

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIRURGIA**

**FATORES PROGNÓSTICOS NA RESSECÇÃO DE METÁSTASES  
HEPÁTICAS DE CÂNCER COLORRETAL**

**ALJAMIR DUARTE CHEDID**

**PORTO ALEGRE, 2002**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIRURGIA**

**FATORES PROGNÓSTICOS NA RESSECÇÃO DE METÁSTASES  
HEPÁTICAS DE CÂNCER COLORRETAL**

**ALJAMIR DUARTE CHEDID**

*Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina: Cirurgia, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul para obtenção do título de Mestre em Cirurgia.*

**Orientador: Prof. Dr. Luiz Rohde**

**PORTO ALEGRE, 2002**

*A meus pais Elias (in memoriam) e Célia.*

*A minha esposa Bernadete e a meus filhos Marcio e Roberto,  
pela ajuda, crítica e estímulo.*

## **HOMENAGEM ESPECIAL**

*Ao meu mentor em Cirurgia, Professor Dr. Carlos Cuervo Arango.*

## AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Luiz Rohde pela orientação pautada na seriedade, na ética e no padrão científico.

Ao acadêmico da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Marcio Fernandes Chedid, pela inestimável contribuição na elaboração desta dissertação, especialmente do item *Nomenclatura das Ressecções Hepáticas*.

Ao Prof. Dr. Cleber Dario Pinto Kruehl, exemplo como cidadão, amigo e cirurgião.

Ao Dr. Paulo Wanderley Klein e à Dra. Maitê de Mello Villwock pela inestimável ajuda nas cirurgias e nos cuidados pós-operatórios dos pacientes.

Ao Dr. Luiz Felipe Osowski pelo auxílio na elaboração do protocolo de pesquisa utilizado.

Ao Serviço de Colo-Proctologia do Hospital Ernesto Dornelles pela confiança em mim depositada.

## SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS .....	7
RESUMO.....	8
SUMMARY .....	9
1 INTRODUÇÃO .....	10
2 OBJETIVO.....	13
3 CASUÍSTICA E MÉTODO.....	14
3.1 DEFINIÇÕES: NOMENCLATURA DAS RESSECÇÕES HEPÁTICAS.....	17
3.2 ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	17
3.3 ÉTICA.....	18
4 RESULTADOS .....	19
4.1 SEXO E IDADE .....	19
4.2 TUMOR PRIMÁRIO .....	19
4.3 NÍVEL DO ANTÍGENO CARCINOEMBRIÔNICO (níveis considerados normais variam de 0 a 5 ng/ ml p/ fumantes e de 0 a 3 ng/ ml p/ não-fumantes) .....	20
4.4 METÁSTASES HEPÁTICAS.....	20
4.5 RESSECÇÕES HEPÁTICAS .....	20
4.6 RESULTADOS PÓS-OPERATÓRIOS.....	22
4.7 QUIMIOTERAPIA E RADIOTERAPIA PÓS-RESSECÇÃO DO TUMOR PRIMÁRIO .....	22
4.8 SOBREVIVÊNCIA .....	23
4.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA DAS VARIÁVEIS EM ESTUDO (FATORES PROGNÓSTICOS).....	24
4.9.1 Análise Estatística Univariada dos Fatores Prognósticos em Estudo .....	24
4.9.1.1 <u>Estágio Dukes C do tumor primário</u> .....	25
4.9.1.2 <u>Tamanho da metástase hepática maior do que 5cm</u> .....	25
4.9.1.3 <u>Intervalo menor do que 1 ano entre a ressecção do tumor primário e o surgimento da metástase hepática</u> .....	25
4.9.1.4 <u>Nível de antígeno carcinoembriônico maior do que 100ng/ml</u> .....	25
4.9.1.5 <u>Margens cirúrgicas menores do que 1cm</u> .....	26
4.9.1.6 <u>Presença de doença metastática extra-hepática</u> .....	26
4.9.2 Análise Estatística Multivariada dos Fatores Prognósticos em Estudo.....	26
5 DISCUSSÃO .....	28
6 CONCLUSÕES .....	33
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	34
8 APÊNDICES.....	38

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Apresentação dos 28 pacientes com metástases hepáticas de câncer colorretal submetidos a ressecção .....	16
Tabela 2 – Ressecções Hepáticas .....	21
Tabela 3 – Complicações Pós-Operatórias .....	22
Tabela 4 – Resumo dos resultados operatórios em 28 pacientes.....	24
Tabela 5 – Análise multivariada dos fatores prognósticos em estudo.....	27

## RESUMO

**OBJETIVO:** Determinar o impacto de fatores prognósticos na sobrevida de pacientes com metástases hepáticas ressecadas e originadas de câncer colorretal. **CASUISTICA E MÉTODOS:** Foram analisados os prontuários de 28 pacientes submetidos a ressecção hepática de metástases de câncer colorretal de Abril /1992 a Setembro /2001. Foram realizadas 38 ressecções (8 pacientes com mais de uma ressecção no mesmo tempo cirúrgico e 2 pacientes submetidos a re-ressecções). Todos haviam sido submetidos previamente à ressecção do tumor primário. Utilizou-se um protocolo de rastreamento de metástases hepáticas que incluiu revisões clínicas trimestrais, ecografia abdominal e dosagem de CEA até completarem-se 5 anos de seguimento e, após, semestralmente. Os fatores prognósticos estudados foram: estágio do tumor primário, tamanho das metástases > 5cm, intervalo entre ressecção do tumor primário e surgimento da metástase <1 ano, CEA>100ng/ml, margens cirúrgicas <1cm e doença metastática extra-hepática. O estudo foi retrospectivo e a análise estatística foi feita através da curva de Kaplan-Meier, do log rank e da regressão de Cox. **RESULTADOS:** A morbidade foi 39,3% e a mortalidade operatória foi 3,6%. A sobrevida em 5 anos foi de 35%. Os fatores prognósticos independentes adversos foram: intervalo <1 ano entre ressecção do tumor primário e surgimento da metástase ( $p=0,047$  e RR 11,56) e doença metastática extra-hepática ( $p=0,004$  e RR=57,28). **CONCLUSÕES:** A ressecção hepática de metástases de câncer colorretal é um procedimento seguro com sobrevida em 5 anos acima dos 30%. Foram fatores prognósticos independentes adversos: doença metastática extra-hepática e intervalo<1ano entre ressecção do tumor primário e surgimento da metástase .

**UNITERMOS:** Ressecção Hepática, Metástases de Câncer Colorretal, Fatores Prognósticos.

## SUMMARY

Prognostic factors following liver resection for hepatic metastases from colorectal cancer. **BACKGROUND:** To determine the impact of prognostic factors on survival of patients with metastases from colorectal cancer that underwent liver resection. **METHODS:** The records of 28 patients that underwent liver resection for metastases from colorectal cancer between April /1992 and September/2001 were retrospectively analyzed. Thirty-eight resections were performed (more than one resection in eight patients and two patients underwent re-resections). The primary tumor was resected in all the patients. A screening protocol for liver metastases including clinical examinations every three months, abdominal ultrasonography and CEA level until five years of follow-up and after every six months, was applied. The prognostic factors analyzed regarding the impact on survival were: Dukes C stage of primary tumor, size of metastasis > 5cm, a disease-free interval from primary tumor to metastasis < 1 year, CEA level > 100ng/ml, resection margins < 1cm and extrahepatic disease. The Kaplan-Meier curves, log rank and Cox regression were used for the statistical analysis. **RESULTS:** Perioperative morbidity and mortality were 39,3% and 3,6% respectively. The 5-year survival rate was 35%. The independent prognostic factors were: disease-free interval from primary tumor to metastasis < 1year (p=0,047; RR=11,56) and extrahepatic metastatic disease (p=0,004; RR=57,28). **CONCLUSIONS:** The liver resection for metastases from colorectal cancer is a safe procedure with more than 30% 5-year survival .Disease-free interval from primary tumor to metastasis < 1year and extrahepatic disease were independent prognostic factors.

