

**JAIME ARTHUR PIROLA KRÜGER**

**Resultados da hepatectomia no tratamento das metástases  
hepáticas de câncer colorretal: estudo da evolução  
terapêutica entre duas eras institucionais**

Tese apresentada à Faculdade de  
Medicina da Universidade de São  
Paulo, para obtenção do título de  
Doutor em Ciências

Programa de Ciências em  
Gastroenterologia

Orientador: Prof. Dr. Paulo Herman

**São Paulo  
2020**

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

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

©reprodução autorizada pelo autor

Krüger, Jaime Arthur Pirola  
Resultados da hepatectomia no tratamento das  
metástases hepáticas de câncer colorretal : estudo  
da evolução terapêutica entre duas eras  
institucionais / Jaime Arthur Pirola Krüger. -- São  
Paulo, 2020.  
Tese (doutorado) -- Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo.  
Programa de Ciências em Gastroenterologia.  
Orientador: Paulo Herman.

Descritores: 1. Neoplasias colorretais  
2. Neoplasias gastrointestinais 3. Neoplasias  
hepáticas 4. Metástase neoplásica 5. Institutos de  
câncer 6. Sobreviventes de câncer 7. Hepatectomia  
8. Oncologia cirúrgica 9. Procedimentos cirúrgicos do  
sistema digestório

USP/FM/DBD-121/20

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

## **AGRADECIMENTOS**

Aos meus avós Ieda e Osmar, por acalentarem o sonho de transformar os filhos por meio da educação. Aos meus avós Palma e Ângelo, por mostrarem que esse caminho da transformação se dá por meio do amor, cuidado e simplicidade.

Aos meus pais, Izildinha e Ernesto, por promoverem e proverem meu crescimento com fé cega na educação, na honestidade e no trabalho.

Às minhas filhas, Helena e Fernanda, pelo tesouro das recordações comuns, por redimensionarem o significado da palavra amor.

Ao orientador, chefe e amigo Professor Paulo Herman, pela condução desta tese e do Serviço de Cirurgia do Fígado do HC FMUSP. Defensor, na prática, além das palavras, da formação de cirurgiões acadêmicos.

Ao chefe e amigo Professor Ulysses Ribeiro Junior, pelo exemplo de liderança cirúrgica construtiva, baseada em excelência acadêmica e assistencial, que tenho a honra de compartilhar nos ambientes universitário e profissional privado.

Ao amigo Professor Fábio Guilherme Caserta Maryssael de Campos, pelo estímulo ao envolvimento acadêmico e pela oportunidade na vida assistencial privada desde o momento em que egressei da residência.

Aos amigos do serviço de Cirurgia do Fígado: Paulo Herman, Fabricio Ferreira Coelho, Fabio Ferrari Makdissi, Gilton Marques Fonseca e Vagner Birk Jeismann. O convívio com estes colegas permeou minha formação e escreveu minha biografia acadêmica. Com este grupo, obtive minha formação inicial enquanto residente, participei das atividades inaugurais no ICESP, construí minha experiência enquanto assistente jovem e desenvolvi habilidades acadêmicas. Especial agradecimento ao Gilton, por compartilhar a tarefa histórica de resgate institucional na construção do maior banco de dados da América Latina em cirurgia hepática. Trabalho longo e, por vezes, inaparente, que consumiu meses valiosos de produção desta tese e de

outros trabalhos, porém resultou em casuística perene e útil para gerações futuras de pesquisas e pesquisadores.

Aos Professores Ivan Ceconello e Luiz Augusto Carneiro D'Albuquerque, pelas contínuas oportunidades oferecidas desde a residência, na preceptoria e no trabalho como assistente.

Ao Professor José Jukemura, pelo envolvimento em diferentes frentes ao longo dos anos com a pós-graduação da nossa disciplina.

Aos Coordenadores de grupo da Cirurgia do Aparelho Digestivo nos Serviços de Cirurgia do Esôfago, Estômago, Fígado, Transplante hepático, Vias Biliares e do Cólon e Reto: estas lideranças em conjunto com os respectivos assistentes são responsáveis pelo ato contínuo de manter a excelência assistencial e acadêmica únicas do HC.

Aos colegas Cirurgiões assistentes do ICESP, por assumirem o desafio de criar uma nova instituição dentro do HC, mantendo o elevado padrão cirúrgico e acadêmico, pelo suporte nos casos difíceis e nas minhas ausências.

Aos Residentes da Cirurgia do Aparelho Digestivo, que mantêm intenso interesse nas Cirurgias Hepáticas e que se empenham nos cuidados e no acompanhamento destes pacientes.

À Rossana Verónica Mendoza Lopez, pelo apoio na análise estatística e pelo interesse no desenvolvimento do conceito de sobrevida condicional, inédito em nosso meio.

A todas as funcionárias da secretaria, pós-graduação e biblioteca da Cirurgia do Aparelho Digestivo, em especial, à Myrtes Freire de Lima, Fabiana Soares, Vilma Libério e Marta Regina Rodrigues. O suporte de vocês em todas as etapas deste projeto tornou-o possível.

## NORMALIZAÇÃO ADOTADA

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

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

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

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

## SUMÁRIO

**LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS**

**LISTA DE QUADROS**

**LISTA DE GRÁFICOS**

**LISTA DE FIGURAS**

**LISTA DE TABELAS**

**RESUMO**

**ABSTRACT**

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>2</b>
<b>1.1</b>	<b>Evolução do tratamento operatório.....</b>	<b>3</b>
<b>1.2</b>	<b>Evolução do tratamento sistêmico.....</b>	<b>7</b>
<b>1.3</b>	<b>A união de duas terapias referência no manejo das MHCR.....</b>	<b>9</b>
<b>1.3.1</b>	<b>Quimioterapia de conversão ou ressecção de doença secundária irressecável .....</b>	<b>9</b>
<b>1.3.2</b>	<b>Quimioterapia e manejo do fluxo portal.....</b>	<b>10</b>
<b>1.3.3</b>	<b>Quimioterapia adjuvante após hepatectomia .....</b>	<b>12</b>
<b>1.4</b>	<b>Ablação por radiofrequência.....</b>	<b>13</b>
<b>1.5</b>	<b>Tratamento multidisciplinar: mais avanços no manejo do paciente portador de MHCR .....</b>	<b>14</b>
<b>1.6</b>	<b>Indicação de ressecção das MHCR .....</b>	<b>17</b>
<b>1.6.1</b>	<b>Indicação de ressecção das MHCR com base em fatores prognósticos .....</b>	<b>17</b>
<b>1.6.2</b>	<b>Indicação de ressecção das MHCR com base na ressecabilidade técnica .....</b>	<b>18</b>
<b>1.6.3</b>	<b>Indicação de ressecção das MHCR com base em comportamento biológico/resposta ao tratamento sistêmico .....</b>	<b>19</b>
<b>1.6.4</b>	<b>Indicação de ressecção das MHCR: processo evolutivo .....</b>	<b>20</b>
<b>2</b>	<b>JUSTIFICATIVA .....</b>	<b>25</b>
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>27</b>
<b>4</b>	<b>MÉTODOS .....</b>	<b>29</b>
<b>4.1</b>	<b>Aspecto ético.....</b>	<b>29</b>
<b>4.2</b>	<b>Desenho do estudo .....</b>	<b>29</b>

