicações absolutas para a RH de metástases colorretais não têm sido claramente definidas, contudo, portadores de doença primária ou extra-hepática não controlada, ou doença hepática multifocal que impeça a ressecção completa devida à alta probabilidade de disfunção pós-operatória, não devem ser submetidos à ressecção (Hugh et al., 1997). O número e o tamanho das lesões hepáticas não têm sido de forma isolada, um determinante para a indicação ou contra-indicação do tratamento cirúrgico. Comorbidades graves que possam aumentar demasiadamente o risco operatório também devem ser consideradas cuidadosamente antes da indicação cirúrgica. Porém, é importante salientar que o avanço significativo da terapia intensiva associada a constante melhora do preparo pré-operatório tem permitido que pacientes com idade avançada, mesmo com comorbidades associadas, sejam considerados para a hepatectomia (Zacharias et al., 2004).

Tratamentos multimodais, incluindo radioablação e crioablação, têm aumentado a indicação de RH em lesões convencionalmente consideradas irresssecáveis (Adam et al., 1997a; Curley et al., 1999; Abdalla et al., 2004; Garrean et al., 2006). Em adição, dados do final da última década demonstraram que a quimioterapia pré-operatória com novos agentes, acompanhada de reestadiamento e ressecção de resgate, pode ser

eficiente para portadores de metástases hepáticas consideradas inicialmente irressecáveis (Bismuth et al., 1996; Bismuth e Adam, 1998). Mais recentemente, Adam et al. (2004) publicaram um estudo em que 12,5% dos pacientes com lesões consideradas irressecáveis, quando submetidos à quimioterapia com 5-Fluoracil associada à Oxaliplatina e/ou Irinotecan, puderam ser submetidos à ressecção com intenção curativa. Apesar da alta taxa de recorrência (60%), com necessidade de re-hepatectomias e de ressecções de recidivas extra-hepáticas, a sobrevida global em 5 anos atingiu 33%. Outros autores demonstraram dados semelhantes (Mais et al., 2006; Masi et al., 2009). Ainda em relação ao tratamento sistêmico, terapias auxiliares, utilizando anticorpos monoclonais como Bevacizumab e Cetuximab, têm sido promissoras em pacientes com lesões de ressecabilidade limítrofe ou consideradas irressecáveis no momento do diagnóstico (Abdalla e Vauthey, 2008). Um ponto controverso e que tem sido objetivo de vários estudos é o impacto da quimioterapia neoadjuvante em pacientes com metástases hepáticas potencialmente ressecáveis (Bathe et al., 2004; Petrelli, 2008). Cumpre salientar que, embora alguns estudos tenham demonstrado potencial risco de hepatotoxicidade após QT pré-operatória, culminando em aumento da morbimortalidade cirúrgica, há ainda grande discussão com referência a este tema (Abdalla e Vauthey, 2008).

Estratégia intervencionista ou cirúrgica, como a embolização ou ligadura portal seletiva, tem sido utilizada com o intuito de promover aumento do volume hepático contralateral, permitindo ressecções mais amplas em casos considerados inicialmente irressecáveis (Elias et al., 2002;

Jaeck et al., 2004). Embora com resultados controversos, esta estratégia visa diminuir o risco de insuficiência hepática pós-operatória por deficiência de parênquima remanescente. Vale também ressaltar que a re-hepatectomia, seja em decorrência de recidiva hepática (Adam et al., 1997b), seja como modalidade de ressecção em dois estágios associada à embolização portal seletiva, tem contribuído decisivamente para o aumento das possibilidades de tratamento cirúrgico com intenção curativa (Jaeck et al., 2004). Adam et al. (1997b) demonstraram que pacientes submetidos à repetidas hepatectomias podem apresentar sobrevida de longo prazo similar àqueles submetidos à primeira hepatectomia, com morbidade e mortalidade comparáveis. Zacharias et al. (2004) demonstraram dados semelhantes.

Vários fatores clínico-patológicos preditivos de sobrevida após a hepatectomia têm sido estudados: estadiamento locorregional (pT, pN), doença extra-hepática, intervalo entre o diagnóstico da lesão primária e metastática, número e tamanho das lesões, distribuição das lesões (bilobar x unilobar), margens cirúrgicas, diferenciação celular, nível do CEA no pré-operatório da RH e por fim, acometimento linfonodal no hilo hepático. Embora com resultados variáveis, a maior parte dos estudos tem demonstrado que a presença de linfonodos positivos no sítio primário (pN), sincronidade, quatro ou mais lesões hepáticas e metástases linfonodais hilares constituem os principais fatores prognósticos, com impacto negativo na sobrevida (Registry of Hepatic Metastases, 1988; Scheele et al., 1991; Fong et al., 1999; Sasaki et al., 2005).

A prevalência de envolvimento linfonodal macroscópico no ligamento hepatoduodenal varia entre 1 e 10% nas maiores séries de ressecção de metástases hepáticas (Registry of Hepatic Metastases, 1988; Scheele et al., 1991; Rodger e McCall, 2000; Sasaki et al., 2005), conferindo a este grupo baixa sobrevida de 5 anos. Rodger e McCall (2000) demonstraram que o envolvimento linfonodal hilar é um fator prognóstico adverso tão importante quanto a ressecção com margens comprometidas ou a presença de doença extra-hepática não controlada. Baseado nestes dados, a maioria dos autores considera o envolvimento linfonodal hilar macroscópico uma contraindicação para a hepatectomia (Scheele et al., 1995; Gibbs et al., 1998; Minagawa et al., 2002).

Acredita-se que o acometimento dos linfonodos de drenagem do fígado, em portadores de metástases colorretais, constitua na realidade uma metástase terciária ou “metástase da metástase”, conceito discutido por August et al. (1985) e posteriormente fortalecido através dos estudos de Hughes et al. (1989).

Poucos estudos avaliaram o padrão de envolvimento microscópico dos linfonodos hilares durante a hepatectomia em pacientes que não apresentavam evidências imagiológicas no pré-operatório e alterações macroscópicas no intraoperatório. Alguns grupos realizaram esta avaliação com dissecação linfonodal hilar de forma sistemática (Elias et al., 1996; Beckurts et al., 1997; Jaeck et al., 2002; Laurent et al., 2004). O papel da realização rotineira de dissecação linfonodal hilar ainda não está claro, embora os estudos acima tenham demonstrado prevalência em torno de

10,9 a 28% de acometimento microscópico no hilo e/ou tronco celíaco, conferindo diminuição da sobrevida global quando comparado ao grupo de pacientes sem tal acometimento.

Atualmente novos estudos, tanto em câncer colorretal como em outras neoplasias malignas, têm utilizado métodos adicionais de avaliação linfonodal, a exemplo de protocolos de pesquisa de micrometástases com imunoistoquímica, objetivando ampliar a detecção de envolvimento ganglionar (Dell'Aquila Jr., 2001; Noura et al., 2002, Perez et al., 2004). Além disso, tais protocolos têm sido utilizados de forma rotineira na pesquisa de envolvimento metastático em linfonodos sentinelas de câncer de mama e melanoma (Veronesi et al., 1997; Giuliano et al., 1997; Morton e Ollila, 1999).

A prevalência e a significância do envolvimento linfonodal suscitam questões sobre o real estágio e evolução de pacientes submetidos à hepatectomia sem análise rotineira dos linfonodos hilares, tendo em vista que uma parcela não desprezível apresenta acometimento ganglionar imperceptível ao estadiamento através de exames de imagem e palpação intraoperatória. Baseado nestes aspectos, conjuntamente ao conhecimento da ampliação da detecção de metástases quando utilizados protocolos específicos de estudo linfonodal, foi proposta a realização de estudo através de linfadenectomia sistemática associada à pesquisa de micrometástases em pacientes submetidos à RH por metástases colorretais.

2. OBJETIVOS

- 1 -** Analisar a frequência e as características do acometimento linfonodal microscópico, incluindo micrometástases, no hilo hepático, em pacientes submetidos à hepatectomia por metástases de carcinoma colorretal.

- 2 -** Correlacionar dados clínico-patológicos com o padrão de acometimento linfonodal, a fim de definir se há fatores que determinam o aumento de sua frequência de forma a prever tal acometimento.

3. REVISÃO DE LITERATURA

O conceito de “metástase da metástase” não foi originado recentemente. Vines, em 1949, utilizou esta definição. Posteriormente, Hoover e Ketchan (1975) publicaram um trabalho cujo título foi “Metastases of metastases”, demonstrando tal via de propagação metastática em modelo experimental. Outros estudos em animais feitos por Ketchan e Sugarbaker (1977) descreveram este modelo de disseminação e análises estatísticas de dados de autópsia também discutiram esta via (Viadana e Au, 1975).

Mais recentemente, este conceito começou a ser utilizado no câncer colorretal metastático. August et al. (1985) publicaram um artigo que relatava a presença de disseminação linfonodal hilar, provavelmente a partir de metástases hepáticas. Numa casuística de 50 candidatos à RH com intenção curativa, 14% apresentavam durante o intraoperatório suspeita de metástase linfonodal no hilo hepático e/ou tronco celíaco, confirmada por exame de congelação. Tais pacientes não apresentavam lesões metastáticas extra-hepáticas ou acometimento linfonodal em outras cadeias ganglionares. Os autores consideraram que o envolvimento linfonodal teria ocorrido a partir das metástases hepáticas, utilizando desta forma a definição de “metástase da metástase”. Os pacientes com linfonodos hilares comprometidos não foram submetidos à hepatectomia por serem considerados fora dos limites de terapia curativa. Este via de propagação foi novamente fortalecida por Hughes et al. (1989) que demonstraram

acometimento linfonodal hilar em 25 pacientes submetidos à hepatectomia por metástases colorretais, verificando baixa sobrevida atuarial neste grupo - 4% em 5 anos, a despeito de conduta cirúrgica agressiva.

Dworkin et al. (1995) também utilizaram este conceito e correlacionaram a presença de envolvimento hilar com o estágio da doença primária. Concluíram que os pacientes portadores de lesões Dukes C apresentavam maior prevalência de acometimento linfonodal ao longo da artéria hepática – 36,2%.

Diversos autores publicaram dados semelhantes, contudo a maioria analisou sua casuística de forma retrospectiva e sem padronização dos métodos de coleta dos linfonodos hilares, bem como dos métodos de estudo histopatológico dos mesmos (Hughes et al., 1989; Cady et al., 1992; Savage e Malt, 1992; Nakamura et al., 1992; Pedersen et al., 1994; Yasui et al., 1995).