**KEY WORDS:** Liver resection, Colorectal Cancer Metastases, Prognostic Factors

# 1 INTRODUÇÃO

O câncer colorretal é atualmente a segunda causa de morte por câncer nos Estados Unidos da América. Nesse país, aproximadamente 150.000 novos casos de câncer colorretal são tratados anualmente e cerca da metade desses pacientes terão metástases hepáticas no curso da sua doença (1). No Brasil, segundo dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA), a incidência aproximada para o ano de 2001 é de 20.000 casos. No Rio Grande do Sul, a incidência aproximada para o ano 2001, também segundo dados do INCA, é de 1200 casos (2).

O prognóstico, após a detecção das metástases hepáticas, é medido em meses e as mesmas são a causa mais comum de morte em pacientes com câncer colorretal. A sobrevivência de pacientes com metástases hepáticas não ressecadas varia de 5 a 19 meses, com uma sobrevivência média inferior a 9 meses (3).

As metástases hepáticas de câncer colorretal se desenvolvem mais freqüentemente dentro de dois anos após a ressecção do tumor primário e são usualmente assintomáticas. Além disso, podem ocorrer independentemente do estágio do tumor primário, embora sejam mais freqüentes nos pacientes com tumores estágio C com base na classificação de Dukes (4). Em torno de 25% das metástases hepáticas de câncer colorretal são identificadas sincronicamente com o tumor primário (5). Em 1963, Woodington & Waugh começaram a definir o papel da ressecção hepática no tratamento das metástases hepáticas de câncer colorretal. Esses autores relataram uma taxa de sobrevivência de 20% em 5 anos em pacientes selecionados e submetidos a ressecção hepática (6). Em 1976, Wilson e Adson publicaram sua experiência com ressecções hepáticas para metástases de origem colorretal. Eles verificaram uma taxa de sobrevivência de 28% em 5 anos e recomendaram tratamento cirúrgico agressivo para lesões aparentemente solitárias

(7). Avanços subseqüentes na cirurgia hepática em uma análise crítica atualizada feita por Foster e Berman em 1977 a respeito do papel da ressecção hepática para tumores sólidos do fígado fortaleceram a utilização da abordagem cirúrgica (8). O grande número de evidências científicas resultantes da análise da experiência clínica acumulada definiu o papel da ressecção no câncer colorretal metastático no fígado em pacientes selecionados (1,3).

Atualmente, a ressecção hepática é o tratamento de escolha para metástases hepáticas de câncer colorretal quando toda a doença pode ser removida do fígado e quando não há evidência de doença metastática extra-hepática (9, 10, 11, 12, 13, 14).

A presença de doença metastática extra-hepática é geralmente uma indicação de que o paciente tem doença difusa, não se beneficiando, por isso, da ressecção da lesão hepática. No entanto, a persistência dos cirurgiões no sentido de tornar o paciente clinicamente livre de doença tem desafiado esse princípio (10).

Com uma seleção adequada dos pacientes, a ressecção de metástases hepáticas de câncer colorretal resulta em uma taxa de sobrevida que varia de 25 a 40% em 5 anos em várias séries (9,10,11,12,13,14). Em pacientes com bom risco cirúrgico, a ressecção total da doença metastática extra-hepática intra-abdominal e mesmo a ressecção de metástases pulmonares tem sido relatada, com aumento da sobrevida (10,15).

É importante salientar que os pacientes com metástases hepáticas de câncer colorretal representam um grupo de comportamento biológico especial, visto que pacientes com outros tumores do trato gastrointestinal, tais como os de esôfago, estômago e pâncreas não apresentam padrões de resposta favoráveis à ressecção de suas metástases hepáticas. Por isso a ressecção de metástases hepáticas desses tumores não costuma ser indicada. Fatores biológicos e não o progresso técnico da cirurgia hepática são a razão dessa particularidade (16).

A investigação da história natural das metástases hepáticas de câncer colorretal tem como principal objetivo identificar os pacientes que se beneficiarão da ressecção. Nesse sentido, vários estudos têm sido realizados na tentativa de definir fatores que poderiam ter influência na recidiva dessas lesões no fígado, na sobrevida e eventual cura dos pacientes operados (12,17). Assim, sexo, idade, localização e estágio do tumor colorretal; quantidade de tecido hepático ressecado; número e tamanho das metástases hepáticas; tempo decorrido entre ressecção do

tumor primário e surgimento da metástase; nível sérico de antígeno carcinoembrionário (CEA) antes da ressecção hepática; transfusão sanguínea no transoperatório; presença de doença metastática extra-hepática; conteúdo de DNA tumoral; e margens hepáticas livres ou não, têm sido estudados quanto a sua importância como fatores preditivos do prognóstico pós ressecção hepática (1,3,9-14,18).

A análise de fatores prognósticos pode ser útil para selecionar pacientes para a ressecção hepática, delinear grupos de risco que necessitem terapia adjuvante pós-ressecção, fazer estimativa do tempo de sobrevida e oferecer aos pacientes dados objetivos sobre seu prognóstico (1).

Assim, a identificação de fatores prognósticos é uma tentativa de estratificar pacientes que possam se beneficiar de condutas clínico-cirúrgicas específicas.

## **2 OBJETIVO**

Determinar o impacto de fatores prognósticos na sobrevida de pacientes com metástases hepáticas de carcinoma colorretal submetidos a ressecção hepática.

### **3 CASUÍSTICA E MÉTODO**

O delineamento do trabalho é de uma coorte histórica. O desfecho é a relação entre a presença de fatores prognósticos e a sobrevida de pacientes com metástases hepáticas de carcinoma colorretal submetidos a ressecção hepática.

Foram revisados os prontuários de todos os pacientes com metástases de carcinoma colorretal submetidos a ressecção hepática por um mesmo cirurgião (Aljamir Duarte Chedid) no período de abril de 1992 a setembro de 2001, nos hospitais Ernesto Dornelles e Moinhos de Vento em Porto Alegre, Rio Grande do Sul. Todos os pacientes incluídos no presente estudo haviam sido submetidos a ressecção de carcinoma colorretal.