4.3	Casuística .....	30
4.4	Critérios de inclusão.....	30
4.5	Critérios de exclusão.....	31
4.6	Alocação dos grupos estudados.....	31
4.7	Variáveis estudadas.....	32
4.7.1	Características demográficas dos pacientes .....	32
4.7.2	Perfil laboratorial pré-operatório .....	32
4.7.3	Perfil oncológico .....	33
4.7.4	Resultados cirúrgicos .....	33
4.7.5	Resultados oncológicos.....	34
4.8	Indicação de hepatectomia .....	35
4.9	Tratamento oncológico clínico .....	36
4.10	Seguimento oncológico .....	37
4.11	Análise estatística.....	37
5	RESULTADOS .....	40
6	DISCUSSÃO.....	57
7	CONCLUSÃO .....	70
8	ANEXOS.....	72
8.1	ANEXO A - Resumo de trabalho apresentado na SBAD 2017, publicado no <i>ABCD express</i> 2017 .....	72
8.2	ANEXO B - Resumo de trabalho apresentado na semana brasileira de oncologia 2017, publicado no <i>Brazilian Journal of Oncology</i> 2017.....	73
8.3	ANEXO C - Trabalho completo publicado no <i>Journal of Surgical Oncology</i> , em 2018 .....	74
8.4	ANEXO D - Certificados de apresentação e premiação recebidas na SBAD 2019 .....	85
8.5	ANEXO E - Livro do congresso americano de HBP - AHPBA 2020 - contendo poster apresentado.....	88
9	REFERÊNCIAS .....	92

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

=	igual
>	menor
>	maior
5FU	5-fluoruracil
ARF	Ablação por Radiofrequência
ASA	Associação Americana de Anestesiologia
CASH	<i>Chemotherapy Associated Steatohepatitis</i>
CEA	Antígeno Carcinoembrionário
cm	centímetro
EGFR	<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>
ERA1	Primeiro Período do Estudo
ERA2	Segundo Período do Estudo
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
FOLFOX	Fluoruracil, Leucovorin e Oxaliplatina
FORLFIRI	Fluoruracil, Leucovorin e Irinotecano
HC	Hospital das Clínicas
HC/FMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
ICESP	Instituto do Câncer do Estado de São Paulo
IFL	Irinotecano, fluoruracil e leucovorin
IHPBA	<i>International Hepato-Pancreato-Biliary Association</i>
InRad	Instituto de Radiologia
LV	Leucovorin
mFLOX	FLOX Modificado
MHCR	Metástases Hepáticas de Câncer Colorretal
mm	milímetro
ng/mL	nanogramas por mililitro



PET-CT	Tomografia Computadorizada por Emissão de Póstrons
RAS	<i>Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog</i>
REDCap	<i>Research Eletronic Data Capture</i>
RIS/PACS	<i>Radiology Information System/Picture Archiving and Communication System</i>
RM	Ressonância Magnética
STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>
TC	Tomografia Computadorizada
VEGF	<i>Vascular Endotelial Growth Factor</i>

## LISTA DE QUADROS

- Quadro 1** Escores prognósticos clínicos para pacientes com tumores colorretais metastáticos para o fígado ..... 18
- Quadro 2** Sobrevidas global e condicional em 5 anos conforme ERAS e tempo de seguimento dos pacientes operados por metástases hepáticas de câncer colorretal, Janeiro de 2000 – Dezembro de 2015. Serviço de Cirurgia do Fígado HC/FMUSP, São Paulo, Brasil.....53

## LISTA DE GRÁFICOS

- Gráfico 1** Pacientes operados no Serviço de Cirurgia do Fígado (HC e ICESP/FMUSP). Os dados apresentados representam o número absoluto (n) de casos submetidos à hepatectomia para tratamento de metástases hepáticas colorretais.....21
- Gráfico 2** Sobrevida condicional em 5 anos para ERA1 (barra azul) e ERA2 (barra verde) dos pacientes operados por metástases hepáticas de câncer colorretal, Janeiro de 2000 – Dezembro de 2015. Serviço de Cirurgia do Fígado HC/FMUSP, São Paulo, Brasil.....55

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** Curva de sobrevida global dos pacientes operados por metástases hepáticas de câncer colorretal, Janeiro de 2000 – Dezembro de 2015. Serviço de Cirurgia do Fígado HC/FMUSP, São Paulo, Brasil. ....51
- Figura 2** Curva de sobrevida livre de doença dos pacientes operados por metástases hepáticas de câncer colorretal, Janeiro de 2000 – Dezembro de 2015. Serviço de Cirurgia do Fígado HC/FMUSP, São Paulo, Brasil.....51
- Figura 3** Curvas de sobrevida global por ERA dos pacientes operados por metástases hepáticas de câncer colorretal, Janeiro de 2000 – Dezembro de 2015. Serviço de Cirurgia do Fígado HC/FMUSP, São Paulo, Brasil.....52
- Figura 4** Curvas de sobrevida livre de doença por ERA dos pacientes operados por metástases hepáticas de câncer colorretal, Janeiro de 2000 – Dezembro de 2015. Serviço de Cirurgia do Fígado HC/FMUSP, São Paulo, Brasil.....52
- Figura 5** Curvas de sobrevida global (linha azul) e condicional em 5 anos (linha vermelha) para ERA1 dos pacientes operados por metástases hepáticas de câncer colorretal, Janeiro de 2000 – Dezembro de 2015. Serviço de Cirurgia do Fígado HC/FMUSP, São Paulo, Brasil. ....54
- Figura 6** Curvas de sobrevida global (linha azul) e condicional em 5 anos (linha vermelha) para ERA2 dos pacientes operados por metástases hepáticas de câncer colorretal, Janeiro de 2000 – Dezembro de 2015. Serviço de Cirurgia do Fígado HC/FMUSP, São Paulo, Brasil. ....54

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b>	Características demográficas e laboratoriais dos pacientes operados por metástases hepáticas de câncer colorretal, Janeiro de 2000 – Dezembro de 2015. Serviço de Cirurgia do Fígado HC/FMUSP, São Paulo, Brasil.....	41
<b>Tabela 2</b>	Características oncológicas dos pacientes operados por metástases hepáticas de câncer colorretal, Janeiro de 2000 – Dezembro de 2015. Serviço de Cirurgia do Fígado HC/FMUSP, São Paulo, Brasil. ....	43
<b>Tabela 3</b>	Resultados operatórios dos pacientes operados por metástases hepáticas de câncer colorretal, Janeiro de 2000 – Dezembro de 2015. Serviço de Cirurgia do Fígado HC/FMUSP, São Paulo, Brasil.....	46
<b>Tabela 4</b>	Resultados oncológicos imediatos dos pacientes operados por metástases hepáticas de câncer colorretal, Janeiro de 2000 – Dezembro de 2015. Serviço de Cirurgia do Fígado HC/FMUSP, São Paulo, Brasil. ....	48
<b>Tabela 5</b>	Probabilidade de sobrevida, média, mediana e erro padrão para a sobrevida global e sobrevida livre de doença dos pacientes operados por metástases hepáticas de câncer colorretal, Janeiro de 2000 – Dezembro de 2015. Serviço de Cirurgia do Fígado HC/FMUSP, São Paulo, Brasil.....	50

## RESUMO

Krüger JAP. *Resultados da hepatectomia no tratamento das metástases hepáticas de câncer colorretal: estudo da evolução terapêutica entre duas eras institucionais* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2020.