O estudo de Nakamura et al. (1992) tem sido citado como uma importante justificativa para o tratamento cirúrgico agressivo em portadores de MHCCR associadas a acometimento linfonodal, uma vez que os pacientes com linfonodos positivos apresentaram sobrevida de 40% em 5 anos. Neste estudo, foi realizada dissecação linfonodal em 22 de 31 pacientes submetidos à ressecção e a prevalência de acometimento ganglionar nos pacientes dissecados foi de 27%. Dois destes pacientes foram submetidos à re-hepatectomia por recorrência da lesão hepática e permaneceram vivos, até a data da publicação, por 49 e 66 meses, respectivamente, após a primeira hepatectomia. As principais críticas a este estudo são a pequena

casuística e o fato de não ter sido relatado o motivo da exclusão de nove pacientes da dissecação. Além disso, outros trabalhos demonstram dados divergentes em relação ao artigo de Nakamura quanto à sobrevida (Kokudo et al., 1999; Jaeck et al., 2002; Laurent et al., 2004).

Alguns grupos realizaram avaliação linfonodal com dissecação hilar sistemática (Elias et al., 1996; Beckurts et al., 1997; kokudo et al., 1999; Jaeck et al., 2002; Laurent et al., 2004; Ishibashi et al., 2006). Entretanto, poucos estudos avaliaram especificamente o envolvimento microscópico dos linfonodos durante a hepatectomia em pacientes que não apresentavam evidências de acometimento ganglionar nos exames de imagem e alterações macroscópicas no intraoperatório. Dois estudos realizaram avaliação histológica linfonodal através de cortes finos de três milímetros (Elias et al., 1996; Laurent et al., 2004) e os demais autores que fizeram avaliação sistemática não relataram de forma clara a técnica de análise histológica utilizada.

Elias et al. (1996) avaliaram, através de estudo multicêntrico francês, o padrão de envolvimento ganglionar microscópico, realizando linfadenectomia sistemática conjuntamente à hepatectomia por metástases colorretais. Oito pacientes foram excluídos da linfadenectomia por possuírem doença linfonodal macroscópica confirmada por exame de congelação e 100 pacientes foram considerados para a dissecação. Um número médio de 8,7 linfonodos foi dissecado por paciente e estes foram examinados com hematoxilina e eosina (H&E) a partir de cortes finos de 3 mm. A frequência de acometimento microscópico foi de 14% e houve correlação entre tal

envolvimento e o nível de CEA ($p<0.02$), o número de metástases ($p<0.0002$) e o grau de extensão do envolvimento hepático ($p<0.03$). Considerando-se os casos com acometimento ganglionar macroscópico, a frequência global de metástases hilares foi de 19%. Não houve complicações específicas relacionadas à linfadenectomia.

Beckurts et al. (1997) realizaram dissecação linfonodal hilar em 126 pacientes com metástases colorretais. Foram dissecados em média 2,8 linfonodos por caso e 35 (28%) dos 126 pacientes apresentavam envolvimento linfonodal. A análise multivariada demonstrou que o envolvimento linfonodal do ligamento hepatoduodenal e a sincronidade das lesões foram fatores prognósticos independentes nos resultados de sobrevida. As taxas de sobrevida de 3 e 5 anos foram de 3 e 0%, respectivamente, no subgrupo com linfonodos positivos, comparada a 48 e 22% no subgrupo sem acometimento linfonodal. Apesar destes resultados, as curvas de sobrevida nos primeiros 15 meses foram muito semelhantes, e a sobrevida no subgrupo com acometimento linfonodal foi significativamente melhor quando comparada ao grupo que apresentava doença hepática residual - margem comprometida - após a cirurgia (17 meses versus 8 meses).

Em 1999, Kokudo et al. estudaram de forma retrospectiva o padrão de envolvimento linfonodal hilar em 75 pacientes submetidos à hepatectomia por metástases colorretais. Os linfonodos foram coletados por método de amostragem e a análise dos mesmos foi realizada por estudo histopatológico convencional com H&E. A frequência de acometimento linfonodal

metastático foi de 13,5%, com número médio de 2,4 linfonodos por paciente. Houve uma tendência de acometimento preferencial da cadeia 12B (linfonodos ao longo da via biliar extra-hepática) em portadores de metástases no lobo direito e da cadeia 8A (linfonodos ao longo da face anterior da artéria hepática comum) em pacientes com metástases à esquerda. A sobrevida foi significativamente menor no subgrupo com linfonodos positivos quando comparada ao grupo negativo. O grupo com linfonodos negativos não apresentou recidiva hilar, sugerindo que o método de amostragem, neste estudo, foi suficiente para diagnosticar todos os pacientes com linfonodos positivos.

Jaeck et al. (2002) publicaram dados da análise de 160 pacientes submetidos à RH e linfadenectomia hilar sistemática em portadores de metástases colorretais. Os grupos linfonodais dissecados foram designados como *área um* ou proximal, compreendendo o ligamento hepatoduodenal, e *área dois* ou distal, compreendendo os linfonodos da artéria hepática comum e tronco celíaco. Não houve morbidade ou mortalidade associada à linfadenectomia. Dezesete pacientes possuíam linfonodos positivos (10,9%), com média de 7,4 linfonodos dissecados. Alguns fatores se correlacionaram com a presença de acometimento linfonodal: quatro ou mais metástases hepáticas; lesões localizadas nos segmentos IV ou V; implante peritoneal ressecável e subtipo histológico pouco diferenciado. O envolvimento linfonodal foi o indicador prognóstico mais significativo quando comparado a outros fatores, e a sobrevida atuarial de 3 anos foi de 19% neste grupo versus 62% no grupo com linfonodos negativos. Os pacientes com

linfonodos positivos apenas na *área um* apresentaram sobrevida atuarial de 3 anos significativamente maior que o subgrupo com acometimento da *área dois* (38% versus 0%). Desta forma, os autores concluíram que, apesar de a sobrevida ser significativamente menor em pacientes com linfonodos comprometidos, este fator não constitui uma contraindicação para a hepatectomia quando o envolvimento linfonodal se limita à *área um*. Mais recentemente, um estudo demonstrou dados semelhantes de sobrevida quando há metástases linfonodais restritas ao pedículo hepático, sem envolvimento ao longo da artéria hepática comum e tronco celíaco, enfatizando-se que nestes casos não há contra indicação para a ressecção (Sakagushi et al., 2006).

De forma retrospectiva, Laurent et al. (2004) evidenciaram acometimento linfonodal microscópico em 23 (15%) de 156 pacientes submetidos à ressecção e linfadenectomia no período de 1985 a 2000. Os pacientes com doença ganglionar macroscópica foram excluídos. Em média, 3,3 linfonodos foram dissecados por paciente e a análise dos linfonodos foi realizada através de cortes de 3 mm corados com H&E. Não foram verificados fatores preditivos de acometimento linfonodal e a análise multivariada demonstrou que o CEA pré-operatório, o número de metástases e a presença de acometimento linfonodal influenciaram a sobrevida de forma significativa. As sobrevidas de 3 e 5 anos nos portadores de linfonodos positivos foram 27 e 5%, respectivamente, comparadas a 56 e 43% nos pacientes sem envolvimento linfonodal. Dois pacientes apresentaram complicação específica da linfadenectomia (drenagem

exacerbada de linfa através do dreno), contudo, sem repercussão clínica importante, sendo tratados de forma conservadora.

Em inúmeras patologias malignas, a detecção de metástases linfonodais é de suma importância para o estadiamento preciso e a determinação da conduta terapêutica adequada. Usualmente, a detecção de metástases linfonodais é realizada através de coloração com H&E em um único nível de secção por linfonodo. No entanto, esta técnica pode subestimar de forma significativa as taxas de envolvimento ganglionar (Pelkey et al., 1996). Por esta razão, diferentes estratégias têm sido utilizadas com o objetivo de ampliar a detecção de metástases linfonodais. A realização de múltiplos cortes por linfonodo seguido de coloração com H&E e a utilização de reações imunoistoquímicas ou de biologia molecular, têm contribuído para o aumento da sensibilidade na detecção de micrometástases em diferentes patologias malignas, tais como o estudo rotineiro de linfonodo sentinela no câncer de mama e melanoma e em pesquisas de reestadiamento no câncer gástrico e colorretal (Maehara et al., 1995; Veronesi et al., 1997; Giuliano et al., 1997; Morton e Ollila, 1999; Dell'Aquila Jr., 2001; Noura et al., 2002; Perez et al., 2004; Colin, 2007).

Zhi-Wei Zhou et al. (2005) avaliaram a prevalência de micrometástases linfonodais em 114 pacientes submetidos à colectomia por carcinoma colorretal, sem acometimento linfonodal no exame anatomopatológico realizado previamente (Dukes A e B). Foi utilizada reação imunoistoquímica com anticorpos monoclonais contra pancitoqueratina AE1/ AE3, sendo demonstrado que 29% dos pacientes

apresentavam acometimento linfonodal por micrometástases, sem correlação com o estágio inicial ou outras características clínicas. Os autores concluíram que o estudo imunoistoquímico aumenta de forma significativa a sensibilidade para a detecção de micrometástases.

Estudo semelhante foi realizado no Departamento de Gastroenterologia da FMUSP. Dell'Aquila Jr. (2001) analisaram a presença de micrometástases linfonodais em 28 pacientes portadores de adenocarcinoma gástrico, submetidos à gastrectomia com linfadenectomia D2 ou D3. Os linfonodos foram reavaliados através de múltiplas apresentações associada à análise imunoistoquímica com anticorpo antipancitoqueratina AE1/AE3. Foi demonstrado que a análise imunoistoquímica modificou o estadiamento inicial em 35,7% dos pacientes, segundo a classificação da UICC 1997. Estudo de seguimento, complementar a este, demonstrou que a presença de micrometástases linfonodais correlacionou-se com pior prognóstico (Dell'Aquila Jr., 2004).

Mais recentemente, um estudo realizou pesquisa de micrometástases hilares, utilizando-se múltiplos cortes por linfonodo associados à imunoistoquímica em portadores de metástases colorretais submetidos à hepatectomia. A avaliação linfonodal foi realizada através de cortes seriados a cada 4 µm seguidos de coloração com anticorpo antipancitoqueratina AE1/AE3. Embora tenha sido dissecado em média menos linfonodos do que nos estudos anteriormente relatados, foi diagnosticada frequência significativamente superior (38%) de acometimento linfonodal, incluindo micrometástases (Bennett et al., 2008).