As variáveis utilizadas para descrever a amostra a ser estudada colhidas através do preenchimento de protocolo de pesquisa específico foram: sexo, idade, estágio do tumor primário (incluindo envolvimento linfonodal), nível de CEA (antígeno carcinoembrionário) medido no momento do diagnóstico da metástase hepática, intervalo entre a ressecção do tumor primário e surgimento da (s) metástase (s) hepática (s), característica (s) da (s) metástase (s) hepática (s) (número, localização, tamanho, momento do aparecimento e distribuição), tipo de ressecção hepática, tempo de internação, uso de transfusão sanguínea no transoperatório, morbidade operatória, mortalidade operatória (óbito ocorrido até o 30º dia de pós-operatório), quimioterapia pós-ressecção do tumor primário e sobrevida em 1, 2, 3, 4 e 5 anos.

As variáveis estudadas como fatores prognósticos nesse trabalho foram:

1. Estágio Dukes C do tumor primário (presença ou não de metástases linfonodais);
2. tamanho da (s) metástase (s) maior(es) do que 5 cm;

3. intervalo de tempo entre a ressecção tumor primário e surgimento da metástase menor do que 1 ano;
4. nível de CEA maior do que 100 ng/ml;
5. margens livres de tumor na metástase ressecada menores do que 1cm;
6. presença de doença metastática extra-hepática na ocasião da ressecção da metástase hepática.

Utilizou-se como rotina um protocolo (apêndice 1) para rastreamento de metástases hepáticas. Esse protocolo foi aplicado a todos os pacientes incluídos no estudo após terem sido submetidos à ressecção do câncer colorretal no sítio primário. O mesmo incluiu revisões clínicas, realização de ecografia abdominal total e dosagem de CEA (antígeno carcinoembrionico) a cada três meses subseqüentes à cirurgia até que fossem completados cinco anos de seguimento. Completados cinco anos de seguimento, os pacientes passaram a ser avaliados da mesma maneira semestralmente.

Através da aplicação desse protocolo, 34 pacientes que apresentavam metástases hepáticas foram selecionados para a ressecção, seguindo os seguintes critérios:

**1. Ausência de sinais de doença tumoral disseminada. Isso foi avaliado através de:**

- Tomografia Computadorizada de Abdômen
- Tomografia Computadorizada de Tórax
- Tomografia Computadorizada de Crânio

**2. Possibilidade de preservação de quantidade adequada de parênquima hepático funcionante após a ressecção avaliada através de:**

- Tomografia Computadorizada de Abdômen
- Perfil laboratorial hepático

**3. Pacientes com condições clínicas para serem submetidos à cirurgia de grande porte:**

- Avaliação pré-operatória de rotina para cirurgias de grande porte
- *Performance Status* igual ou maior do que 80, avaliado através do índice de Karnofsky (apêndice 2)

Em dois pacientes foi utilizado estudo angiográfico para definição diagnóstica e anatômica do tumor.

Da amostra inicial de 34 pacientes, foram excluídos 6 pacientes porque seus prontuários não continham as informações necessárias para o preenchimento integral do protocolo que fundamenta o presente estudo.

A realização de ecografia transoperatória foi limitada a apenas 8 dos 28 casos, conforme a disponibilidade do equipamento.

O seguimento dos 28 pacientes incluídos no estudo foi realizado através de revisões clínicas, ecografia e dosagem de CEA a cada três meses pelo cirurgião (ADC).

**Tabela 1 – Apresentação dos 28 pacientes com metástases hepáticas de câncer colorretal submetidos a ressecção**

Nome	Sexo	Idade	Dukes	Intervalo entre ressecção do tumor primário e metástase
1. A.S	M	66	C	14 meses
2. M.P	F	60	B	13 meses
3. S.S	M	72	B	24 meses
4. A.M	M	69	C	26 meses
5. A.A	F	43	C	15 meses
6. C.T	F	54	C	16 meses
7. O.E	F	64	B	16 meses
8. B.F	M	59	B	23 meses
9. L.C	F	60	B	19 meses
10. J.S	F	60	B	18 meses
11. A.F	M	63	C	Sincrônica
12. M.A	F	48	C	Sincrônica
13. F.P	F	64	C	8 meses
14. D.Z	F	59	C	11 meses
15. R.B	M	56	B	28 meses
16. A.M	M	74	C	30 meses
17. V.M	F	56	C	18 meses
18. T.A	F	47	C	7 meses
19. C.M	M	66	C	14 meses
20. S.S	F	56	C	7 meses
21. J.L	M	48	B	20 meses
22. R.M	F	73	B	16 meses
23. F.R	M	61	C	5 meses
24. B.R	M	47	C	sincrônica
25. V.S	F	38	C	18 meses
26. D.L	M	68	C	Sincrônica
27. F.M	M	82	C	Sincrônica
28. B.F	F	60	B	20 meses

### **3.1 DEFINIÇÕES: NOMENCLATURA DAS RESSECÇÕES HEPÁTICAS**

Há duas divisões principais para a anatomia intra-hepática: a de Couinaud (francesa) (19) e a de Goldsmith & Woodburne (anglo-saxã) (20). A partir dessas divisões, ambas apresentadas em 1957, foram elaboradas duas nomenclaturas para as ressecções hepáticas.

A nomenclatura francesa (de Couinaud) compreende 8 segmentectomias, que se constituem na retirada de qualquer um dos 8 segmentos, isolada ou em combinação.

A hepatectomia direita compreende a ressecção do fígado direito (segmentos V, VI, VII e VIII). A hepatectomia esquerda é a retirada do fígado esquerdo (segmentos II, III e IV). A retirada do fígado direito (segmentos V, VI, VII e VIII) e do setor paramediano esquerdo (segmento IV) é denominada hepatectomia direita ampliada (ou lobectomia direita) (21) e preserva apenas os segmentos I, II e III.

A hepatectomia esquerda ampliada, por sua vez, constitui-se na retirada do fígado esquerdo (segmentos II, III, IV) e do setor paramediano direito (segmentos V e VIII) (21).

A retirada dos segmentos II e III (a qual corresponde à retirada do lobo esquerdo anatômico) foi denominada de lobectomia esquerda por Couinaud (22).

A nomenclatura adotada, tanto para as citações anatômicas, quanto para as ressecções hepáticas, será a descrita acima, estabelecida por Couinaud.

### **3.2 ANÁLISE ESTATÍSTICA**

Na análise estatística, foram utilizados a curva de Kaplan-Meier para análise da curva de sobrevida, o log rank para comparação da sobrevida de acordo com o número de fatores prognósticos presentes e a regressão de Cox para controle dos fatores de confusão e interação (23). Diferenças estatísticas foram consideradas significantes com um  $p < 0,05$ . O conceito de mortalidade operatória foi aplicado para os óbitos ocorridos até o 30º dia de pós-operatório e o de mortalidade tardia

para os óbitos ocorridos no decorrer de todo o tempo de seguimento do presente estudo.

### **3.3 ÉTICA**

Os autores comprometem-se com o sigilo das informações obtidas dos prontuários. As mesmas serão utilizadas exclusivamente para publicações científicas, preservando o anonimato da identidade dos pacientes.

## **4 RESULTADOS**

### **4.1 SEXO E IDADE**

De um total de 28 pacientes estudados, 13 eram do sexo masculino (46,4%) e 15 do sexo feminino (53,6%). A média de idade foi de 60,14 anos (variando entre 43 e 82).

### **4.2 TUMOR PRIMÁRIO**

O tumor primário estava localizado no intestino grosso em 18 pacientes (64,2%) e no reto em 10 pacientes (35,8%). Em 19 pacientes (67,9%) havia metástases linfonodais regionais presentes (estágio Dukes C), e em 9 pacientes (32,1%), não havia (estágio Dukes B).