**Introdução:** INTRODUÇÃO: O câncer colorretal representa um dos diagnósticos oncológicos mais frequentes e cerca de metade dos pacientes diagnosticados com este tipo de tumor desenvolverão metástases hepáticas. A ressecção das metástases hepáticas de câncer colorretal (MHCR) é a melhor terapêutica na busca de ganho de sobrevida em longo prazo e cura. Os tratamentos especializados evoluíram no estadiamento (radiologia diagnóstica), no preparo pré-cirúrgico (radiologia intervencionista), no tratamento sistêmico (oncologia clínica) e no manejo operatório, de maneira que as hepatectomias são operações seguras e oferecem benefício oncológico, mesmo em casos de doença multinodular e bilateral. Apesar da progressiva melhora e complexidade terapêutica no manejo destes pacientes, na literatura, há pouca informação sobre a relação da multidisciplinaridade com desfechos oncológicos. **OBJETIVO:** Avaliar o impacto da abordagem multidisciplinar especializada nos dados demográficos, oncológicos, resultados operatórios e tardios dos pacientes operados para tratamento das MHCR no Serviço de Cirurgia do Fígado do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo. **MÉTODOS:** Estudo retrospectivo que comparou 2 períodos institucionais no tratamento das MHCR. Avaliados pacientes consecutivos submetidos à hepatectomia com intenção curativa e diagnóstico confirmado de MHCR, entre janeiro de 2000 e dezembro de 2015, com seguimento até dezembro de 2018. ERA1 correspondeu ao período de experiência inicial do serviço (janeiro de 2000 a fevereiro de 2009) e ERA2 (março de 2009 a dezembro de 2015) que correspondeu ao período após adoção de ambiente multidisciplinar especializado. Analisou-se perfil demográfico, laboratorial, oncológico, resultados cirúrgicos e sobrevida (global e condicional). **RESULTADOS:** Foram operados 383 pacientes (402 hepatectomias), sendo 98 pacientes na ERA1 e 285 na ERA2. Na ERA1, os pacientes apresentavam maior valor médio de CEA (177,0 ng/dL vs. 70,3 ng/dL  $p < 0,001$ ), maior tamanho médio do maior nódulo ressecado (47,5 mm vs. 33,9 mm  $p < 0,001$ ) ao passo que, na ERA2, foi mais comum o diagnóstico de MHCR sincrônica (70,0% vs. 58,5%  $p = 0,041$ ), bilobar (22,3% vs. 34,8%  $p = 0,025$ ) e multinodular (22,8% vs. 11,5%  $p = 0,031$ ). Na ERA2, houve exposição mais frequente à quimioterapia pré-operatória (77,3% vs. 34,1%  $p < 0,001$ ). Nos resultados operatórios na ERA2, observou-se aumento no emprego de ressecções minimamente invasivas (22,2% vs. 1,1%  $p < 0,001$ ), de hepatectomias menores (65,9% vs. 42,6%  $p < 0,001$ ) e de ressecções não anatômicas

(40,7% vs.12,8%  $p < 0,001$ ). Houve, ainda, mudança no número de nódulos tratados por ablação por radiofrequência, ERA1 média de 3,1 nódulos vs. ERA2 média de 1,4 nódulos ( $p = 0,010$ ). As complicações pós-operatórias foram semelhantes entre os grupos estudados (ERA1 32,3% vs. ERA2 36,3%  $p = 0,481$ ) e houve menor número de pacientes que necessitou de transfusão na ERA2 (ERA1 35,9% vs. ERA2 16,7%  $p < 0,001$ ). As margens cirúrgicas não apresentaram variações significativas entre ERAS. A sobrevida global em 5 anos foi de 34,5% para ERA1 e 48,0% para ERA2 ( $p = 0,011$ ). No período de 1 a 5 anos, a sobrevida condicional em 5 anos variou de 35% a 62% na ERA1 e de 45,9% a 63,6% na ERA2. CONCLUSÃO: Os dados demográficos permaneceram estáveis entre os períodos estudados. O perfil oncológico diferiu entre os grupos, na ERA2, houve menor valor médio de CEA, menor tamanho médio das lesões operadas, maior frequência de doença sincrônica, bilobar e multinodular. O manejo cirúrgico observado na ERA2 demonstrou uso mais frequente de tratamento quimioterápico, e incremento de estratégias cirúrgicas e ablativas de preservação do parênquima, sem aumento de complicações e sem sacrifício de margens oncológicas. Por fim, a adoção de ambiente multidisciplinar especializado permitiu ganho de sobrevida global e condicional aos pacientes expostos às estratégias adotadas na ERA2.

Descritores: Neoplasias colorretais; Neoplasias gastrointestinais; Neoplasias hepáticas; Metástase neoplásica; Institutos de câncer; Sobreviventes de câncer; Hepatectomia; Oncologia cirúrgica; Procedimentos cirúrgicos do sistema digestório.

## ABSTRACT

Krüger JAP. *Results of hepatic resection on the treatment of colorectal cancer liver metastases: a study of the therapeutic evolution along two institutional eras* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2020.