Baseado em estudos acima mencionados, observou-se que a dissecação hilar sistemática permite a ampliação do diagnóstico do acometimento linfonodal, e que métodos de avaliação ganglionar com inclusão de cortes seriados associados à imunoistoquímica, torna mais precisa a caracterização da condição linfonodal, metodologia esta adotada para o presente estudo.

4. MÉTODOS

Foram considerados para o estudo portadores de metástases hepáticas de câncer colorretal candidatos à hepatectomia, sendo incluídos pacientes de duas instituições: Serviço de Cirurgia de Fígado e Hipertensão Portal da Disciplina de Cirurgia do Aparelho Digestivo da FMUSP e Departamento de Cirurgia Abdominal do Hospital A. C. Camargo. Este estudo compreendeu a realização de linfadenectomia hilar sistemática durante a RH, seguida de análise anatomopatológica criteriosa dos linfonodos. Os pacientes que concordaram em participar do estudo assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido após exposição detalhada da pesquisa como o objetivo e a probabilidade de complicações em decorrência do método adotado (anexo).

4.1 Avaliação Clínica Pré-operatória e Estadiamento

Foi realizada avaliação laboratorial pré-operatória rotineira, incluindo dosagem de enzimas hepatocelulares, enzimas canaliculares, albumina e provas de coagulação. Todos os pacientes foram submetidos a eletrocardiograma (ECG), radiografia de tórax e avaliação cardiológica, com realização de ecocardiograma transtorácico e prova de esforço cardiorrespiratório quando necessários.

O estadiamento foi feito de forma sistemática através da dosagem de antígeno carcinoembrionário (CEA) e de exames complementares como tomografia computadorizada (TC) de abdome, pelve e tórax, colonoscopia (avaliação do sítio primário) e tomografia por emissão de pósitrons (PET SCAN). Em pacientes com alergia ao contraste iodado, a tomografia foi substituída pela ressonância nuclear magnética (RNM). A TC de crânio e a cintilografia óssea foram realizadas somente em pacientes com suspeita de acometimento destes sistemas, respectivamente.

Em pacientes com possibilidade de apresentar insuficiência hepática pós-operatória em decorrência da necessidade de ressecções volumosas (maior que 60 % do parênquima), a TC com volumetria hepática foi realizada com o objetivo de avaliar o volume do parênquima remanescente e traçar de forma segura a estratégia cirúrgica. Naqueles pacientes cujo plano de ressecção determinasse menos de 30% de parênquima remanescente, foi indicado o bloqueio portal seletivo com a finalidade de minimizar o risco de disfunção hepática pós-operatória. As modalidades de bloqueio portal seletivo utilizadas foram: ligadura cirúrgica e embolização através de radiologia intervencionista.

Todos os pacientes foram submetidos estadiamento cirúrgico rigoroso, incluindo inspeção e palpação da cavidade abdominal, ultrassonografia intraoperatória do fígado e palpação do hilo hepático à procura de linfonodos macroscopicamente suspeitos. Em tais linfonodos, foi realizado exame anatomopatológico de congelação para confirmação diagnóstica.

4.2 Critérios de Inclusão e Exclusão

Os pacientes incluídos na pesquisa necessitavam apresentar condições clínicas favoráveis e função hepática satisfatória, com doença primária controlada e doença extra-hepática ausente ou passível de controle cirúrgico.

Os critérios de exclusão foram:

- ✓ Irressecabilidade detectada no pré ou intraoperatório;
- ✓ Acometimento linfonodal hilar macroscópico detectado no ato operatório através de palpação e confirmado por exame de congelação;
- ✓ Condições clínicas que exigiam menor tempo operatório;
- ✓ Condições intraoperatórias que determinavam aumento do risco do procedimento (ex: sangramento significativo durante a ressecção hepática, tempo operatório demasiadamente longo);
- ✓ Pacientes com menos de três linfonodos no produto da linfadenectomia, tendo em vista a baixa representatividade da amostra.

A partir destes critérios, no período de março de 2006 a dezembro de 2007, 38 pacientes foram considerados elegíveis para a realização da linfadenectomia hilar no momento da hepatectomia. Durante o intraoperatório três pacientes apresentavam doença linfonodal hilar macroscópica à inspeção e palpação, confirmada por exame de congelação, sendo então excluídos. Em um destes pacientes com acometimento macroscópico havia ainda implantes peritoneais na goteira parietocólica direita e a lesão hepática era irressecável. Em dois pacientes a

linfadenectomia não foi realizada; um caso por dificuldade técnica de dissecação hilar devido à cirurgia prévia e outro em decorrência de sangramento intraoperatório significativo relacionado à RH, levando a instabilidade hemodinâmica. Em cinco pacientes, embora tenha sido realizado o procedimento, não se atingiu o número mínimo de três linfonodos por paciente, excluindo-se tais casos por baixa representatividade da amostra linfonodal. Cumpre salientar que em quatro dos cinco pacientes com menos de três linfonodos dissecados havia cirurgia hilar prévia, dificultando o procedimento, e que um deles apresentou doença linfonodal ao exame microscópico convencional.

Portanto, do total de 38 pacientes elegíveis, 28 foram submetidos à linfadenectomia sistemática do hilo hepático de forma segura com número de linfonodos maior ou igual a três.

4.3 Características Clínico-patológicas Pré-operatórias

A idade média dos pacientes foi de 56,1 anos, variando entre 24 e 79 anos, com mediana de 56 anos. Quinze (54%) pacientes eram do sexo feminino e 13 (46%) eram do masculino. Na tabela 01 são listados os dados sobre as demais características pré-operatórias como comorbidades, exames laboratoriais, níveis de CEA, número e tamanho das lesões, tempo entre o diagnóstico da doença primária e metastática, terapia neoadjuvante, bilateralidade e grau de diferenciação celular. São também relatadas informações sobre a localização do sítio primário e o estágio dos linfonodos

colorretais (pN). Neste estudo, foi considerada doença sincrônica quando o tempo entre o diagnóstico da doença primária e metastática foi menor do que um ano.

Tabela 01 - Características clínico-patológicas pré-operatórias

Variáveis		N	%
Comorbidades:	Ausência de comorbidade	14	50
	Presença de comorbidades	14	50
Exames laboratoriais: (fosfatase alcalina / gama GT)	Normais	25	89
	Alterados	3	11
Localização do sítio primário:	Cólon D / transverso	4	14
	Reto	7	26
	Sigmóide	14	50
	Cólon E	3	10
Linfonodos do sítio primário: (pN)	Positivo	15	54
	Negativo	13	46
CEA pré-operatório da RH:	CEA $\geq$ 10	16	57
	CEA < 10	12	43
Número de lesões:	Uma lesão	13	46
	Duas ou três	11	40
	Mais de 3 lesões	4	14
Grau de diferenciação celular do tumor primário:	Bem diferenciado	5	18
	Mod. Diferenciado	22	78,5
	Pouco diferenciado	1	3,5
Tamanho das lesões:	Lesão > 5 cm	12	44
	Lesão < 5 cm	16	56
Bilateralidade:	Bilobar	8	29
	Unilobar	20	71
Tempo de diagnóstico:	Metacronicidade	10	36
	Sincronicidade	18	64
Terapia antes da RH:	QT neoadjuvante	13	46
	Sem QT neoadjuvante	15	54

CEA – antígeno carcinoembrionário; RH – ressecção hepática; QT – quimioterapia; n – número.

Como demonstrado acima, três (11%) pacientes possuíam exames laboratoriais alterados no momento da RH. Estes pacientes apresentavam elevação de enzimas canaliculares (fosfatase alcalina / gama GT) em decorrência de compressão da via biliar intra-hepática. Ainda com relação aos dados clínico-patológicos, a tabela abaixo demonstra as médias e medianas do CEA, tamanho e número de lesões.

Tabela 02 - Características clínico-patológicas pré-operatórias

Variáveis	Média	Mediana	Mín. – Máx.	DP
CEA	185,89	13,90	(1,9 – 4448)	836
Número de lesões	2,07	2	(1 – 5)	1,30
Diâmetro das lesões	5,9	4,5	(1 – 22)	4,61

CEA – antígeno carcinoembrionário; Mín. – mínimo; Máx. – máximo; DP – desvio padrão.

Cumpramos ressaltar que dois pacientes (7,1%) possuíam lesões pulmonares secundárias factíveis de tratamento cirúrgico, cuja proposta foi o encaminhamento para a equipe de Cirurgia Torácica após completa recuperação da ressecção hepática. Além disso, outros dois pacientes se submeteram à ressecção pulmonar por metástases colorretais anteriormente à hepatectomia.

4.4 Linfadenectomia Hilar Hepática

Os pacientes incluídos no estudo foram submetidos à linfadenectomia do hilo hepático no mesmo ato operatório da ressecção hepática. Qualquer fator que determinasse risco para o paciente durante o intraoperatório era considerado e o procedimento era abortado.

A linfadenectomia hilar compreendeu as cadeias 8A – linfonodos localizados na face anterior da artéria hepática comum, 12A – linfonodos ao longo da artéria hepática própria, 12B – linfonodos na topografia da via biliar extra-hepática, 12P – linfonodos ao longo da veia porta e 13 – linfonodos em topografia retropancreatoduodenal, conforme a classificação japonesa do câncer gástrico (Nishi et al., 1995), demonstradas pelas figuras 1A e 1B.

A colecistectomia foi feita de forma rotineira, visando a dissecação do pedículo hepático, bem como a realização da linfadenectomia. A drenagem da cavidade abdominal após o término da cirurgia foi realizada com o objetivo de monitorar sangramento pós-operatório e a possível ocorrência de fístula biliar da área cruenta.

Figura 01A. Esquema do hilo hepático, demonstrando as cadeias 8A – face anterior da artéria hepática comum, 12A – artéria hepática própria, 12B – via biliar extra-hepática e 12P – tronco portal

Figura 01B. Esquema do duodeno e cabeça pancreática rebatidos após manobra de Kocher, evidenciando linfonodos pertencentes à cadeia 13

4.5 Estudo Histopatológico dos Linfonodos

A avaliação microscópica do produto da linfadenectomia foi realizada através de vários cortes por linfonodo a intervalos de 100 µm. Aleatoriamente, uma das lâminas foi corada através de reação imunoistoquímica com anticorpos contra pancitoqueratina AE1/AE3. As demais lâminas de cada linfonodo foram coradas com hematoxilina e eosina (H&E). Este método foi baseado em protocolos de avaliação de linfonodo sentinela no câncer de mama (Giuliano et al., 1997) e visa aumentar a sensibilidade de detecção de micrometástases.