A metástase hepática foi sincrônica com o tumor primário em 5 pacientes (17,9%). Em 4 pacientes (14,3%), foi diagnosticada durante o 1º ano de seguimento e em 19 pacientes (67,9%), foi diagnosticada após o 1º ano de seguimento.

Em 4 pacientes (14,3%) o tumor primário era adenocarcinoma bem diferenciado e em 24 pacientes (85,7%) adenocarcinoma moderadamente diferenciado.

### **4.3 NÍVEL DO ANTÍGENO CARCINOEMBRIÔNICO (níveis considerados normais variam de 0 a 5 ng/ ml p/ fumantes e de 0 a 3 ng/ ml p/ não-fumantes)**

Os níveis de antígeno carcinoembriônico (CEA) medido nos 28 pacientes, no momento do diagnóstico da metástase hepática, variaram de 2 a 182 ng/ml. Os níveis de CEA foram:

- < 3 ng/ml: 3 pacientes (10,7%)
- entre 3 e 50 ng/ ml: 8 pacientes (28,6%)
- entre 50 e 100 ng/ ml: 7 pacientes (25%)
- entre 100 e 150 ng/ ml: 8 pacientes (28,6%)
- entre 150 e 200 ng/ ml: 2 pacientes (7,1%)

### **4.4 METÁSTASES HEPÁTICAS**

O número de metástases hepáticas variou de 1 a 4. A metástase era única em 19 pacientes (67,8%). Em 7 pacientes havia 2 metástases (25%). Em 1 paciente havia 3 metástases, e em 1 paciente havia 4 metástases. O tamanho das metástases variou de 1,9 cm a 12 cm. A distribuição das metástases no fígado foi unilobar em 23 pacientes (82,1%) e bilobar em 5 pacientes (17,9%).

### **4.5 RESSECÇÕES HEPÁTICAS**

A distribuição das ressecções hepáticas é mostrada na Tabela 2. Foram realizadas 38 ressecções hepáticas em 28 pacientes, assim distribuídas: 3 ressecções em cunha (não anatômicas), 16 segmentectomias, 7 lobectomias esquerdas, 8 hepatectomias direitas, 1 hepatectomia esquerda e 3 hepatectomias direitas ampliadas.

**Tabela 2 – Ressecções Hepáticas**

<b>Tipo de Ressecção</b>	<b>n</b>
Ressecção em Cunha	3
Segmentectomia	16
Lobectomia Esquerda	7
Hepatectomia Direita	8
Hepatectomia Esquerda	1
Hepatectomia Direita Ampliada	3
Total	38

Em 8 pacientes, foram realizadas mais de uma ressecção no fígado, no mesmo tempo cirúrgico. Em 20 pacientes a ressecção foi única.

Três pacientes com recidiva de suas metástases no fígado surgidas no decorrer do seguimento foram levados a laparotomia com o intuito de ressecá-las. Um deles não pode ser submetido à ressecção por apresentar metástase extra-hepática não ressecável no diafragma. Os outros 2 pacientes foram submetidos a nova ressecção hepática.

As margens foram consideradas livres de tumor quando superiores a 1cm em todos os quadrantes. Assim, em 22 pacientes (78,57%) foram obtidas margens livres de tumor com a ressecção, e em 6 pacientes (21,43%) as margens não foram livres de tumor.

Em 6 pacientes (21,42%) que foram submetidos a ressecção hepática havia doença metastática extra-hepática, que foi completamente ressecada simultaneamente à ressecção da metástase. Em 5 desses pacientes a doença metastática extra-hepática estava localizada no interior da cavidade abdominal. Em 1 paciente a doença metastática extra-hepática estava localizada no lobo inferior do pulmão direito, tendo sido ressecada através de segmentectomia pulmonar na mesma ocasião da ressecção hepática. À exceção da metástase pulmonar, descoberta pré-operatoriamente, todas as metástases extra-hepáticas foram descobertas no trans-operatório da ressecção hepática.

#### 4.6 RESULTADOS PÓS-OPERATÓRIOS

O tempo médio de internação hospitalar foi de 11,32 dias, variando de 5 a 24 dias.

A mortalidade operatória (óbitos ocorridos até o 30º dia de pós-operatório) foi de 3,6% (um paciente morreu no 5º dia do período pós-operatório, por insuficiência hepática aguda).

Até a data do último seguimento (30 de setembro de 2001), de um total de 28 pacientes, 10 foram ao óbito.

A morbidade operatória foi de 39,3% (11 pacientes com 15 complicações). As complicações pós-operatórias das ressecções hepáticas estão apresentadas na tabela 3.

**Tabela 3 – Complicações Pós-Operatórias**

<b>Complicações Pós-Operatórias</b>	<b>n</b>
Fístula biliar	4
Ascite	3
Infecção da ferida operatória	2
Gastroparesia	2
Abscesso subfrênico	1
Infecção respiratória	1
Insuficiência cardíaca	1
Insuficiência hepática aguda	1
Total	15

#### 4.7 QUIMIOTERAPIA E RADIOTERAPIA PÓS-RESSECÇÃO DO TUMOR PRIMÁRIO

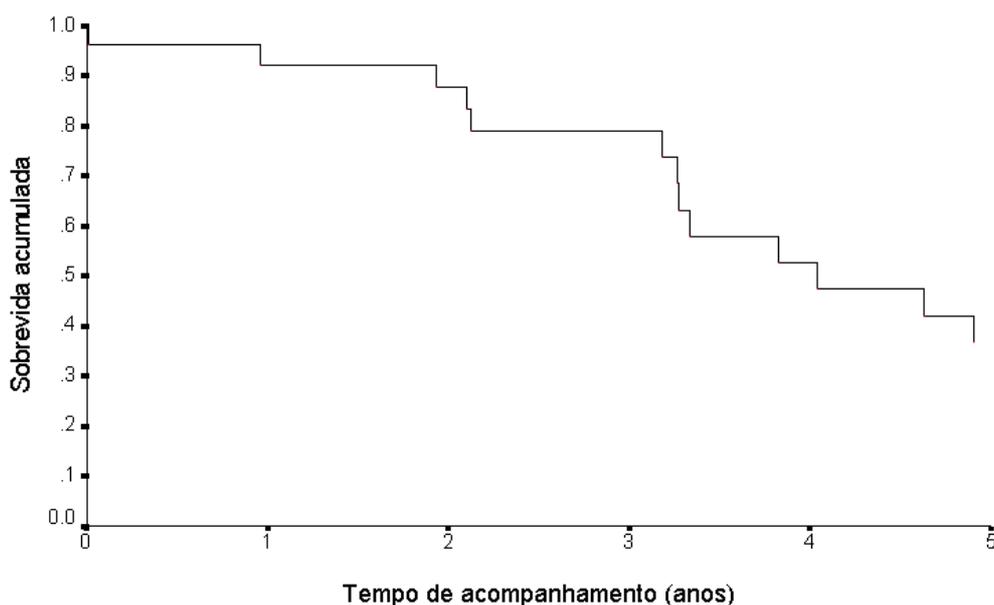
Do total de 28 pacientes estudados, todos os 19 pacientes (67,9%) com tumor colorretal Dukes estágio C foram submetidos a quimioterapia adjuvante. Os 9

pacientes (32,1%) com tumor colorretal Dukes estágio B não foram submetidos a quimioterapia.