**INTRODUCTION:** colorectal cancer is one of the most frequent oncological diagnoses and along the course of the disease about half of the patients will develop hepatic metastasis. Liver resection is the best treatment for long-term survival and cure. Specialized treatment evolved on staging (diagnostic radiology), pre-surgical management (interventional radiology), systemic treatment (clinical oncology) and on surgical management, in a way that hepatectomies are safe operations and offer oncological benefits even in cases of bilateral and multinodular disease. Despite progressive improvement and increased complexity on the management of those patients, there is little information on the literature about the relationship of multidisciplinary and oncologic outcomes. **AIM:** evaluate the impact of specialized multidisciplinary care on demographical and oncological data, as well as operative and late outcomes of patients undergoing liver resection for colorectal cancer liver metastasis (CRLM) on the Liver Surgery Unit, Hospital das Clínicas – University of Sao Paulo. **METHODS:** retrospective study comparing two institutional periods on the management of colorectal cancer liver metastases. Consecutive patients undergoing curative intent hepatectomy and histologically proven CRLM were evaluated between January 2000 to December 2015, with follow up until December 2018. Patients were allocated to two groups: ERA1 corresponded to the initial experience period (January 2000 to February 2009) and ERA2 (March 2009 to December 2015) corresponded to the period after the adoption of multidisciplinary specialized care. Demographic, clinical, oncological, perioperative and survival (global and conditional) data were analyzed. **RESULTS:** There were 383 patients (402 hepatectomies) being 98 patients in ERA1 and 285 in ERA2. In ERA1 patients presented higher mean CEA value (177.0 ng/dL vs. 70.3 ng/dL  $p < 0.001$ ), larger mean volume of largest resected nodule (47.5 mm vs. 33.9 mm  $p < 0,001$ ) and in ERA2 there were more synchronous (70.0% vs. 58.5%  $p = 0.041$ ), bilobar (22.3% vs. 34.8%  $p=0.025$ ) and multinodular CRLM (22.8% vs. 11.5%  $p=0.031$ ). In ERA2 patients were exposed more frequently to preoperative chemotherapy (77.3% vs. 34.1%  $p < 0.001$ ). Operative results indicated in ERA2 an increase in minimally invasive resections (22.2% vs. 1.1%  $p < 0.001$ ), minor hepatectomies (65.9% vs. 42.6%  $p < 0.001$ ) and non-anatomic resections (40.7% vs.12.8%  $p < 0.001$ ). Additionally, the mean number of tumors undergoing radiofrequency ablation changed from 3.1 nodules in ERA1 to 1.4 nodules in ERA2 ( $p = 0.010$ ). Postoperative complications remained



unchanged between ERAs (ERA1 32.3% vs. ERA2 36.3%  $p = 0.481$ ) and fewer patients required blood transfusion in ERA2 (ERA1 35.9% vs. ERA2 16.7%  $p < 0.001$ ). Surgical margins didn't present significant variation between ERAs. Five-year global survival was 34.5% in ERA1 and 48.0% in ERA2 ( $p = 0.011$ ). From the first to fifth year follow-up, five-year conditional survival ranged from 35% to 62% in ERA1 and from 45.9% to 63.6% in ERA2. **CONCLUSION:** Demographical data remained stable throughout the study period. Oncological profile varied between groups, in ERA2 there were lower CEA levels, smaller mean tumor diameter and higher incidence of synchronous, bilobar and multinodular tumors. Surgical management shifted in ERA2, being most patients managed with preoperative chemotherapy and parenchymal sparing surgery and thermo ablative procedures, without increasing complications or sacrificing surgical margins. At last, the adoption of a specialized multidisciplinary environment resulted in increased global and conditional survival for patients exposed to the strategies adopted in ERA2.

**Descriptors:** Colorectal neoplasms; Gastrointestinal neoplasms; Liver neoplasms; Neoplasm metastasis; Cancer care facilities; Cancer survivors; Hepatectomy; Surgical oncology; Digestive system surgical procedures.

# **1 INTRODUÇÃO**

---

## 1 INTRODUÇÃO

O câncer colorretal é a neoplasia gastrointestinal mais comum e um dos diagnósticos oncológicos mais frequentes em nosso país. No Brasil, projeções para o ano de 2018 indicaram que os tumores de cólon e reto seriam a segunda neoplasia maligna de maior incidência em mulheres (18.980 casos novos; 9,4% do total de casos) e a terceira em homens (17.380 casos novos; 8,1% do total de casos)<sup>1</sup>. Dados internacionais também evidenciaram uma grande incidência do câncer de cólon e reto, com cerca de 1.800.000 novos casos (1.005.000 em homens e 795.000 em mulheres) e um total de 881.000 óbitos decorrentes da doença<sup>2</sup>. Ao contrário do que ocorre em países desenvolvidos, países como o Brasil ainda contam com incidência crescente da doença, com expectativa de aumento no número de casos diagnosticados e decorrente impacto na saúde pública secundário à demanda terapêutica<sup>2-4</sup>.

Nesta doença de elevada prevalência, a ocorrência de metástases hepáticas é evento comum e um dos principais determinantes de sobrevida<sup>5</sup>. Lesões secundárias hepáticas atingem 25% dos pacientes já na apresentação inicial da doença e outros 25% desenvolverão metástases durante o seguimento oncológico<sup>6</sup>.

Diversos fatores influenciam a expectativa de vida do paciente com metástases hepáticas de câncer colorretal (MHCR). O prognóstico pode ser influenciado pela relação temporal entre a detecção da metástase após tratamento do tumor primário, número de lesões hepáticas secundárias, extensão do acometimento hepático (seja em quantidade de segmentos acometidos seja em volume das lesões), níveis de marcador tumoral, presença de doença extra-hepática, perfil genético, entre outros. Apesar da multiplicidade destes determinantes de sobrevida na MHCR, sabe-se que, em qualquer cenário, na ausência de tratamento direcionado para a lesão hepática, a sobrevida é pobre com a quase totalidade dos pacientes

perecendo no primeiro ou segundo ano de seguimento<sup>5</sup>. O seguimento de pacientes com achado intraoperatório incidental de metástases hepáticas durante colectomias eletivas mostrou sobrevida média de 7,2 meses<sup>7</sup>. Outro trabalho dedicado à história natural do paciente com MHCR demonstrou que apenas 7,9% dos pacientes sobreviviam 2 anos sem tratamento dirigido às metástases<sup>8</sup>. Considerando o prognóstico de longo prazo, estes estudos de avaliação da história natural das MHCR não relatam sobreviventes em 5 anos.

### **1.1 Evolução do tratamento operatório**

As primeiras hepatectomias bem-sucedidas no tratamento das MHCR foram descritas na década de 60, em casos nos quais, incidentalmente, se identificou lesão hepática secundária no intraoperatório de cirurgias para tratamento de tumores de cólon. Em alguns casos, havia lesão à distância (hematogênica) do tumor primário, em outros, extensão tumoral direta para o fígado. A remoção das lesões hepáticas foi realizada, demonstrando que a ressecção hepática era tecnicamente factível, e o seguimento sugeriu que poderia implicar em ganho de sobrevida com seguimento de 5 anos após a ressecção hepática<sup>9,10</sup>.

Na segunda metade dos anos 70, James Foster realizou pesquisa multicêntrica, conduzida à época com visitas presenciais a 98 hospitais que haviam iniciado a experiência com cirurgia hepática, que resultou na publicação de uma série de casos submetidos ressecção de lesões hepáticas secundárias<sup>11</sup>. Na introdução daquele artigo, o autor cita preocupação com as operações sobre o fígado, uma vez que se tratava, à época, “de cirurgia em órgão vascular sem planos claros ou seguros para ressecção, no qual tentativas de remoção de doença secundária resultaram mais comumente em desventuras hemorrágicas”. Cita, ainda, que as taxas de mortalidade relatadas naquele tempo eram elevadas e, provavelmente, as não relatadas, ainda maiores. Questionava se as hepatectomias

poderiam ser conduzidas com segurança e se haveria benefício no prognóstico em relação à história natural da doença.