A substância designada como AE1/AE3 é um coquetel de anticorpos monoclonais – imunoglobulinas purificadas de ascite de camundongos – pan-específicas para citoqueratinas humanas na proporção de AE1/AE3 igual à 4:1 (Dako Corporation – USA).

A citoqueratina é expressa em todas as células de origem epitelial e a maioria das neoplasias desta origem também a expressa. Desta forma, a utilização de anticorpos antipancitoqueratina marcará através da reação imunoistoquímica a presença de células epiteliais, como as células do câncer colorretal, no interior do linfonodo.

4.6 Fatores Clínico-patológicos e Presença de Micrometástases

Foi estudada a correlação entre os dados clínico-patológicos e a presença de metástases linfonodais microscópicas, incluindo micrometástases.

Segue abaixo a lista dos dados correlacionados:

- ✓ Acometimento linfonodal da doença primária;
- ✓ Grau de diferenciação celular;
- ✓ Tamanho da maior lesão hepática;
- ✓ Número de lesões;
- ✓ Localização das lesões;
- ✓ Bilateralidade;
- ✓ CEA no pré-operatório da hepatectomia;
- ✓ Metacronicidade versus sincronicidade;
- ✓ Quimioterapia pré-operatória.

4.7 Análise Estatística

Para variáveis qualitativas nominais como sexo, presença ou não de comorbidades, doença sincrônica ou metacrônica, frequência de metástases linfonodais e CEA $\geq$ ou < 10 , foram utilizados cálculos de frequências absolutas e relativas (percentagem da amostra). Para variáveis quantitativas, em escala métrica, como idade, número e tamanho dos nódulos e número

de linfonodos dissecados por paciente, foram calculados as médias, medianas e os desvios-padrão.

Foram também estudadas as frequências de morbidade, mortalidade e hemotransfusão, bem como as frequências de cada tipo de procedimento cirúrgico realizado. Além disso, foram analisados as médias, medianas e os desvios-padrão dos tempos de cirurgia e de linfadenectomia e dos tempos de internação e drenagem abdominal.

Para a correlação entre os fatores clínico-patológicos e a presença de envolvimento linfonodal hilar microscópico foi utilizado o teste exato de Fisher. O nível de significância adotado foi de 5%.

5. RESULTADOS

5.1 Procedimentos Cirúrgicos

Subdividimos as RH em hepatectomias menores, quando a ressecção não engloba mais do que dois segmentos, e em hepatectomias maiores, quando a ressecção alcança três ou mais segmentos hepáticos. Baseados nestes critérios, 19 de 28 pacientes (68%) foram submetidos à hepatectomias maiores, enquanto que em nove (32%) foram realizadas hepatectomias menores. Na tabela abaixo são descritos os procedimentos realizados.

Tabela 03 - Procedimentos cirúrgicos realizados

Procedimento	N	%
Hepatectomia D	8	28,5
Hepatectomia D + nodulectomias seg. II e III	1	3,5
Hepatectomia D + segmentectomia IV	1	3,5
Hepatectomia D + adrenalectomia D	1	3,5
Hepatectomia direita ampliada	4	14,2
Hepatectomia central	1	3,5
Hepatectomia E	2	7,0
Hepatectomia esquerda ampliada	1	3,5
Segmentectomia VII	5	17,8
Segmentectomia VII + nodulectomia IV	1	3,5
Segmentectomia VII + nodulectomia IV + RF segmento I	1	3,5
Segmentectomia III + nodulectomia VIII	1	3,5
Segmentectomia V	1	3,5
Total	28	100

RF – radiofrequência; n – número.

É importante salientar que as RH maiores à direita, incluindo a hepatectomia direita com procedimentos conjuntos e a trisegmentectomia direita, compreenderam 53,8% de todas as ressecções. Outro dado importante, não relatado na tabela 03, é que em dois pacientes submetidos à hepatectomia maior foi realizada ligadura portal seletiva associada à ressecção contralateral, cerca de seis semanas antes do procedimento principal (hepatectomia em dois tempos). As figuras 02 a 04 demonstram um exemplo de hepatectomia direita.

Figura 02. Fígado remanescente após hepatectomia direita. Note o reparo no ligamento redondo, delimitando o segmento lateral esquerdo do segmento IV. A seta indica a face cruenta após a RH

Figura 03. Área cruenta do lobo direito ressecado. Observe a veia hepática direita acima e o pedículo direito inferiormente

Figura 04. Face diafragmática do lobo direito ressecado, parcialmente seccionado, demonstrando as lesões hepáticas

5.2 Número e Distribuição de Linfonodos Dissecados

A média e mediana de linfonodos dissecados foram 6,18 e 5,5, respectivamente, com variação de três a 12 por paciente. O total de 173 linfonodos foi avaliado nos 28 pacientes. Dentre as cadeias estudadas, a 12P apresentou o maior número de linfonodos dissecados, com média de 2,21 por caso, variando de zero a oito linfonodos, seguida pelas cadeias 13 (média: 1,52) e 8A (média: 1,42). As médias das cadeias 12A e 12B foram bastante semelhantes. A tabela 04 lista com detalhes a distribuição dos linfonodos dissecados de acordo com as cadeias avaliadas e a figura 05 demonstra um exemplo de linfadenectomia num paciente incluso neste estudo.

Tabela 04 - Número e distribuição dos linfonodos dissecados

Variáveis		Média	Mediana	Mín. – Máx.	DP
Total LN dissecados:		6,18	5,5	(3 - 12)	2,17
Cadeias:	8A	1,42	1	(0 - 4)	0,92
	12A	0,64	1	(0 - 2)	0,69
	12B	0,61	1	(0 - 1)	0,50
	12P	2,21	2	(0 - 8)	1,66
	13	1,52	1	(0 - 7)	1,91

LN – linfonodos; Mín. – mínimo; Máx. – máximo; DP – desvio-padrão.

Figura 05. Demonstração do hilo hepático após linfadenectomia em paciente submetido à RH por metástases colorretais. Observar: 1 – artéria hepática comum; 2 – artéria hepática própria e bifurcação; 3 – via biliar extra-hepática; 4 – veia porta entre a VB e a artéria hepática própria; 5 – veia gástrica esquerda; 6 – artéria gastroduodenal; 7 – colo e corpo pancreáticos e 8 – primeira porção do duodeno

5.3 Frequência de Metástases Linfonodais Microscópicas

Dos 28 pacientes sem sinais de acometimento ganglionar no intraoperatório, submetidos à linfadenectomia com confirmação de três ou mais linfonodos dissecados, demonstrou-se, através do exame convencional com H&E, envolvimento linfonodal microscópico em dois deles (7,2%). Quando aplicado o protocolo com cortes seriados e imunoistoquímica nos linfonodos negativos ao método convencional, foi diagnosticado acometimento por micrometástases em três casos adicionais (10,8%), perfazendo uma frequência global de 18%. Na tabela 05, são demonstrados o número de linfonodos dissecados e as cadeias envolvidas nos pacientes com linfonodos positivos. Cumpre ainda salientar que nos três indivíduos com micrometástases, foram encontradas apenas células isoladas ou pequenos aglomerados de células, como se verifica nas figuras 06 e 07. Foram avaliadas 1022 lâminas, com média de seis cortes seriados por linfonodo.

Tabela 05 – Número de linfonodos e cadeias envolvidas nos pacientes com acometimento linfonodal

Status LN	Pacientes	N LN dissecados / acometidos	Cadeias acometidas
LN positivos H&E:	Caso 1	5 / 2	12P
	Caso 2	8 / 1	12P
LN positivos IIQ:	Caso 3	5 / 2	12B, 13
	Caso 4	6 / 1	12P
	Caso 5	10 / 1	13

LN – linfonodos; H&E – hematoxilina e eosina; IIQ – imunoistoquímica; N – número.

Figura 06. Fotografia de lâmina de tecido linfonodal corado com imunoistoquímica. Observe três células neoplásicas agrupadas, de tom alaranjado, após reação com anticorpos contra pancitoqueratinas AE1/AE3. Magnificação – 200x

Figura 07. Fotografia de lâmina de tecido linfonodal corado com imunoistoquímica. Observe duas células neoplásicas isoladas, de tom escurecido, após reação com anticorpos contra pancitoqueratinas AE1/AE3, nos cantos superior direito e inferior esquerdo, respectivamente. Magnificação – 200x

Alguns fatores prognósticos conhecidos, como o status dos linfonodos primários, o CEA pré-operatório, o número e tamanho das lesões, o tempo entre o diagnóstico da doença primária e metastática e o grau de diferenciação celular, bem como tratamentos pré-operatórios, foram correlacionados com a presença de metástases linfonodais microscópicas. Não houve correlação estatisticamente significativa entre estes fatores e a presença ou ausência de envolvimento linfonodal microscópico, como demonstrada na tabela 06.

Tabela 06 - Análise univariada. Correlação entre fatores clínico-patológicos e a presença de linfonodos hilares positivos

Variáveis		N	LN positivo	LN negativo	P
LN do sítio primário:	Positivo	15	2	13	0,639
	Negativo	13	3	10	
CEA antes da RH:	CEA $\geq$ 10	16	2	14	0,45
	CEA < 10	12	3	9	
Número de lesões:	< 4 lesões	24	4	20	1,0
	$\geq$ 4 lesões	4	1	3	
	1 lesão	13	1	12	0,33
	$\geq$ 2 lesões	15	4	11	
Diferenciação celular do tumor primário:	Bem diferenciado	5	0	5	0,639
	Mod./pouco diferenciado	23	5	18	
Tamanho das lesões:	Lesão $\geq$ 5 cm	12	1	11	0,355
	Lesão < 5 cm	16	4	12	
Tempo de diagnóstico:	Metacronicidade	10	3	7	0,315
	Sincronicidade	18	2	16	
Terapia antes da RH:	QT pré-op.	13	3	10	0,639
	Sem QT pré-op.	15	2	13	

LN – linfonodos; CEA – antígeno carcinoembrionário; RH – ressecção hepática; QT – quimioterapia; n – número; p – significância estatística.