Além disso, os 6 pacientes (21,4%) com tumor de reto estágio Dukes C foram também submetidos a radioterapia.

#### 4.8 SOBREVIDA

A curva de sobrevida de Kaplan-Meier (Figura 1) ilustra a sobrevida acumulada a longo prazo após as ressecções hepáticas. O tempo médio de seguimento dos pacientes foi de 3,7 anos variando entre 5 dias a 9,5 anos. A sobrevida dos pacientes em 1 ano foi de 92,3 %, em 2 anos de 87% , em 3 anos de 77,3%, em 4 anos de 50% e em 5 anos de 35%.



**Figura 1 – Curva de Kaplan-Meier**

A tabela 4 demonstra um resumo geral dos resultados operatórios quanto ao número de pacientes, tempo de internação, mortalidade operatória, morbidade e tempo de sobrevida em 1,2,3,4 e 5 anos.

**Tabela 4 - Resumo dos resultados operatórios em 28 pacientes**

	Resultado operatório
Número de ressecções	38
Tempo médio de internação (dias)	11,3 ( 5 a 24)
Mortalidade operatória (até o 30º PO )	1 ( 3,5% )
Sobrevida em 1ano	92,3%
Sobrevida em 2 anos	87%
Sobrevida em 3 anos	77,3%
Sobrevida em 4 anos	50%
Sobrevida em 5 anos	35%

#### **4.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA DAS VARIÁVEIS EM ESTUDO (FATORES PROGNÓSTICOS)**

Os fatores prognósticos analisados estatisticamente nesse trabalho foram:

- Estagio Dukes C do tumor primário;
- Metástase hepática com tamanho maior do que 5cm;
- Intervalo entre ressecção do tumor primário e surgimento da metástase menor do que 1 ano;
- Nível de CEA (antígeno carcinoembrionico) maior do que 100 ng/ml;
- Margens cirúrgicas na metástase hepática ressecada menores do que 1 cm;
- Presença de doença metastática extra-hepática concomitante à metástase hepática.

##### **4.9.1 Análise Estatística Univariada dos Fatores Prognósticos em Estudo**

A análise estatística univariada dos fatores prognósticos em estudo em 28 pacientes foi feita utilizando-se regressão de Cox simples e mostrou os seguintes resultados:

#### **4.9.1.1 Estágio Dukes C do tumor primário**

Os pacientes com tumor primário estágio Dukes C tiveram significativamente maior mortalidade no período de seguimento médio de 3,7 anos ( $p=0,04$ ), com probabilidade de morte 4,9 vezes maior (*proportional hazard regression*), quando comparados com os pacientes com tumor primário estágio Dukes B.

#### **4.9.1.2 Tamanho da metástase hepática maior do que 5cm**

Os pacientes com metástases hepáticas maiores do que 5cm tiveram significativamente maior mortalidade no período médio de seguimento de 3,7 anos ( $p=0,04$ ), com probabilidade de morte 3,1 vezes maior (*proportional hazard regression*), quando comparados com os pacientes com metástases hepáticas menores do que 5cm.

#### **4.9.1.3 Intervalo menor do que 1 ano entre a ressecção do tumor primário e o surgimento da metástase hepática**

Os pacientes nos quais o intervalo de tempo entre a cirurgia do tumor primário e o surgimento da metástase hepática foi menor do que 1 ano tiveram significativamente maior mortalidade no período médio de seguimento de 3,7 anos ( $p=0,01$ ), com uma probabilidade de morte 16 vezes maior (*proportional hazard regression*), quando comparados com os pacientes nos quais o intervalo de tempo entre a cirurgia do tumor primário e o surgimento da metástase foi maior do que 1 ano.

#### **4.9.1.4 Nível de antígeno carcinoembrionário maior do que 100ng/ml**

Os pacientes com nível de CEA maior do que 100ng/ml na avaliação diagnóstica inicial da metástase hepática tiveram significativamente maior mortalidade no período médio de seguimento de 3,7 anos ( $p=0,02$ ), com probabilidade de morte 9,7 vezes maior (*proportional hazard regression*), quando

comparados com os pacientes com nível de CEA menor do que 100ng/ml na avaliação diagnóstica inicial da metástase hepática.

#### **4.9.1.5 Margens cirúrgicas menores do que 1cm**

Margem cirúrgica menor do que 1cm foi um fator que não obteve significância estatística ( $p=0,28$ ) como fator preditivo de mortalidade no período médio de seguimento de 3,7 anos; porém a probabilidade de morte (*proportional hazard regression*) nesse mesmo período foi 2 vezes maior quando as margens foram menores do que 1cm.

#### **4.9.1.6 Presença de doença metastática extra-hepática**

Os pacientes com doença metastática extra-hepática concomitante com a metástase hepática (mesmo essa tendo sido ressecada com margens livres no mesmo tempo cirúrgico), tiveram significativamente maior mortalidade no período médio de seguimento de 3,7 anos ( $p=0,04$ ), com probabilidade de morte (*proportional hazard regression*) 7,3 vezes maior do que os pacientes sem doença metastática extra-hepática.

### **4.9.2 Análise Estatística Multivariada dos Fatores Prognósticos em Estudo**

A análise estatística multivariada dos fatores prognósticos em estudo foi obtida utilizando-se análise de regressão de Cox múltipla (tabela 5).

**Tabela 5 - Análise multivariada dos fatores prognósticos em estudo**

	Significância (p)	Exp (B)*	95% IC para Exp ( B )#	
			Inferior	Superior
Margens < 1cm	0,420	1,990	0,374	10,578
Doença extra hepática +	0,004	57,287	3,710	884,696
Tamanho da metástase > 5cm	0,116	3,357	0,740	15,219
Intervalo < 1ano	0,047	11,564	1,028	130,032
Tumor primário Dukes C	0,120	4,314	0,684	27,223
CEA > 100ng/ml	0,082	9,024	0,754	108,056

\*Risco relativo ou *hazard* , ou probabilidade de morte

# Intervalo de confiança de 95% para o risco relativo ou *hazard* ou probabilidade de morte

Na análise multivariada, a presença de doença metastática extra-hepática foi significativa ( $p=0,004$ ) com uma probabilidade de morte 57,3 vezes maior. O intervalo de surgimento da metástase menor do que 1 ano também foi significativo ( $p=0,04$ ), com uma probabilidade de morte 11,6 vezes maior .

O nível de CEA maior do que 100ng/ml não foi significativo ( $p=0,08$ ), porém a probabilidade de morte foi 9,0 vezes maior.

O tamanho da lesão maior do que 5cm não foi significativo ( $p=0,116$ ), porém a probabilidade de morte foi 3,3 vezes maior .

O estágio Dukes C do tumor primário não foi significativo ( $p=0,12$ ), porém a probabilidade de morte foi 4,3 vezes maior.

As margens cirúrgicas menores do que 1 cm não foram significantes, porém a probabilidade de morte foi 2 vezes maior.