A pesquisa de campo realizada por Foster ao longo daquelas visitas resultou no *Liver Tumor Survey*, realizando uma coletânea de dados operatórios em diversas instituições, agrupando o resultado de mais de 400 hepatectomias. Destes casos, 259 pacientes foram submetidos à hepatectomia para ressecção de MHCR com taxa de mortalidade de 5% e sobrevida global em 5 anos de 22%.

O tratamento cirúrgico destas lesões foi lentamente ganhando aceitação e, em 1976, surgiu o primeiro trabalho comparativo que avaliou os resultados da cirurgia hepática nos pacientes portadores de MHCR. Naquele ano, Wilson e Adson realizaram um estudo de caso-controle no qual avaliaram a sobrevida de pacientes submetidos à ressecção cirúrgica em comparação àqueles que foram seguidos apenas com medidas paliativas<sup>12</sup>. Foram analisados 60 pacientes e, considerando seguimento em 5 anos, houve sobreviventes (15 casos em 54 acompanhados) apenas no grupo operado com doença uninodular. O estudo concluiu que a hepatectomia seria benéfica nos casos de MHCR, principalmente na abordagem da doença oligometastática, de baixo volume tumoral.

Na década seguinte, surgiram novos trabalhos comparando ressecção e suporte paliativo aproveitando a crescente experiência com os casos operados na *Mayo Clinic* e previamente estudados por Wilson e Adson. Em 1983, Wagner e cols. realizaram estudo interessante sobre a história natural da doença, com o entendimento de que, à época, na ausência de terapia paliativa efetiva, qualquer nova proposta de tratamento oncológico deveria ser comparada à evolução do câncer não tratado<sup>13</sup>. Neste sentido, o trabalho de Wagner incluiu apenas pacientes com achado de metástases hepáticas durante laparotomia para ressecção de neoplasia primárias do cólon. Entre os anos de 1943 e 1976, 466 pacientes foram diagnosticados com tumores hepáticos secundários incidentais durante colectomias eletivas. A análise de sobrevida incluiu apenas pacientes com doença hepática exclusiva (n = 252), com o intuito de compreender a evolução natural daqueles casos com

doença restrita ao fígado e que não tiveram a sobrevida influenciada por metástases em outros sítios anatômicos. Este foi o primeiro trabalho que correlacionou a extensão do acometimento hepático com sobrevida e demonstrou que pacientes com lesões hepáticas únicas apresentavam sobrevida em 3 anos de 21%; aqueles portadores de doença multinodular unilobar (unilateral) sobrevida de 6% e aqueles com múltiplos nódulos bilobares (bilaterais) atingiam apenas 4% de sobrevida no mesmo período. Neste estudo, nenhum paciente multinodular sobreviveu além de 3 anos e apenas 1 paciente com doença uninodular (2% naquela casuística) atingiu os 5 anos de seguimento. Cabe ressaltar que, embora não tenha sido interesse do trabalho, a demonstração de que casos com doença hepática exclusiva e restrita à lesão única ou a um único lobo hepático favorecia a indicação de hepatectomia.

Adson e cols. deram seguimento ao estudo de Wagner e, no ano seguinte (1984), produziram mais um artigo científico de grande relevância<sup>14</sup>. Na busca do melhor entendimento e manejo das MHCR, postularam os fatores limitantes daquele tempo para tal tratamento: 1) falta de conhecimento do verdadeiro estágio do tumor; 2) falta de bons determinantes de prognóstico; e 3) conhecimento limitado sobre a história natural da doença. Naquela época, já especulavam que, no futuro, marcadores biológicos e exames de imagem resolveriam o principal limitante para tratamento adequado das MHCR: ignorância sobre o estadiamento tumoral antes da abordagem operatória. O estudo considerou a mesma casuística estudada por Wagner, fez análise de casos-controles históricos compostos por 252 pacientes que tiveram a lesão hepática biopsiada para confirmação histológica e não foram tratados com ressecção. Estes pacientes foram agrupados em casos potencialmente operáveis, ou seja, novamente aqueles uninodulares e multinodulares unilobares. Os casos do grupo ressecção incluíram apenas pacientes submetidos a ressecções em cunha e lobectomias anatômicas direitas ou esquerdas, ou seja, na primeira situação, pacientes com doença uninodular e, na segunda, pacientes com doença multinodular unilobar. O agrupamento de pacientes com

características oncológicas semelhantes submetidos a tratamentos distintos permitiu comparar se haveria benefício da intervenção cirúrgica sobre o fígado em comparação à evolução natural da doença. Nos casos não operados, a sobrevida média foi de 24 meses para lesões únicas e 18 meses para lesões múltiplas. Os 141 casos operados (74 ressecções menores e 67 ressecções maiores) apresentaram evolução mais favorável, com sobrevida global em 5 anos de 25% (chegando a 51% no subgrupo de pacientes com estadiamento favorável no tumor primário – Dukes A), sem mortalidade nas ressecções menores e 4% de mortalidade nas hepatectomias maiores. Este estudo consolidou as hepatectomias no manejo das MHCR como operações seguras, com baixa mortalidade e ganho de sobrevida em longo prazo para pacientes outrora considerados incuráveis.

Em 1988, foi publicado trabalho multicêntrico baseado nos dados do *Registry of Hepatic Metastases* criado por meio da colaboração de 24 instituições norte-americanas e europeias com o intuito de reunir dados que contemplassem as indicações para ressecção e seus resultados<sup>15</sup>. O estudo englobou 859 pacientes, com sobrevida global de 33% e sobrevida livre de doença de 21% em 5 anos.

Outra publicação historicamente relevante foi conduzido por Scheele e cols.<sup>16</sup>. Entre os anos 1960 e 1992, 1718 pacientes com MHCR foram avaliados. Destes, 469 foram submetidos à ressecção hepática: 17 casos submetidos à cirurgia de *debulking* para lesões volumosas e sintomáticas, em 12 casos, foi feita remoção completa das lesões hepáticas com doença extra-hepática residual de pequeno volume, em 6 casos de citorredução antes de quimioterapia regional e os demais 434 pacientes submetidos a hepatectomias com ressecção completa e intenção curativa. Avaliando a ressecabilidade global da série, hepatectomia com intenção curativa, foi possível em 25,3% dos casos. Do ponto de vista temporal, esta proporção apresentou progressivo aumento dos anos 60 (3,7%) aos anos 70 (12,7%) e décadas seguintes (31%). A sobrevida global foi 45% e 33% em 3 e 5 anos, respectivamente.

Os artigos acima foram os pioneiros que demonstraram o papel da cirurgia hepática como fator de mudança na evolução natural da doença, conceito reforçado por casuísticas expressivas que se seguiram, tornando a cirurgia método de referência no tratamento das MHCR. Naquele momento histórico, entendeu-se que, apesar do impacto negativo no prognóstico oncológico, as lesões secundárias no fígado não mais indicavam doença incurável, de maneira que pacientes antes vistos como candidatos a manejo paliativo agora se apresentavam como potenciais candidatos cirúrgicos, portadores de uma forma tratável de doença avançada.

Tal fato foi confirmado em sucessivos estudos mostrando um grande número de pacientes tratados com ganho de sobrevida em longo prazo, chegando a taxas de sobrevida em 5 anos ao redor de 50%<sup>17</sup>.