5.4 Hemotransfusão

Nove de 28 pacientes (32%) receberam hemotransfusão durante a cirurgia, sendo que em todos os casos a hemotransfusão se iniciou em decorrência de sangramento no momento da secção do parênquima, em pacientes submetidos à hepatectomias maiores (mais de três segmentos). Não houve sangramentos relacionados à linfadenectomia. Nos pacientes que receberam transfusão, o número de concentrados de hemácias variou de uma a cinco unidades, com média de 1,8 unidade neste subgrupo.

5.5 Tempo Cirúrgico

O tempo médio de realização da dissecação linfonodal foi de 48,9 minutos. A linfadenectomia sistemática alongou o tempo operatório global em 16,39%, quando consideradas as medianas de tempo e 14,5%, quando consideradas as médias de tempo de cada cirurgia. Na tabela 07 são expostos os valores com maior detalhe.

Tabela 07 - Tempo cirúrgico

Variáveis	Média	Mediana	Mín. - Máx.	DP
Tempo cirúrgico total	337,32	305	(210 – 720)	107,52
Tempo linfadenectomia	48,93	50	(25 – 90)	4,68

Mín. – mínimo; Máx. – máximo; DP – desvio padrão.

Vale ressaltar que a mediana do tempo cirúrgico total foi menor do que a média em decorrência de um procedimento isolado que apresentou duração discrepante (720 minutos) em relação aos procedimentos de outros pacientes, superestimando desta forma o valor da média. Com relação ao tempo da linfadenectomia, não houve grande variação entre os pacientes e os valores de média e mediana foram semelhantes.

5.6 Morbidade e Mortalidade

Oito de 28 pacientes (28,5%) apresentaram complicações inerentes ao procedimento cirúrgico ao longo da evolução pós-operatória, no entanto, não houve morbidade relacionada à linfadenectomia hilar hepática e todas as complicações foram conduzidas de forma conservadora. A tabela 08 lista as complicações pós-operatórias.

Os pacientes que apresentaram fístula biliar da área cruenta evoluíram satisfatoriamente, sem a necessidade de procedimentos adicionais, já que a drenagem locada no intraoperatório foi suficiente para o auxílio na resolução da fístula.

Um paciente submetido à trisegmentectomia direita, após realização de QT neoadjuvante com Folfox, evoluiu com insuficiência hepática grave associada à sepse e síndrome de disfunção de múltiplos órgãos (SDMO), culminando em óbito no 71º dia pós-operatório. Neste paciente, portador de volumosa lesão à direita, a TC com volumetria hepática pré-operatória

demonstrou que tal procedimento manteria mais do que 30% de parênquima funcional. Este foi o único óbito da série, perfazendo desta forma uma mortalidade de 3,5%.

Tabela 08 - Complicações pós-operatórias

Complicações	N	%
Fístula biliar da área cruenta	02	7,14
Infecção de ferida operatória	01	3,57
Pneumotórax	01	3,57
Febre de origem indeterminada	01	3,57
Insuficiência hepática*	01	3,57
Insuficiência renal	01	3,57
FA aguda + TEP	01	3,57
Total	08	28,5

n – número. * Óbito por insuficiência hepática.

5.7 Tempos de Internação e de Drenagem

Com relação à internação hospitalar, o tempo mínimo foi de três dias e o máximo de 71 dias, com média de 9,7 e mediana de 6,5 dias. A mediana, neste caso, demonstra ser o valor mais fidedigno, tendo em vista que o número máximo de dias de internação (71 dias) superestimou significativamente a média.

Em três pacientes (11%) não foi realizada drenagem da cavidade abdominal. Nos 25 pacientes drenados, o mínimo de tempo de drenagem foi

de três dias e o máximo foi de 23 dias, com média de oito dias e mediana de seis dias. Como dito acima, os pacientes que apresentaram fístula biliar da área cruenta foram conduzidos de forma conservadora, sem necessidade de novos procedimentos no pós-operatório, e permaneceram com o dreno por 13 e 23 dias, respectivamente.

6. DISCUSSÃO

A mortalidade e morbidade da amostra de 3,5 e 28,5%, respectivamente, foram semelhantes às de grandes séries de hepatectomia (Scheele et al., 1995; Fong et al., 1999). Além disso, os dados concernentes à hemotransfusão e ao tempo médio de internação hospitalar reafirmam a experiência das instituições incluídas neste estudo em procedimentos como a ressecção hepática.

A linfadenectomia sistemática, apesar de ter alongado o tempo operatório em aproximadamente 50 minutos, demonstrou ser uma intervenção segura quando realizada de forma minuciosa, sem morbimortalidade associada ao procedimento. Apesar da morbidade e mortalidade nula relacionada à linfadenectomia, um fator importante deve ser considerado. Sabe-se que a recorrência no fígado remanescente pode alcançar 60% ou mais durante a evolução pós-hepatectomia (Adam et al., 1997b; Fukunaga et al., 2003), e uma parcela considerável destes pacientes serão candidatos a uma nova ressecção hepática. Certamente, a linfadenectomia realizada na cirurgia inicial dificultará a reabordagem do hilo hepático em decorrência de aderências significativas na área dissecada. Entretanto, a dissecação metódica conjuntamente à utilização de técnicas como o acesso glissoniano intra-hepático aos pedículos (Machado et al., 2003; Machado et al., 2004) poderão, de forma isolada ou conjunta, minimizar este contraponto.

A maioria dos autores considera o acometimento linfonodal macroscópico no hilo hepático uma contraindicação para a hepatectomia (Scheele et al., 1995; Gibbs et al., 1998; Minagawa et al., 2002), tendo em vista a sobrevida significativamente inferior em portadores de linfonodos positivos quando comparada a pacientes com linfonodos negativos. Infelizmente, a avaliação baseada apenas em aspectos macroscópicos, confirmados por exame de congelação, não tem sido acurada, pois alguns estudos que realizaram dissecação linfonodal sistemática, visando diagnosticar envolvimento microscópico, demonstraram frequência não desprezível – em torno de 15% - de pacientes com linfonodos microscopicamente positivos (Elias et al., 1996; Laurent et al., 2004). Outros autores, que realizaram dissecação sistemática, não discriminaram se casos com doença linfonodal macroscópica foram excluídos (Beckurts et al., 1997; Kokudo et al., 1999; Jaeck et al., 2002), e a frequência de metástases linfonodais nestes estudos variou entre 10,9 e 28,5%. Com exceção do estudo de Elias et al. (1996) os demais estudos acima citados analisaram o impacto do acometimento linfonodal na sobrevida e demonstraram que a presença de linfonodos positivos, incluindo envolvimento microscópico, cursou com pior prognóstico quando comparados a subgrupos com linfonodos negativos.

Embora os estudos não tenham avaliado o papel da linfadenectomia hilar, comparando-se os resultados de sobrevida entre pacientes com linfonodos positivos submetidos à RH com linfadenectomia e portadores de metástases não candidatos à ressecção, um estudo demonstrou que a sobrevida dos pacientes com doença linfonodal foi superior à sobrevida de

portadores de doença residual (margens cirúrgicas comprometidas) após a hepatectomia (17 meses versus 8 meses; $p < 0.05$). Desta forma, os autores aventaram o possível benefício da ressecção e linfadenectomia hilar no subgrupo de pacientes com acometimento linfonodal (Beckurts et al., 1997). Dois outros autores demonstraram sobrevida considerável (entre 38 e 45% em 3 anos) em portadores de linfonodos comprometidos no pedículo hepático, sem acometimento ao longo da artéria hepática comum ou tronco celíaco, quando comparada ao grupo com envolvimento destas regiões, concluindo-se que a linfadenectomia melhorou a sobrevida no subgrupo de pacientes com envolvimento linfonodal proximal (Jaeck et al., 2002; Sakagushi et al., 2006). Os autores enfatizaram que tal envolvimento não constitui uma contraindicação para a hepatectomia.

Cumprе ressaltar que o valor terapêutico da linfadenectomia sistemática ainda não é inteiramente conhecido e somente um estudo prospectivo e randomizado, comparando grupos com e sem linfadenectomia poderá dirimir estas questões. De qualquer forma, a dissecação linfonodal hilar demonstrou ser uma ferramenta que torna mais acurado o estadiamento de doença extra-hepática, independente do impacto deste procedimento na sobrevida. No presente estudo, uma parcela não desprezível de pacientes possuía envolvimento linfonodal microscópico (18%), incluindo micrometástases, reafirmando o preceito de que o exame restrito a aspectos radiológicos e macroscópicos é inadequado para completa avaliação dos linfonodos e que a dissecação linfonodal pode tornar o estadiamento mais acurado.

Além disso, o estudo linfonodal através de múltiplos cortes seriados com coloração imunoistoquímica detectou, adicionalmente, três pacientes com micrometástases (10,8%), todos negativos ao método convencional, demonstrando que este método aumentou a detecção de linfonodos acometidos. A pesquisa de micrometástases tem sido utilizada de forma rotineira no câncer de mama e melanoma (Giulliano et al., 1997; Morton e Ollila, 1999; karimipour et al., 2004; Mullenix et al. 2005), e vários estudos sobre diversas patologias malignas confirmam a ampliação do diagnóstico (Maehara et al. 1995; Dell'Aquila Jr., 2001; Noura et al., 2002; Perez et al., 2005). Um estudo recente, pioneiro em pesquisa de micrometástases hilares, utilizando cortes seriados a intervalos de 4 μm associados à imunoistoquímica em pacientes com MHCCR, diagnosticou a presença de micrometástases em 24% da amostra (Bennett et al., 2008). Embora tenha sido dissecado em média menos linfonodos do que no presente estudo (3,0 versus 6,18 linfonodos por paciente) foi demonstrada frequência significativamente superior de micrometástases - 24% versus 10,8%. É possível que esta diferença tenha ocorrido porque tal estudo utilizou intervalos mais estreitos entre os cortes seriados, enquanto nós utilizamos o intervalo padronizado de 100 μm , comumente utilizado na análise do linfonodo sentinela em câncer de mama. Baseado nisto, poderíamos supor que quanto mais estreito o intervalo entre os cortes linfonodais, mais sensível se tornaria o método de detecção de células tumorais.

Embora o objetivo principal deste estudo tenha sido avaliar a frequência de linfonodos microscopicamente acometidos, quando

considerada a casuística inicial, nove de 38 pacientes possuíam alguma forma de envolvimento linfonodal, perfazendo uma frequência global de 23,6%. Este dado reforça a necessidade de avaliação linfonodal rotineira, tanto à procura de doença macroscópica quanto microscópica.