Entre os fatores prognósticos estudados a presença de doença metastática extra-hepática e um intervalo entre ressecção do tumor primário e o surgimento da metástase menor do que 1 ano foram fatores prognósticos independentes de resultado adverso.

## 5 DISCUSSÃO

As metástases hepáticas são a causa mais comum de morte em pacientes com câncer colorretal (3). A sobrevida de pacientes com metástases hepáticas não ressecadas varia de 5 a 19 meses, com uma média inferior a 9 meses (3).

A quimioterapia isoladamente pode proporcionar uma sobrevida média de 15 meses (24,25).

A experiência de Scheele *et al.* (26), na Universidade de Erlangen, que analisou 434 ressecções de metástases hepáticas de câncer colorretal em um período de 32 anos (de 1960 a 1992), mostrou uma sobrevida de 32% em 10 anos e de 18% em 20 anos com uma mortalidade operatória inferior a 5%.

A comparação entre esses métodos, evidenciando a clara superioridade do método cirúrgico para o tratamento das metástases hepáticas de câncer colorretal, tornou a ressecção hepática o tratamento padrão para metástases de câncer colorretal no fígado.

A ressecção hepática é um método terapêutico seguro e eficiente para as metástases hepáticas de câncer colorretal, constituindo-se no único tratamento que oferece a oportunidade de cura da doença (27).

A análise de fatores prognósticos é utilizada para selecionar pacientes com vistas a ressecção hepática; delinear grupos de risco que necessitem terapia adjuvante pós-ressecção; fazer estimativa do tempo de sobrevida; e oferecer aos pacientes dados objetivos sobre o seu prognóstico (1).

Um grande número de fatores de risco (clínicos e patológicos), que influem na sobrevida desses pacientes, tem sido relatados; porém, a seleção de pacientes para serem submetidos a ressecção hepática permanece controversa (28). Tentativas de selecionar pacientes utilizando escore prognóstico foram propostas por Nordlinger *et*

*al.* (29) em estudo multicêntrico europeu baseado em 1568 pacientes submetidos a ressecção de metástase hepática de câncer colorretal; por Fong *et al.* (27) analisando 1001 pacientes consecutivos do *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* e por Iwatsuki *et al.* (30), analisando 305 pacientes consecutivos, na Universidade de Pittsburgh.

Os fatores prognósticos utilizados nesse estudo foram selecionados dos escores propostos por Nordlinger *et al.* (29), Fong *et al.* (27) e Iwatsuki *et al.* (30).

O objetivo desse trabalho foi determinar o impacto dos seguintes fatores prognósticos na sobrevida de pacientes submetidos a ressecção de metástases hepáticas de câncer colorretal:

1. Estágio Dukes C do tumor primário (presença ou não de metástases linfonodais)
2. tamanho da (s) metástase (s) maior (es) do que 5cm
3. intervalo menor do que 1 ano entre ressecção do tumor primário e o surgimento da metástase
4. nível de CEA maior do que 100ng/ml
5. margens livres de tumor na metástase ressecada menores do que 1cm
6. presença de doença metastática extra-hepática concomitante à metástase hepática no momento da ressecção.

#### 1 - Estágio Dukes C do tumor primário

O estágio Dukes C do tumor primário em nosso trabalho foi estatisticamente significativo na análise univariada, com uma probabilidade de morte 4,9 vezes maior; porém na análise multivariada não foi estatisticamente significativo mas a probabilidade de morte se manteve elevada (4,3 vezes maior). Resultado semelhante foi observado por Harms *et al.* (31) estudando 449 pacientes na Universidade de Munique. Outros autores encontraram significância na análise uni e multivariada e consideram o estágio Dukes C como fator prognóstico independente adverso a sobrevida porém não se constituindo em contra-indicação para a ressecção hepática (10,12,16,26,27,29,32,33).

## 2 - Tamanho da metástase maior do que 5cm

O tamanho da metástase maior do que 5 cm em nosso trabalho foi estatisticamente significativo na análise univariada, com uma probabilidade de morte 3,1 vezes maior; na análise multivariada não foi significativo mas a probabilidade de morte se manteve elevada (3,3 vezes maior). Resultados semelhantes aos nossos foram observados por Iwatsuki *et al.* (30) que, estudaram 305 pacientes consecutivos submetidos a ressecção hepática de metástases colorretais na Universidade de Pittsburg; e Wang *et al.* (34), estudando 54 pacientes na Faculdade de Medicina e Tecnologia de Taipei.

Nordlinger *et al.* (29), em estudo multicêntrico europeu, analisando 1568 pacientes, observaram que o tamanho da metástase maior do que 5 cm foi fator prognóstico independente. Resultados semelhantes ao de Nordlinger (29) também foram observados por Fong *et al.* (27), analisando 1001 pacientes consecutivos submetidos a ressecção hepática de metástases colorretais no *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*. Por outro lado, Jaeck *et al.* (33), em estudo multicêntrico, também europeu, com 1818 pacientes, não encontraram significância uni ou multivariada e não consideram o tamanho da metástase maior do que 5 cm como fator prognóstico independente.

Apesar dos dados controversos e conflitantes em relação a esse fator prognóstico e a todos os outros, há consenso na literatura (1,3-37; 38-43): não há contra-indicação para a ressecção de metástase com tamanho maior do que 5cm.

## 3 - Intervalo menor de 1 ano entre a ressecção do tumor primário e o surgimento da metástase hepática

O intervalo menor do que 1 ano entre a cirurgia do tumor primário e o surgimento da metástase em nossa série obteve significância estatística na análise univariada, com uma probabilidade de morte 16 vezes maior; e também na análise multivariada, com uma probabilidade de morte 12 vezes maior. Foi, portanto, um fator prognóstico adverso independente.

Resultados semelhantes foram observados por Fong *et al.* (27), estudando 1001 pacientes consecutivos no *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*, por Nordlinger *et al.* (29) e Gayowski *et al.* (28). Outros autores (36) também consideram o intervalo entre a ressecção do tumor primário e o surgimento da metástase hepática um fator prognóstico adverso independente. Resultados diferentes foram

relatados por Jaeck *et al.* (33), Cady *et al.* (35) e Ambiru *et al.* (37), que não consideram o intervalo entre a ressecção do tumor primário e o surgimento da metástase hepática como fator prognóstico independente. Apesar dos resultados discordantes a respeito da importância desse fator, há consenso na literatura (1,3-37, 38-44) de que o intervalo entre a ressecção do tumor primário e o surgimento da metástase no fígado não contra-indica a ressecção hepática.

#### 4 - Nível de CEA maior que 100 ng/ml

O nível de CEA (antígeno carcinoembrionico) maior do que 100ng/ml em nossa série teve significância estatística na análise univariada, com uma probabilidade de morte 9,7 vezes maior; mas na análise multivariada não alcançou significância estatística, embora a probabilidade de morte tenha se mantido elevada (9 vezes maior). Resultados semelhantes foram observados por Sugawara *et al.* (38), estudando 304 pacientes na Universidade de Tóquio e por Lise *et al.* (39), estudando 135 pacientes consecutivos na Universidade de Pádua.

Alguns estudos tem demonstrado que um nível pré-operatório de CEA com pontos de corte variando entre 20 e 200ng/ml é fator prognóstico independente (9,16,26,27,29,33 e 40). Apesar de não haver unanimidade quanto a esse ser um fator prognóstico independente, há consenso na literatura de que o nível pré-operatório de CEA, qualquer que seja, não contra-indica a ressecção hepática de metástases colorretais.