## **1.2 Evolução do tratamento sistêmico**

A maioria das lesões primárias colorretais é passível de controle local bem-sucedido com tratamento operatório, de maneira que 70% a 80% dos pacientes serão tratados inicialmente com cirurgia<sup>18</sup>. Os demais casos manifestarão, na apresentação inicial ou no seguimento após a ressecção do tumor primário, doença metastática<sup>6,19</sup>. O desenvolvimento de terapia sistêmica se deu, inicialmente, para o tratamento destes últimos 2 cenários clínicos, seja no cenário metastático irresssecável seja no tratamento das lesões recorrentes após cirurgia do tumor primário.

À semelhança do ocorrido com o tratamento operatório, a quimioterapia evoluiu ao longo de décadas no manejo do câncer colorretal metastático, sobretudo nos últimos 30 anos. Embora desenvolvido em 1957, o 5-fluoruracil (5FU) permaneceu longo período com aplicabilidade limitada no manejo do câncer colorretal metastático. Os estudos clínicos iniciais demonstravam sobrevidas que oscilavam entre 6 e 12 meses, que se assemelhavam à evolução natural da doença, colocando a terapia baseada



em 5FU como recurso terapêutico pouco eficaz no tratamento do câncer colorretal metastático<sup>20</sup>.

Estudos experimentais pré-clínicos indicavam que o efeito do 5FU poderia ser potencializado pela associação com o leucovorin (LV)<sup>21</sup> e a transposição deste conhecimento para a prática resultou em consistente melhora terapêutica, modificando a premissa de que o tratamento sistêmico não ofereceria benefícios frente ao manejo clínico paliativo. Ao longo dos anos 90, estudos relevantes avaliando a associação 5FU e LV<sup>22,23</sup> consolidaram o papel da quimioterapia no manejo da doença metastática, prolongando a sobrevida global média para cerca de 12 meses no cenário paliativo.

Subsequente geração de drogas e regimes terapêuticos promoveu ampliação na eficácia do tratamento paliativo. A associação de oxaliplatina ou irinotecano ao bem-sucedido esquema 5FU+LV, entre os anos 90 e 2000, resultou em regimes terapêuticos de maior eficácia que promoveram ganho de sobrevida adicional com taxas de resposta de 39% a 50,7%, sobrevida livre de progressão de 6,7 a 9 meses e sobrevida global de 14,8 a 17,4 meses<sup>24-26</sup>. A terapia dupla baseada em irinotecano (FOLFIRI) ou baseada em oxaliplatina (FOLFOX) apresenta resultado semelhante nos dois regimes<sup>27</sup> e pode ser empregada de maneira sequencial com o intuito de promover ganho de sobrevida<sup>28</sup>, resultando em sobrevivência média de 21,5 meses. Estas associações terapêuticas passaram a ser referência no manejo do câncer colorretal metastático e a próxima fronteira de estudos se tornou a associação com terapias-alvo baseadas em anticorpos monoclonais.

O combate à angiogênese tumoral foi idealizado no começo dos anos 70 por Folkman, mas se concretizou em estudos clínicos no câncer colorretal metastático cerca de 3 décadas depois<sup>20</sup>. Em 2004, o estudo AVF 2107 comparou o tratamento entre pacientes recebendo terapia com irinotecano, 5FU e LV (esquema IFL) *versus* aqueles utilizando esta terapia tríplice em associação ao bevacizumab, um monocorpo anticlonal anti-VEGF (de *vascular endothelial growth factor*, em Português, fator de crescimento

vascular endotelial)<sup>29</sup>. O resultado do estudo demonstrou que houve benefício na associação do bevacizumab, resultando em taxa de resposta de 44%, tempo livre de progressão de 10,6 meses e sobrevida global de 20,3 meses.

Ainda na avaliação dos resultados da associação de quimioterápicos com anticorpos monoclonais, outros estudos buscaram avaliar os efeitos do tratamento com *anti-receptor* do fator de crescimento epidérmico (EGFR - em Inglês, *epidermal growth factor receptor*). Estes trabalhos foram os pioneiros a avaliar uma terapia guiada por perfil molecular dos tumores. Os agentes cetuximab e panitumumab foram testados em pacientes com tumores sem mutações no gene RAS (do Inglês: *rat sarcoma viral oncogene homolog*), uma subpopulação de portadores de MHCR que melhor responde a estes agentes. O estudo CRYSTAL investigou a associação de FOLFIRI com cetuximab, resultando em sobrevida global de 23,5 meses naqueles sem mutação no gene RAS<sup>30,31</sup>. Estudo PRIME analisou a associação do esquema FOLFOX com panitumumab, resultando em sobrevida global de 23,9 meses<sup>32</sup>.

Pode-se observar que houve considerável melhora no tratamento paliativo ao longo dos anos com a associação de drogas, cada vez mais efetivas, evoluindo de sobrevidas de pouco meses em regime monodroga com 5FU até quase dois anos nos esquemas de terapia sistêmica tríplice.

### **1.3 A união de duas terapias referência no manejo das MHCR**

#### **1.3.1 Quimioterapia de conversão ou ressecção de doença secundária irressecável**

Em 1996, Henri Bismuth e cols. publicaram trabalho em que mostravam uma nova aplicabilidade da quimioterapia em pacientes portadores de MHCR<sup>33</sup>. Como responsável por um dos mais tradicionais serviços de cirurgia de fígado do mundo, recebeu para avaliação de

ressecção de metástases hepáticas de neoplasias colorretais um total de 434 pacientes entre 1988 e 1994. Cento e quatro casos foram considerados ressecáveis e levados à cirurgia; os demais 330 tratados com intuito paliativo com quimioterapia. Naquela época, o *Hôpital Paul Brousse* havia adotado, pioneiramente, o protocolo FOLFOX e 53 daqueles pacientes obtiveram resposta clínica-radiológica suficiente para indicação de tratamento operatório. A sobrevida global destes pacientes após a ressecção alcançou 54% e 40% em 3 e 5 anos, respectivamente. Esta série de casos fez com que o tratamento sistêmico fosse considerado além das suas aplicabilidades habituais (paliação e adjuvância), atuando no resgate de pacientes inicialmente irressecáveis para o tratamento operatório potencialmente curativo. Convencionou-se nomear este tratamento de quimioterapia de conversão por converter a modalidade terapêutica aplicada nos pacientes.

Esta população foi reavaliada nesta mesma instituição com maior número de casos e maior tempo de seguimento. Observou que 13% dos pacientes inicialmente considerados paliativos puderam ser resgatados para cirurgia por meio desta estratégia. Cento e oitenta e quatro pacientes foram operados após terapia de conversão e estes casos obtiveram, em 10 anos, sobrevida livre de doença de 15% e global de 27%. Neste cenário de doença avançada e pacientes candidatos a tratamento paliativo exclusivo, foi possível oferecer cura a 15% dos doentes e, sobrevida de longo prazo, a 27%<sup>34</sup>.