A despeito de alguns autores terem demonstrado correlação entre fatores prognósticos e a presença de metástases linfonodais (Elias et al., 1996; Jaeck et al., 2002), a maioria dos estudos (Kokudo et al., 1999; Laurent et al., 2004; Bennett et al., 2008), assim como o presente, não evidenciou tais associações, embora este estudo careça de maior amostra para aumentar o poder estatístico dos resultados.

Um tópico de destaque é o papel da dissecação na forma de amostragem das principais cadeias linfonodais, sem completa dissecação do hilo hepático e tronco celíaco. Kokudo et al. (1999) realizaram este método, demonstrando que houve tendência de acometimento da cadeia 12B em portadores de metástases à direita e acometimento da cadeia 8A em lesões localizadas à esquerda. Não foi relatada recorrência hilar no subgrupo com linfonodos negativos e, a partir destas informações, os autores concluíram que o método de amostragem foi eficiente para representar o status linfonodal do paciente. Entretanto, outros autores não demonstraram relação entre as cadeias acometidas e a topografia da lesão hepática (Elias et al., 1996; Beckurts et al., 1997; Jaeck et al., 2002; Laurent et al., 2004). Elias et al. (1996) diagnosticaram frequência não desprezível de acometimento linfonodal microscópico em diferentes cadeias estudadas, sem progressão contínua de uma cadeia para outra, aventando-se, desta forma, a possibilidade de

metástases linfonodais em salto. Consequentemente, nenhum grupo linfonodal em particular refletiria o verdadeiro status de acometimento ganglionar em portadores de lesões hepáticas metastáticas. A partir de tal discussão, optamos pela realização de linfadenectomia do ligamento hepatoduodenal e ao longo da face anterior da artéria hepática comum, conforme a classificação japonesa do câncer gástrico (Nishi et al., 1995). De acordo com os resultados do nosso trabalho, observamos que as cadeias posteriores (12P – retroportal e 13 – retropancreática), contínuas entre si, foram as principais acometidas nos cinco pacientes com linfonodos positivos, fazendo-nos supor que estas áreas seriam mais susceptíveis. Tais dados poderiam sugerir que amostragens rotineiras nestas regiões seriam suficientes para determinar o real status dos linfonodos hilares, no entanto, a pequena amostra da casuística não nos permite esta afirmação. Além disso, dados de outros autores, como os acima mencionados, e informações sobre aspectos da drenagem linfática do fígado sugerem que as metástases linfonodais podem assumir diversas vias.

A maior parte dos vasos linfáticos profundos do fígado converge para o pedículo hepático e drena para os linfonodos ao longo da via biliar extra-hepática (ex. linfonodo cístico), artéria hepática e face posterior da veia porta. Os vasos linfáticos deferentes destes linfonodos drenam para a região do tronco celíaco e parte proximal de seus ramos e daí para o ducto torácico. Alguns dos vasos linfáticos profundos do fígado seguem as veias hepáticas até o forame da veia cava no diafragma e terminam nos linfonodos frênicos. A maior parte dos vasos linfáticos superficiais também drena para o

ligamento hepatoduodenal e em seguida para os linfonodos celíacos. Os vasos linfáticos da área nua na face diafragmática atravessam o diafragma e drenam para os linfonodos frênicos e mediastinais. A linfa desses nodos drena para o ducto torácico e ducto linfático direito (August et al., 1985; Trutmann e Sasse, 1994). Reafirmando estes conceitos, Brauer (1963) demonstrou que a maior parte da linfa produzida no fígado drena para os linfonodos ao longo do pedículo hepático, no entanto, uma parcela pode ascender diretamente para o mediastino, seguindo vias como as acima mencionadas sem passagem pelo ligamento hepatoduodenal. Consequentemente, o estudo do envolvimento de linfonodos hilares em neoplasias hepáticas primárias ou secundárias não pode ser considerado uma reflexão acurada de toda drenagem linfática do fígado. Possivelmente, linfonodos frênicos e mediastinais possam ser acometidos, com ou sem o envolvimento de linfonodos hilares, e é provável que a localização da lesão hepática determine a via principal de disseminação. No entanto, a ampliação da linfadenectomia à áreas além da proposta neste e em outros estudos, aumentaria em demasia o risco de morbimortalidade, sem benefício adicional.

Baseado nos dados de frequência e de sobrevida acerca do envolvimento linfonodal, publicados em diversos estudos, é importante salientar o possível papel do tratamento sistêmico em portadores de doença linfonodal macroscópica ou microscópica submetidos à ressecção e linfadenectomia. É presumível que esquemas modernos de quimioterapia, seja no pré-operatório ou de forma adjuvante, incluindo terapias auxiliares como os anticorpos monoclonais, possam influenciar de forma positiva a

evolução destes pacientes, podendo determinar, inclusive, a indicação de hepatectomia em pacientes com doença linfonodal macroscópica. No entanto, são necessários novos estudos e resultados mais consistentes para esclarecer tal tema.

Propostas futuras como a ampliação desta casuística, conjuntamente à análise do impacto de metástases linfonodais microscópicas na sobrevida, deverão ratificar os resultados das principais pesquisas sobre este assunto. Além disso, são necessários estudos prospectivos e randomizados, comparando grupos com e sem linfadenectomia, para esclarecer o real valor terapêutico deste procedimento na sobrevida em portadores de metástases hepáticas colorretais ressecáveis.

7. CONCLUSÕES

- 1 -** A frequência global de metástases linfonodais microscópicas foi de 18 %. Este dado reforça a necessidade de avaliação rotineira dos linfonodos hilares;
- 2 -** Não houve correlação entre os fatores clinico-patológicos estudados e a presença de metástases linfonodais microscópicas.

8. ANEXOS

Anexo A

Lista de Pacientes

N	NOME	REGISTRO	SEXO	IDADE	DATA CIR. COLORRETAL	DATA CIR. HEPÁTICA	Nº LINF. DISSEC.	AP LINF.
1	ZMAG	HC-13754647J	F	56	set/2006	19/10/2006	4	Neg.
2	PAG	HC-13605405I	F	67	04/05/2006	13/11/2006	12	Neg.
3	SN	HC-13466244A	M	53	08/07/2003	04/08/2006	4	Neg.
4	WF	HC-13691340E	M	66	04/07/2005	03/09/2006	10	Neg.
5	MGDM	HC-13733586I	F	52	set/1998	15/05/2006	6	Neg.
6	MVSA	HC-13727391E	F	38	11/04/2006	12/05/2006	5	Neg.
7	TO	HC-13723673F	M	58	06/01/2006	09/03/2006	7	Neg.
8	JCMA	HC-13712994I	M	34	20/11/2005	13/04/2006	5	Neg.
9	JS	HC-5149980K	M	69	jan/2005	29/05/2006	4	Neg.
10	FCC	HC-88501558G	M	79	08/03/2006	05/02/2007	7	Neg.
11	LGG	HC-13747178K	M	56	12/09/2006	12/02-13/03/07	10	Neg.
12	CBB	HC-3009215C	F	71	abr/2004	05/03/2007	5	+ IIQ
13	PCO	HC-13456726B	F	56	11/04/2007	14/06/2007	6	Neg.
14	SO	HC-88501775G	F	53	jul/2006	16/08/2007	5	Neg.
15	MRNSM	HC-13671391 ^a	F	43	02/02/2005	03/09/2007	8	Neg.
16	MJFC	HC-13796021 ^a	F	53	Abr/2000	17/09/2007	6	Neg.
17	SHT	HC-13765965E	M	78	jan/2007	24/09/2007	6	+ IIQ
18	JCBD	HC-13801609C	M	59	fev/2005	25/10/2007	5	Neg.
19	AMRS	HC-3360274G	F	46	27/09/2006	05/11/2007	10	+ IIQ
20	AMSGC	HAC-06.04574-0	F	56	mar/2004	31/10/2006	3	Neg.
21	IB	HAC-04.02641-1	F	47	28/08/2004	12/12/2006	5	+ HE
22	MGRT	HAC-04.02517-2	F	72	abr/1999	28/11/2006	8	+ HE
23	MSSM	HAC-06.04453-0	F	53	08/05/2006	26/10/2006	5	Neg.
24	ARO	HAC-06.02523-4	M	52	01/05/2006	29/06/2006	5	Neg.
25	CCP	HAC-05.00073-4	M	33	jan/2005	09/05-04/07/06	4	Neg.
26	SJM	HAC-05.03706-9	M	62	10/01/2006	05/04/2006	7	Neg.
27	FAZ	HAC-05.000791	F	24	12/06/2005	14/08/2007	6	Neg..
28	CKO	HAC-2299844	M	61	mai/2007	22/08/2007	5	Neg.
EXCLUÍDOS								
29	OBA*	HC-13673468K	F	64	22/01/2007	12/04/2007	1	+ HE
30	VAC*	HC-13769731F	M	69	mai/2006	22/02/2007	3	+ HE
31	RKO*	HC-88500507F	F	62	ago/2004	03/05/2007	1	+ HE
32	RAKC**	HC-13772779D	F	51	13/12/2004	01/03/2007	1	Neg.
33	JCP**	HC-55301243J	M	61	jan/2007	01/07/2007	2	Neg.
34	TCG**	HC-13791179J	F	77	jan/2005	18/10/2007	2	Neg.
35	MFT**	HC-13658497 ^a	F	73	nov/2003	21/10/2007	1	Neg.
36	RJD**	HAC-2341237	M	66	-	15/11/2007	1	+ HE
37	LSR***	HAC-06.02361-4	F	43	fev/2005	03/08/2006	Não	-
38	TFD***	HAC-504543-6	F	50	11/11/2005	01/08/2006	Não	-

HC – Hospital das Clínicas; HAC – Hospital AC Camargo; HE – hematoxilina & eosina; IIQ – imunoistoquímica

* Linfonodos macroscopicamente comprometidos, confirmados por exame de congelação.

** Menos de três linfonodos dissecados por paciente.

*** Não realizada a linfadenectomia em decorrência de dificuldade técnica.

Anexo B

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE

CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

DOCUMENTO DE IDENTIDADE : SEXO: M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO.:/...../.....

ENDEREÇO: Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE:

CEP: TELEFONE: DDD (.....)