#### 5 - Margens livres de tumor menores que 1 cm

O fator prognóstico margens livres de tumor menores do que 1cm, em nossa série, não apresentou significância estatística, tanto na análise univariada como na análise multivariada. Porém a probabilidade de morte foi 2 vezes maior .

Resultado semelhante foi observado por Doci *et al.* (41), estudando 219 pacientes no Instituto Nacional de Tumores em Milão. Scheele *et al.* (26), estudando 350 pacientes na Universidade de Erlangen, observaram uma diferença estatística pequena na sobrevida em 5 anos entre pacientes com margens de 1 até 9 mm (37%) e pacientes com margens acima de 9 mm (43%). Jamison *et al.* (42), estudando 280 pacientes consecutivos na *Mayo Clinic*, observaram uma sobrevida em 5 anos de 17% quando a margem foi zero; 29% quando foi de zero a 1mm; 30% quando foi de 2 a 10 mm; e finalmente 36 % quando foi superior a 1cm. Outros

autores (16,27-30,33,35) também consideram uma margem inferior a 1cm como fator prognóstico adverso independente.

Mesmo não sendo possível obter uma margem superior a 1cm, há consenso na literatura de que a metástase deva ser ressecada e todo o esforço cirúrgico deve ser feito para assegurar uma borda completa de tecido hepático não afetado macroscopicamente por tumor (43).

#### 6 - Doença metastática extra-hepática concomitante

A presença de doença metastática extra-hepática concomitante com a metástase hepática apresentou significância estatística na análise univariada, com uma probabilidade de morte 7,3 vezes maior e na análise multivariada com uma probabilidade de morte 57,3 vezes maior, constituindo-se no mais importante fator prognóstico adverso independente do nosso trabalho. Resultados semelhantes foram obtidos por Hughes *et al.* (10,36), em estudo multicêntrico de 800 pacientes; por Fong *et al.* (27), estudando 1001 pacientes consecutivos do *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*; por Iwatsuki *et al.* (30), estudando 305 pacientes consecutivos da Universidade de Pittsburg; e por Jamison *et al.* (42), estudando 280 pacientes consecutivos da *Mayo Clinic*.

A presença de doença metastática extra-hepática representada ou por implantes peritoneais, ou em estruturas adjacentes (no diafragma ou na glândula supra-renal) foi o fator prognóstico adverso independente com maior influência na série de Fong *et al.* (27).

O estudo multicêntrico de Jaeck (33), com 1818 pacientes, não analisou o impacto desse fator prognóstico.

Embora a presença de doença tumoral extra-hepática reduza a sobrevida em 5 anos a níveis não superiores a 20% (10), a invasão direta por tumor a estruturas adjacentes, implantes localizados e metástases pulmonares não constituem contra-indicação absoluta para a ressecção hepática, desde que também possam ser ressecadas inteiramente e com margens livres (43,44).

## **6 CONCLUSÕES**

Os fatores prognósticos estudados: estágio Dukes C do tumor primário; metástase hepática maior do que 5 cm; nível de CEA maior do que 100 ng/ml e margens cirúrgicas da metástase ressecada menores do que 1 cm - não foram fatores prognósticos independentes com influência na sobrevida dos pacientes estudados.

A presença de doença metastática extra-hepática concomitante com a metástase no fígado no momento da ressecção aumentou a probabilidade de morte 57,3 vezes; e o intervalo menor do que um ano entre a cirurgia do tumor primário e surgimento da metástase hepática aumentou a probabilidade de morte 11,6 vezes, constituindo-se nos fatores prognósticos independentes com influência adversa na sobrevida.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Smith JA , De Matteo RP, Fong Y et al. Metastatic Liver Disease. In: Blumgart LH, Fong Y, Jarnagin W.R. Hepatobiliary Cancer. BC Decker Inc, 2001, pg 75-95.
2. MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL , INCA/COMPREV. Estatística INCA (Instituto Nacional do Câncer) do Câncer de Intestino Grosso no Brasil. Rio de Janeiro, Brasil, 2001.
3. Nagorney, DM. Hepatic resections for metastases from colorectal cancer. Problems in General Surgery 1987;4 (1): 83-92.
4. Ramming KP. Diseases of the colon and rectum. In: Sabiston DC. Essentials of Surgery ; WB Saunders Company, Philadelphia; 1987, 490-491.
5. Bengmark S, Hafstrom L. The natural history of primary and secondary malignant tumors of liver: the prognosis for patients with hepatic metastases from colonic and rectal carcinoma by laparotomy. Cancer 1969;23:198-202.
6. Woodington GF, Waugh JM. Results of resection of metastatic tumors of the liver. Am J Surg 1963;105:24-29.
7. Wilson SM, Adson MA. Surgical treatment of hepatic metastases from colorectal cancers. Arch Surg 1976;111:330-334.
8. Foster JH, Bermann MM. Solid liver tumor. In: Ebert P.A, ed. Major problems in clinical surgery. Philadelphia: W.B Saunders,1977:209-234.
9. Fong Y, Cohen AM, Fortner JG, et al. Liver resections for colorectal metastases. J Clin Oncol 1997;15:938-946.
10. Hughes KS, Scheele J, Sugarbaker PH. Surgery for colorectal cancer metastatic to the liver optimizing the results of treatment. Surg Clin North Am 1989;69:339-359.

11. Adson MA, Van Heerden JA, Adson MH, et al. Resection of hepatic metastases from CRC. *Arch Surg* 1984;119:647-651.
12. Hughes KS, Simon R, Songhorabodyl S, et al. Resection of the liver for colorectal carcinoma metastases: a multiinstitutional study of patterns of recurrence. *Surgery* 1986;100:278-284.
13. Schlag P, Hohengerger P, Herfarth C. Resection of liver metastases in colorectal cancer: competitive analysis of treatment results in synchronous versus metachronous metastases. *Eur J Surg Oncol* 1990;16:360-365.
14. Rosen CB, Nagorney DM, Taswell HF, et al. Perioperative blood transfusion and determinants of survival after liver resections for metastatic colorectal carcinoma. *Ann Surg* 1992;216:493-504.
15. Lehnert T, Knaebel HP, Duck M, et al. Sequential hepatic and pulmonary resections for metastatic CRC. *Br J Surg* 1999;86:241-243.
16. Cady B, Stone MD, McDermott WVJ, et al. Technical and biological factors in disease-free survival after hepatic resection for CRC metastases. *Arch Surg* 1992;127:561-568.
17. Jarnagin WR, Fong Y, Ky A, et al. Liver resection for metastatic CRC: assessing the risk of occult irresectable disease. *J Am Coll Surg* 1999;188:33-42.
18. Pietra N, Sarli L, Costi R, et al. Role of follow-up in management of local recurrences of colorectal cancer: a prospective, randomized study. *Dis Colon Rectum* 1998;41:1127-1133.
19. Couinaud C. Structures Portal Segmentation. In: Couinaud C. Controlled hepatectomies and exposure of the intrahepatic bile ducts: an anatomical and technical study. Imprimeries réunies de Chambéry. Paris, 1981.
20. Goldsmith NA. Woodburne RT. The surgical anatomy pertaining to liver resection. *Surg Gynecol Obstet* ,1957; 195: 310-318.
21. Bismuth H, Chiche L. Surgical anatomy and anatomical surgery of the liver. In: Blumgart. *Surgery of the liver and biliary tract*, vol.1. 2<sup>nd</sup> ed. Churchill Livingstone, 1994.
22. Couinaud C. Structures Terminology of The Main Principles of the hepatic surgery. In Couinaud C. *Controlled hepatectomies and exposure of the intrahepatic bile ducts*. Imprimeries réunies de Chambéry. Paris, 1981.