### **1.3.2 Quimioterapia e manejo do fluxo portal**

Apesar do sucesso do manejo operatório das MHCR, há casos em que a extensão da doença no fígado e/ou o remanescente hepático após cirurgia podem limitar o tratamento cirúrgico. Nestas situações, a cirurgia *per se* pode não ser suficiente como estratégia de controle das metástases. Em 2000, Azoulay e cols. estudaram o papel da embolização portal no preparo pré-operatório de pacientes candidatos a hepatectomias maiores no

tratamento das MHCR<sup>35</sup>. O intuito deste manejo é induzir atrofia do lobo a ser ressecado com conseqüente hipertrofia compensatória do futuro lobo remanescente, reduzindo os riscos de insuficiência hepática pós-operatória. Foram estudados 30 pacientes com indicação de ressecção de quatro ou mais segmentos contíguos e com remanescente hepático insuficiente. Neste trabalho, além do manejo do remanescente hepático, também houve necessidade de manejo da carga tumoral hepática com realização de quimioterapia neoadjuvante em todos os pacientes do estudo. Após embolização, houve ganho médio de volume de 42%, em todos os 30 casos, haveria volume remanescente suficiente para hepatectomia. Ao final, apenas 2 pacientes não foram operados, um por complicações relacionadas à embolização e outro por recusa cirúrgica.

Também no ano de 2000, Adam e cols. publicaram um novo trabalho associando técnicas que permitissem ressecção em pacientes com grande carga tumoral hepática<sup>36</sup>. Foram estudados 16 pacientes que poderiam obter ressecção completa de todos os focos tumorais caso houvesse resposta ao tratamento sistêmico seguido de primeiro tempo de hepatectomia (remoção de todos os depósitos em lobo esquerdo), embolização portal seletiva e posterior hepatectomia direita. Esta estratégia complexa em múltiplas etapas (estagiada) permitiu ressecção em 13 pacientes (81%), oferecendo sobrevida global em 3 anos de 35% e sobrevida média de 31 meses após a segunda hepatectomia. Estes dados favoráveis à abordagem sistemática com quimioterapia eficaz e ressecção em 2 tempos foram ratificados por uma casuística moderna, na qual Brouquet e cols. analisaram a experiência do *MD Anderson Cancer Center* no manejo destes pacientes<sup>37</sup>. Foram comparados 65 pacientes submetidos à estratégia de ressecção em 2 tempos com 62 pacientes metastáticos, potencialmente ressecáveis, porém submetidos a tratamento clínico exclusivo. A sobrevida global, em 3 anos, foi de 67 vs. 41% e, em 5 anos, foi de 51 vs. 15% para os grupos hepatectomia em 2 tempos e tratamento paliativo, respectivamente.

### 1.3.3 Quimioterapia adjuvante após hepatectomia

Apesar de representar estratégia de sucesso na remoção das lesões do fígado, o seguimento após hepatectomia indica elevada taxa de recidiva, com cerca de 50% dos pacientes operados apresentando novos focos tumorais, intra e/ou extra-hepáticos, no primeiro biênio de seguimento. Em 5 anos de acompanhamento, cerca de 65% dos pacientes apresentarão recidiva, metade destes no fígado<sup>38-40</sup>.

O tratamento adjuvante para tumores colorretais localmente avançados, nos estágios II (com fatores de risco) e III, mostrou redução das taxas de recidiva, com conseqüente impacto favorável na sobrevida dos pacientes tratados<sup>41</sup>. Com o mesmo intuito de melhorar o controle tumoral após hepatectomias, diminuindo a ocorrência de recidivas, este mesmo racional foi levado para o tratamento quimioterápico após cirurgia hepática<sup>42</sup>, resultando nos primeiros trabalhos que avaliaram a adjuvância após hepatectomia.

Mitry e cols. realizaram estudo agrupando casuísticas de dois estudos prospectivos que avaliaram adjuvância após hepatectomia com o esquema 5FU e LV<sup>43</sup>. O resultado em favor da adjuvância não se mostrou estatisticamente significativo, apesar de apresentar aumento da sobrevida média de 47,3 para 62,2 meses.

Outra estratégia avaliada foi a abordagem com tratamento sistêmico perioperatório, ou seja, aplicando quimioterapia antes e depois da hepatectomia. Este conceito foi desenvolvido com a lógica de proporcionar cirurgia em tumores menores, bem como permitiria selecionar o melhor regime para tratamento pós-operatório conforme resposta terapêutica inicial, e, por fim, a compleição do tratamento após hepatectomia poderia oferecer os mesmos resultados favoráveis obtidos no manejo adjuvante do tumor colorretal primário. Com esta proposta, avaliou-se o emprego do regime FOLFOX perioperatório, que resultou em aumento na sobrevida livre de progressão em 3 anos (28,1% para 35,4%)<sup>44</sup>, sem conseqüente alteração significativa na sobrevida média (grupo quimioterapia perioperatória 61,3

meses contra 54,3 meses no grupo cirurgia isolada) ou na sobrevida estimada em 5 anos (grupo quimioterapia perioperatória 51,2% contra 47,8% meses no grupo cirurgia,  $p = 0,34$ )<sup>45</sup>.

Na prática clínica, observamos a frequente associação do tratamento quimioterápico com a hepatectomia no manejo das MHCR. Do ponto de vista científico, há claro benefício da quimioterapia no tratamento paliativo e na adjuvância, porém os resultados da associação no perioperatório da hepatectomia ainda aguardam resultados científicos mais fundamentados.

#### 1.4 Ablação por radiofrequência

O intuito de oferecer controle da doença hepática associado ao desenvolvimento de métodos termoablativos ampliou as possibilidades de tratamento das MHCR<sup>46,47</sup>.

Em 2004, Abdalla e cols. avaliaram o papel da atuação conjunta da ablação por radiofrequência (ARF) com a cirurgia hepática no tratamento das MHCR<sup>48</sup>. Durante a laparotomia, realizou-se estadiamento intraoperatório e, conforme achados e conduta tomada, os pacientes foram distribuídos nos seguintes grupos: 1) ressecção completa; 2) ressecção + ARF; 3) ARF apenas e 4) sem possibilidade de tratamento operatório, seja por meio de ressecção, seja por ARF. Do total de 418 pacientes estudados, a distribuição entre os grupos foi de 198, 101, 57 e 70 casos, respectivamente. A proposta de tratamento seria realizar ressecção sempre que possível reservando a ARF para tratamento de lesões múltiplas irressecáveis ou para tratamento de lesão cuja ressecção resultasse em remanescente hepático insuficiente.

O grupo submetido à hepatectomia isolada evidenciou melhor resultado em termos de sobrevida aos 3 anos: 73%, *versus* 43% no grupo hepatectomia + ARF e 37% no grupo ARF isolada. A ARF foi empregada em casos nos quais a doença hepática era extensa e não poderia ser totalmente

controlada cirurgicamente. Este grupo seria destinado ao tratamento paliativo caso não houvesse disponibilidade de tratamento ablativo.