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA

PESQUISADOR: **Eduardo Freitas Viana**

CARGO/FUNÇÃO: **médico**

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº **105.633**

UNIDADE DO HCFMUSP: **Serviço de Cirurgia do Fígado e Hipertensão Portal**

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:SEM RISCO ☐RISCO MÍNIMO ☒RISCO MÉDIO ☐RISCO BAIXO ☐RISCO MAIOR ☐

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 18 meses

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA CONSIGNANDO:

Justificativa e os objetivos da pesquisa. 2. procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais. 3. desconfortos e riscos esperados. 4. benefícios que poderão ser obtidos. 5. procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo.

O seu tumor do fígado foi causado pela doença que começou no intestino grosso ou no reto e que, através do sangue, foi parar no fígado. Nós sabemos que o melhor tratamento para a doença no fígado é a retirada das lesões através de uma cirurgia de grande porte. Algumas vezes, o tumor do fígado pode se espalhar para os gânglios linfáticos (“ínguas”) que ficam junto do fígado. É muito importante sabermos se esses gânglios estão também doentes, para entendermos melhor o comportamento da doença e assim desenvolvermos melhores tratamentos que poderão ser usados no futuro. Na maioria das vezes, não conseguimos “enxergar” com os exames realizados antes da cirurgia se existe doença nestes gânglios. Para poder saber se os gânglios estão normais ou com doença, é necessário retirá-los e fazer análises através de um microscópio. Por isto, estamos realizando um estudo em que, durante a cirurgia para a retirada da lesão do fígado, será feita também a retirada desses gânglios linfáticos para que eles possam ser estudados. Esse procedimento, que não é feito de rotina na retirada da lesão do fígado, aumentará o tempo da cirurgia em torno de 20 a 30 minutos. A chance de ter alguma complicação é muito pequena e quando

acontece, pode ser resolvido tranquilamente. As complicações que podem ocorrer são: vazamento de linfa ou de bile através do dreno. O dreno sempre é colocado em todos os pacientes por causa da retirada do tumor do fígado. O objetivo deste estudo é procurar entender melhor essa doença para podermos desenvolver tratamentos mais modernos e com melhores resultados do que os atuais e assim beneficiarmos outros pacientes com esta doença. Este estudo não vai trazer nenhum benefício direto para você, mas poderá trazer benefícios no futuro para os próximos pacientes com a mesma doença. É através da pesquisa que ocorre o avanço da medicina e sua participação é muito importante.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA CONSIGNANDO:

Acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas. 2. liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência. 3. salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade. 4. disponibilidade de assistência no HCFMUSP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa. 5. viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa.

Todas as informações que quiser saber antes ou depois da cirurgia, serão respondidas. Nenhum paciente é obrigado a participar deste estudo e você tem a liberdade de não querer participar ou de desistir a qualquer momento. Caso isso ocorra, o seu atendimento continuará ocorrendo normalmente. Todos os dados referentes a sua pessoa e seu tratamento serão confidenciais e somente os médicos que participarão do estudo saberão de seu problema. Os recursos do Hospital das Clínicas garantem assistência para quaisquer problemas relacionados à pesquisa. O paciente não gastará nada e nem receberá qualquer contribuição em dinheiro por ter participado desta pesquisa.

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

Dr. Eduardo Freitas Viana – telefone 8369-7152

Hospital das Clínicas – Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, nº 255, tel: 3069-6000 / 7560 – Serviço de Cirurgia de Fígado e Hipertensão Portal da Disciplina de Cirurgia do Aparelho Digestivo da FMUSP

VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa

São Paulo, de de 2005.

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

assinatura do pesquisador
(carimbo ou nome Legível)

Anexo C

Avaliação do padrão de envolvimento linfonodal hilar hepático por micrometástases em pacientes submetidos à hepatectomia por metástases de câncer colorretal

Protocolo de pesquisa

1. Identificação:

Nome:

Idade:

Sexo:

Telefone:

Endereço:

Registro hospitalar/prontuário:

2. Características clínicas gerais:

Comorbidades: _____

Há alterações nos exames laboratoriais pré-op.? _____

Exames:

Hb:

TGO:

Na:

Ht:

TGP:

K:

Leuco.:

FA:

Uréia:

TP:

GGT:

Creat.:

TTPa:

B. direta:

Plaquetas:

B. Indireta:

3. Características da doença primária:

Padrão histológico: _____

Localização da lesão: _____

Estadiamento: T _____ N _____ M _____

Número de linfonodos na peça da colectomia: _____

Tratamento realizado: _____

Data da cirurgia: _____

Cirurgia realizada: _____

Tratamento neoadjuvante: ☐ sim ☐ não

Tratamento adjuvante: ☐ sim ☐ não

Se realizou tratamento neoadjuvante / adjuvante, citá-los: _____

4. Características das metástases hepáticas:

(Exames de Imagem)

Sincrônica: ☐ Metacrônica: ☐ Obs: Considerar lesão sincrônica quando o tempo entre o diagnóstico da lesão primária e metastática for menor do que um ano.

Qual o tempo entre o aparecimento da lesão primária e a lesão secundária? (se metacrônica) _____

CEA no pré-operatório da cirurgia hepática: _____

Exames de imagem realizados:

TC: ☐

RNM: ☐

Pet scam: ☐

Colonoscopia: ☐

Localização das lesões: _____

Tamanho das lesões: _____

Há suspeita de linfonodos acometidos no hilo hepático? ☐ sim ☐ não

Há comprometimento vascular? ☐ sim ☐ não

Se há comprometimento, citar suas características: _____

Realizou tratamento neoadjuvante antes da cirurgia hepática?

☐ sim ☐ não

Se realizou, citar o esquema: _____

Há outro sítio de metástase além do fígado? ☐ sim ☐ não

Caso haja, citar o sítio e a programação terapêutica para a lesão: _____

Citar, se necessário, achados de exames de imagem que não tenham sido questionados acima: _____

5. Dados da cirurgia hepática:

Data da cirurgia: _____

Cirurgia realizada: _____

Achados, considerando o USG intraop.: _____

Tempo cirúrgico total: _____

Tempo gasto para a linfadenectomia: _____

Cadeias linfonodais dissecadas: 8A ☐ 12A ☐ 12B ☐

12P ☐ 13 ☐ outras: _____

Houve complicação da linfadenectomia no intraop.? ☐ sim ☐ não

Se houve, citá-la e como foi resolvida: _____

Houve complicação da linfadenectomia no pós-op.? ☐ sim ☐ não

Se houve, citá-la e como foi resolvida: _____

Observações: _____

Recebeu hemotransusão no intraop.? ☐ sim ☐ não

Se sim, Quantas unidades? _____

Complicações pós-operatórias: _____

Data da alta: _____

Quantos dias permaneceu com o dreno? _____

6. Exame Histopatológico:

Produto da hepatectomia:

Número, localização e tamanho da lesões: _____

Margens: livres ☐ comprometidas ☐

Padrão histológico: _____

Invasão linfovascular: ☐ sim ☐ não

Invasão neural: ☐ sim ☐ não

Produto da linfadenectomia hilar:

	Linfonodos dissecados / comprometidos
- cadeias 8A	_____
12A	_____
12B	_____
12P	_____
13	_____
Total:	_____
Dados da imunoistoquímica: _____	

Observações finais:

9. REFERÊNCIAS

Abdalla EK, Vauthey JN. Improved survival after resection of colorectal liver metastases. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2679-81.

Abdalla EK, Vauthey JN. Chemotherapy prior to hepatic resection for colorectal liver metastases: helpful until harmful? *Dig Surg* 2008; 25: 421-9.

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: 818-82.

Adam R, Akpinar E, Johann M, Kunstlinger F, Majno P, Bismuth H. Place of cryosurgery in the treatment of malignant liver tumors. *Ann Surg* 1997a; 225: 39-50.

Adam R, Bismuth H, Castaing D, Waechter F, Navarro F, Abascal A, et al. Repeat hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 1997b; 225: 51-62.

Adam R, Delvart V, Pascal G, Valeanu A, Castaing D, Azoulay D, et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy. *Ann Surg* 2004; 240: 644-58.

August DA, Ottow RT, Sugarbaker PH. Clinical perspective of human colorectal cancer metastasis. *Cancer metastasis Rev* 1984; 3: 303-24.

August DA, Sugarbaker PH, Schneider PD. Lymphatic dissemination of hepatic metastases. Implication for the follow-up and treatment of patients with colorectal cancer. *Cancer* 1985; 55: 1490-4.

Bathe O, Dowden S, Sutherland F, Dixon E, Butts C, Bigam D, et al. Phase II study of neoadjuvant 5-FU + Leucovorin + CPT11 in patients with resectable liver metastases from colorectal adenocarcinoma. *BMC cancer* 2004; 4: 32.

Beckurts KTE, Hölscher AH, Thorban S, Bollschweiler E, Siewert JR. Significance of lymph node involvement at the hepatic hilum in the resection of colorectal liver metastases. *Br J Surg* 1997; 84: 1081-4.

Bennett JJ, Schmidt CR, Klimstra DS, Grobmyer SR, Ishill SM, D'Angelica M, et al. Perihepatic lymph node micrometastases impact outcome after partial hepatectomy for colorectal metastases. *Ann Surg Oncol*, 2008; 15: 1130-6.

Bismuth H, Adam R, Levi F, Farabos C, Waechter F, Castaing D, et al. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg* 1996; 224: 509-22.

Bismuth H, Chiche L. The development of segmental hepatic resection. *Ann Surg* 1993; 218: 1-7.

Bismuth H, Adam R. Reduction of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after oxaliplatin chemotherapy. *Semin Oncol* 1998; 25: 40-6.

Brauer RW. Liver circulation and function. *Physiol Rev* 1963; 43: 115-213.

Cady B, Stone M, McDermot WV Jr, Jenkins RL, Bothe A, Lavin PT, et al. Technical and biological factors in disease-free survival after hepatic resection for colorectal cancer metastases. *Arch Surg* 1992; 127: 561-9.

Colin AP. Sentinel lymph node biopsy: Review of the literature and guidelines for pathological handling and reporting. *Current Diagnostic Pathology* 2007; 13: 106-15.

Couinaud C. Le Foie. Etudes anatomiques et Chirurgicales. Paris: Masson, 1957: 11.

Curley SA, Izzo F, Delrio P. Radiofrequency ablation of unresectable primary and metastatic hepatic malignancies. *Ann Surg* 1999; 230: 1-8.