23. Altman DG. Practical Statistics for Medical Research. Chapman & Hall London; 365-395, 1991.
24. Sheiner PA, Brower ST: Treatment of metastatic cancer to the liver. *Sem Liver Dis* 1994;14:169.
25. Lise M, Da Pian PP, Nitti D, et al. Colorectal metastases to the liver : present results and future strategies. *J Surg Oncol Suppl* 1991;2:69.
26. Scheele J, Stang R, Altendorf-Hofmann A, et al. Resection of colorectal liver metastases. *World J Surg* 1995;19:59-71.
27. Fong Y, Fortner J, Sun L, Brennan MF et al. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer. Analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg* 1999;230:309-321.
28. Gayowski TJ, Iwatsuki S, Madariaga JR, et al. Experience in hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of clinical and pathological risk factors. *Surgery* 1994;116:703-711.
29. Nordlinger B, Guiget M, Vaillant J-C, et al. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver: a prognostic scoring system to improve case selection based on 1568 patients. *Cancer* 1996;77: 1254-1262.
30. Iwatsuki S, Dvorchik I, Madariaga JR et al. Hepatic resection for metastatic colorectal adenocarcinoma: A proposal of a prognostic scoring system *J Am Coll Surg* 1999;189 (3): 291-299.
31. Harms J, Obst T, Thorban S et al. The role of surgery in the treatment of liver metastases for colorectal cancer patients. *Hepatogastroenterology* 1999;46:2321-2328.
32. Stangl R, Altendorf-Hofmann A, Chanrley RM et al.- Factors influencing the natural history of colorectal liver metastases. *Lancet* 1994; 343: 1405-10.
33. Jaeck D, Bachellier P, Guiget et al. Long-term survival following resection of colorectal hepatic metastases *Br J Surg* 1997,84,977-980.
34. Wang JY, Chiang J-M, Jeng L-B et al. Resection of liver metastases from colorectal cancer: are there any truly significant clinical prognosticators? *Dis Colon Rectum* 1996,39:847-851.
35. Cady B, Jenkins RL ,Steele GD et al. Surgical margins in hepatic resection for colorectal metastases. A critical and improvable determinant of outcome *Ann Surg* 1998,227,4,566-577.

36. Hughes KS, Simon R, Songhorabodi S et al. Registry of Hepatic Metastases. Resection of the liver for colorectal carcinoma metastases: a multiinstitutional study for resection *Surgery* 1988; 103:277-288.
37. Ambiru S, Miyzaki M, Isono T et al. Hepatic resection for colorectal metastases – Analysis of prognostic factors *Dis Colon Rectum* 1999;42:632-639.
38. Sugawara Y, Yamamoto J, Yamasaki S et al. Estimating the prognosis of hepatic resection in patients with metastatic liver tumors from colorectal cancer with special concern for the timing of hepatectomy. *Surgery* 2001;129:408-413.
39. Lise M, Bacchetti S, Da Pian P, et al. Patterns of recurrence after resection of colorectal liver metastases: prediction by models of outcome analysis. *World J. Surg* 24,638-644,2001.
40. Younes RN, Rogatko A, Brennan MF. The influence of intra-operative hypotension and peri-operative blood transfusion on disease free survival in patients with complete resection of colorectal liver metastases. *Ann Surg* 1991;214:107-113.
41. Doci R, Bignami P, Montalto F, Gennari L. Prognostic factors for survival and disease –free survival in hepatic metastases from colorectal cancer treated by resection. *Tumori*, 81 Supplement:143-146,1995.
42. Jamison RL, Donohue JH, Nagorney DM, et al. Hepatic resection for metastatic colorectal cancer results in cure for some patients. *Arch Surg* 1997;132:505-511.
43. Scheele J, Altendorf-Hofmann. Resection of colorectal liver metastases. *Langenbeck's Arch Surg*; 384 (4): 313-327, 1999.
44. Nagakura S, Shirai Y, Yamato Y, et al. Simultaneous detection of colorectal carcinoma liver and lung metastases does not warrant resection. *J Am Coll Surg* 2001; 193: 153-160.

- **APÊNDICE 1**

-

- **PROTOCOLO DE PESQUISA**

- -

**FATORES PROGNÓSTICOS NA RESSECÇÃO DE METÁSTASES HEPÁTICAS DE  
CÂNCER COLORRETAL**

**IDENTIFICAÇÃO**

Registro SAME:

Nome:

Idade:

Sexo:

**CIRURGIA**

Diagnóstico (sítio primário):

Cirurgia(tipo de ressecção):

Data da cirurgia:

Tempo de internação (dias):

**TUMOR**

Classificação de Dukes:

Antígeno carcinoembriônico pré-operatório:

Tamanho (mm):

**METASTASE**

Quantidade:

Distribuição (uni ou bilobar):

Tamanho (mm):

Tempo entre o tumor primário e diagnóstico da metástase:

**ANATOMOPATOLOGICO (AP)**

Diagnóstico:

Margem de ressecção (mm):

Metástase extra-hepática (linfonodos, ligamento hepatoduodenal, outros):

***MORBI-MORTALIDADE***

Mortalidade Operatória (óbito ocorrido até o 30º dia do período pós-operatório)

Morbidade Operatória

Quimioterapia regional adjuvante:

Sobrevida em 3 anos:

Sobrevida em 5 anos:

Tempo entre metástase e nova metástase:

## - APÊNDICE 2

## ÍNDICE DE KARNOFKSKY “PERFORMANCE STATUS”

<b>Critério de “Performance Status</b>		
Habilitado a desempenhar atividades; sem necessidade de cuidados especiais	100	Normal; sem queixas; sem evidência de doença
	90	Apto a desempenhar atividades normais
	80	Atividades normais com esforços; alguns sinais ou sintomas de doença
Inapto a trabalhar; apto a viver em casa e com assistência para a maior parte das necessidades pessoais; quantidades variadas de assistência são necessárias	70	Cuida-se de si próprio; incapaz de desempenhar atividades normais ou de trabalhar ativamente
	60	Requer assistência ocasional mas é apto a cuidar da maior parte de suas necessidades
	50	Requer considerável assistência e cuidados médicos freqüentes
Incapaz de cuidar de si mesmo; necessita de cuidado equivalente ao institucional ou hospitalar; doença pode estar progredindo rapidamente	40	Incapacitado requer cuidados especiais e assistência
	30	Severamente incapacitado; hospitalização é indicada mesmo que a morte não seja iminente
	20	Muito doente; hospitalização é necessária; tratamento ativo de suporte é necessário
	10	Moribundo, paciente terminal
	0	Morto