Dell'Aquila Jr. NF. *Detecção de micrometástases linfonodais no adenocarcinoma gástrico por método histoquímico e imuno-histoquímico, comparação entre os métodos e impacto no estágio segundo a classificação JGCA 1988 e UICC TMN 1997*. São Paulo. Tese de dissertação apresentada à FMUSP para obtenção do título de mestre em ciências; 2001.

Dell'Aquila Jr. NF. *Micrometástases linfonodais no adenocarcinoma gástrico submetidos à ressecção radical: correlação de aspectos histopatológicos e importância prognóstica*. São Paulo. Tese apresentada à FMUSP para obtenção do título de doutor em ciências; 2004.

Dworkin MJ, Earlam S, Fordy C, Allen-Mersh TG. Importance of hepatic artery node involvement in patients with colorectal liver metastasis. *J Clin Pathol* 1995; 48: 270-2.

Elias D, Saric J, Jaeck D, Arnaud JP, Gayet B, Rivoire M, et al. Prospective study of microscopic lymph node involvement of the hepatic pedicle during curative hepatectomy for colorectal metastases. *Br J Surg* 1996; 83: 942-5.

Elias D, Ouellet JF, De Baère T, Lasser P, Roche A. Preoperative selective portal vein embolization before hepatectomy for liver metastases: long-term results and impact on survival. *Surgery* 2002; 131: 294-9.

Fukunaga K, Takada Y, Otsuka M, Todoroki T, Fukao K. Resection of localized recurrences after hepatectomy of colorectal cancer metastases. *Hepatogastroenterology* 2003; 50: 1894-7.

Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH, et al. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg* 1999; 230: 309-18.

Galandiuk S, Wieand HS, Moertel CG. Patterns of recurrence after curative resection of carcinoma of the colon and rectum. *Surg Gynecol Obstet* 1992; 174: 27-32.

Garrean S, Hering J, Saied A, Helton WS, Espat NJ. Radiofrequency ablation of primary and metastatic liver tumors: a critical review of the literature. *A Jour Surg* 2008; 195: 508-20.

Gibbs JF, Weber T, Rodriguez-Bigas MA, Driscoll DL, Petrelli NJ. Intraoperative determinants of unresectability for patients with colorectal hepatic metastasis. *Cancer* 1998; 82: 1244-9.

Giuliano AE, Jones RC, Statman R. Sentinel lymphadenectomy in breast cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2345-50.

Hoover HC, Ketcham AS. Metastasis of metastases. *Am J Surg* 1975; 130: 405-10.

Hugh TJ, Kinsella AR, Poston GJ. Management strategies for colorectal liver metastases. Part II. *Surg Oncol* 1997; 6: 31-48.

Hughes K, Scheele J, Sugarbaker PH. Surgery for colorectal cancer metastatic to the liver. Optimizing the results of treatment. *Surg Clin North Am* 1989; 69: 339-59.

Ishibashi K, Ohsawa T, Yokohama M, Ishizuka N, Miyazaki T, Nakada H, et al. Hepatic lymph node involvement in patients with synchronous multiple liver metastases of colorectal cancer. *Gan To Kagaku Ryoho* 2006; 33: 1834-7.

Jaeck D, Nakano H, Bachellier P, Inoue K, Weber JC, Oussoultzoglou E, et al. Significance of hepatic pedicle lymph node involvement in patients with colorectal liver metastases: a prospective study. *Ann Surg Oncol* 2002; 9: 430-8.

Jaeck D, Oussoultzoglou E, Rosso E, Greget M, Weber JC, Bachellier F. A two-state hepatectomy procedure combined with portal vein embolization to achieve curative resection for initially unresectable multiple and bilobar colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2004; 240: 1037-51.

Karimipour DJ, Lowe L, Su L, Hamilton T, Sondak V, Johnson TM. Standard immunostains for melanoma in sentinel lymph node specimens: which ones are most useful? *J Am Acad Dermatol* 2004; 50: 759-64.

Ketcham AS, Sugarbaker EV. The relation of surgery to the metastatic potential of neoplastic disease. *Cancer Metastases: approaches to the mechanism, prevention and treatment*. Tokyo: *University of Tokyo Press*, 1977; 173-80.

Kokudo N, Sato T, Seki M, Ohta K, Azekura K, Ueno M, et al. Hepatic lymph node involvement in resected cases of liver metastases from colorectal cancer. *Dis colon rectum* 1999; 42: 1285-90.

Laurent C, Sa Cunha A, Rullier E, Smith D, Rullier A, Saric J. Impact of microscopic hepatic lymph node involvement on survival after resection of colorectal liver metastasis. *J Am Coll Surg* 2004; 198: 884-91.

Machado MA, Herman P, Machado MC. A standardized technique for right segmental liver resections. *Arch Surg* 2003; 138: 918-20.

Machado MA, Herman P, Machado MC. Anatomical resection of left liver segments. *Arch Surg* 2004; 139: 1346-9.

Maehara Y, Baba H, Ohno, Sugimachi K. Cytokeratin staining reveals micrometastases in lymph nodes of early gastric cancer. *Surgery* 1995; 117: 480.

Masi G, Cupini S, Marcucci L, Cerri E, Loupakis F, Allegrini G, et al. Treatment with 5-fluorouracil/folinic acid, oxaliplatin, and irinotecan enables surgical resection of metastases in patients with initially unresectable metastatic colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2006; 13: 58-65.

Masi G, Loupakis F, Pollina L, Vasile E, Cupini S, Ricci S, et al. Long-term outcome of initially unresectable metastatic colorectal cancer patients treated with 5-fluorouracil/leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) followed by radical surgery of metastases. *Ann Surg* 2009; 249: 420-5.

McCormack PM, Burt ME, Bains MS. Lung resection for colorectal metastases. *Arch Surg* 1992; 127: 1403-6.

Minagawa M, Makuuchi M, Torzilli, Takayama T, Kawasaki S, Kosuge T, et al. Extension of the frontiers of surgical indications in the treatment of liver metastasis from colorectal cancer: long term results. *Ann Surg* 2002; 231: 487-99.

Morton DL, Ollila DW. Critical review of sentinel node hypothesis. *Surgery* 1999; 126: 815-9.

Mullenix PS, Brown TA, Meyers MO, Giles LR, Sigurdson ER, Boraas MC, et al. The association of cytokeratin-only-positive sentinel lymph nodes and subsequent metastases in breast cancer. *Am J Surg* 2005; 189: 606-9.

Nakamura S, Yokoi Y, Suzuki S, Baba S, Muro H. Results of extensive surgery for liver metastasis in colorectal carcinoma. *Br J Surg* 1992; 79: 35-8.

Nishi M, Omori Y, Miwa K, eds. Japanese Research Society for Gastric Cancer. Japanese classification of gastric carcinoma. 1st English ed. Tokyo: Kanehara, 1995.

Noura S, Yamamoto H, Miyake Y, Kim B, Takayama O, Seshimo I, et al. Immunohistochemical assessment of localization and frequency of micrometastases in lymph nodes of colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 759-67.

Pedersen IK, Burcharth F, Roikjaer O, Baden H. Resection liver metastases from colorectal cancer. Indications and results. *Dis colon rectum* 1994; 37: 1078-82.

Pelkey TJ, Frierson HF Jr., Bruns DE. Molecular and immunological detection of circulating tumor cells and micrometastases from solid tumors. *Clin Chem* 1996; 42: 1369-81.

Perez RO, Habr-gama A, Arazawa STN, Rawet V, Siqueira SAC, Kiss DR, et al. Lymph node micrometastasis in stage II distal rectal cancer following neoadjuvant chemoradiation therapy. *Int J Colorectal Dis* 2005; 20: 434-9.

Petrelli NJ. Perioperative or adjuvant therapy for resectable colorectal hepatic metastases. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4862-3.

Poon MA, OConnel MJ, Moertel CG. Biochemical modulation of fluorouracil: evidence of significant improvement of survival and quality of life in patients with advanced colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1407-14.

Registry of Hepatic Metastases. Resection of the liver for colorectal carcinoma metastases: a multi-institutional study of indications for resection. *Surgery* 1988; 103: 278-88.

Rodgers MS., McCall JL. Surgery for colorectal liver metastasis with hepatic lymph node involvement: a systematic review. *Br J Surg* 2000; 87: 1142-55.

Sakaguchi T, Suzuki S, Nakamura S, Konno H. Role of node dissection for lymphatic remetastasis in repeat hepatectomy for colorectal liver metastasis. *Dig Surg* 2006; 23: 80-5.

Sasaki A, Iwashita Y, Shibata K, Matsumoto T, Ohta M, Kitano S. Analysis of preoperative prognostic for long-term survival after hepatic resection of liver metastasis of colorectal carcinoma. *J Gastrointest Surg* 2005; 9: 374-80.

Savage AP, Malt RA. Survival after hepatic resection for malignant tumors. *Br J Surg* 1992; 79: 1095-101.

Scheele J, Stangl R, Altendorf-Hofmann, Gall FP. Indicators of prognosis after hepatic resection for colorectal secondaries. *Surgery* 1991; 110: 13-29.

Scheele J, Stangl R, Altendorf-Hofmann, Martin P. Resection of colorectal liver metastasis. *World J Surg* 1995; 19: 59-71.

Trutmann M, Sasse D. The Lymphatics of the liver. *Anat Embryol* 1994; 190: 201-9.

Veronesi U, Paganelli G, Galimbert V, Viale G, Zurrida S, Bedoni M, et al. Sentinel nod biopsy avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph nodes. *Lancet* 1997; 349: 1864-7.

Viadana E, Au K-L. Patterns of metastases in adenocarcinomas of man. An autopsy study of 4728 cases. *J Med* 1975; 6: 1-14.

Vines HWC. Green's Manual of Pathology, ed. 17. London, Balliere, Tindall, Cox, 1949.

Yasui K, Hirai T, Kato T, Morimoto T, Tori T, Uesata K. Major anatomical hepatic resection with regional lymph node dissection for liver metastases from colorectal cancer. *Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery* 1995; 2: 103-7.

Zacharias T, Jaeck D, Oussoultzoglou E, Bachellier P, Weber JC. First and repeat resection of colorectal liver metastasis in elderly patients. *Ann Surg* 2004; 240: 858-64.

Zou ZW, Rieger N, Ruszkiewicz A, Wang GQ, Wan DS. Detection lymph node micrometastases in Dukes A and B colorectal cancer using anti-cytokeratin antibodies AE1/AE3. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 3640-3.