Outro trabalho relevante que avaliou a associação ARF e hepatectomia foi produzido na França por Elias e cols., que estudaram pacientes com metástases irresssecáveis e que foram tratados com a associação de quimioterapia, ARF e hepatectomia<sup>49</sup>. Entre 1997 e 2001, 63 foram submetidos a este tipo de tratamento. A sobrevida global em 3 anos foi de 47% e a sobrevida média foi de 36 meses. Os trabalhos de Abdalla e Elias auxiliaram a ARF a se firmar como método de tratamento das MHCR em combinação com a ressecção hepática auxiliando no controle de doença em longo prazo.

### **1.5 Tratamento multidisciplinar: mais avanços no manejo do paciente portador de MHCR**

O tratamento oncológico é exercício de natureza complexa. Além das evoluções terapêuticas já citadas, houve considerável progresso em outras áreas especializadas no atendimento ao paciente com MHCR, a saber:

- **Estadiamento:** *Tomografia Computadorizada (TC)* – considerado exame padrão para o estadiamento inicial e seguimento dos pacientes com MHCR, apresenta elevada sensibilidade e especificidade graças ao emprego de contraste e equipamentos dotados de múltiplos detectores<sup>50</sup>. É exame com bom custo benefício para estadiamento populacional e bastante disponível em nosso país. *Ressonância Magnética (RM)* – melhor exame direcionado para o fígado, tem maior capacidade de detectar nódulos hepáticos que as demais modalidades. Útil no planejamento de casos com indicação cirúrgica e naqueles pacientes que apresentam parênquima hepático alterado em função da exposição à quimioterapia, que pode resultar em esteatose, esteato-hepatite e

congestão sinusoidal a depender do regime utilizado. Recentemente, a RM adquiriu ainda maior capacidade na avaliação das MHCR por meio da análise da restrição à difusão das moléculas de água e do uso de contrastes endovenosos com maior excreção hepática, conhecidos como contrastes hepatoespecíficos como o ácido gadoxético<sup>51-53</sup>. *Tomografia Computadorizada por Emissão de Pósitrons (PET-CT)* – exame funcional metabólico utilizado principalmente na pesquisa de lesões metastáticas e naqueles casos duvidosos quanto à natureza do tumor nos exames de tomografia ou ressonância. Tem sua sensibilidade severamente afetada pelo tratamento sistêmico pré-hepatectomia, em tumores mucinosos e na pesquisa de lesões com poucos milímetros de tamanho, porém tem utilidade principalmente na avaliação de doença extra-hepática quando a ocorrência desta é duvidosa e o paciente está em consideração para ressecção com intuito curativo<sup>51,54-56</sup>;

- Técnica anestésica: a participação do anestesiolegista é fundamental no manejo operatório dos pacientes submetidos à hepatectomia. Uso criterioso de hemoderivados, utilização de drogas vasodilatadoras, diuréticos e restrição volêmica levam ao quadro de hipovolemia relativa, com baixa pressão venosa central e menor sangramento durante a secção do parênquima hepático<sup>57,58</sup>;
- Técnica operatória: melhor conhecimento da anatomia, novos equipamentos para hemostasia durante a transecção do parênquima, uso liberal do acesso laparoscópico, utilização de ultrassonografia intraoperatória e técnicas hemostáticas como clampeamento vascular seletivo levaram a cirurgias mais seguras e menos mórbidas<sup>59-61</sup>;
- Controle de doença extra-hepática: a presença de metástase em outro órgão, além do fígado, já foi considerada contraindicação à hepatectomia no tratamento das MHCR<sup>62</sup>. No início dos anos 2000, tal conceito começou a ser modificado em função do bem-sucedido tratamento cirúrgico das metástases pulmonares<sup>63</sup>. Análises



subsequentes mostraram resultados favoráveis às ressecções hepáticas e pulmonares quando da ocorrência de lesões secundárias em ambos os órgãos<sup>64,65</sup>. O conceito de ressecção de doença extra-hepática foi estendido para outros focos tumorais (doença linfonodal, colorretal, peritoneal, entre outros), desde que os pacientes sejam avaliados em contexto multidisciplinar, estando a(s) ressecção(ões) indicada(s) em casos selecionados. Opta-se pela cirurgia na presença de doença extra-hepática quando for possível controle local completo (ressecção R0) em pacientes após detalhado estadiamento, adequado controle sistêmico e análise do comportamento da doença ao longo do seguimento. Quando todos os focos tumorais são completamente removidos, há ganho de sobrevida no manejo cirúrgico das MHCR em conjunto com os tumores secundários extra-hepáticos<sup>66-69</sup>;

- Modulação do fluxo portal: parcialmente comentada no item sobre tratamento sistêmico e hepatectomia, a modulação de fluxo portal atua sobre um dos principais limitantes na obtenção de ressecção completa das MHCR, o volume de fígado residual após hepatectomia. Este conceito é fundamental no planejamento operatório e deve ser considerado antes da operação, uma vez que insuficiência hepática pós-operatória é complicação operatória grave e de alta letalidade. Do ponto de vista de estratégia cirúrgica, utiliza-se a modulação seletiva do fluxo portal para induzir hipertrofia do fígado remanescente, diminuindo os riscos de disfunção pós-operatória. Isto pode ser obtido por meio do manejo cirúrgico, com ligadura da veia porta, ou por meio de embolização portal percutânea. Dado o progressivo desenvolvimento da radiologia intervencionista, esta última se mostra preferível ao evitar a manipulação direta do hilo hepático, diminuindo as dificuldades técnicas no momento da hepatectomia. No acesso percutâneo, obtém-se melhores resultados em termos de hipertrofia hepática em função do emprego de material embólico com pequenas partículas

com capacidade de oclusão de pequenos ramos e fístulas vasculares intra-hepáticas, sob controle radiológico, que orienta a desvascularização parcial do fígado<sup>70-72</sup>.

Os parágrafos acima versam sobre inúmeros avanços em diversos campos do manejo das metástases hepáticas de câncer colorretal. O envolvimento das equipes de cirurgia, oncologia, radiologia diagnóstica e intervencionista revela-se essencial para melhor indicação terapêutica. Apesar da progressiva melhora dos resultados e da contínua ampliação das indicações terapêuticas, o tratamento cirúrgico das MHCR deve ser criterioso, como relatado a seguir.

## **1.6 Indicação de ressecção das MHCR**

### **1.6.1 Indicação de ressecção das MHCR com base em fatores prognósticos**

A evolução técnica das especialidades envolvidas no manejo das MHCR foi acompanhada por progressivo entendimento das melhores indicações do tratamento operatório, baseadas na melhor compreensão dos fatores clínicos relevantes para melhor desfecho oncológico. No final dos anos 90 e começo dos anos 2000, estudos dedicados identificaram os pacientes de melhor prognóstico quando submetidos à hepatectomia<sup>39,73-76</sup>. Tais fatores prognósticos foram aplicados como escores clínicos de risco e auxiliam na escolha dos pacientes com maior potencial de se beneficiar da hepatectomia (Quadro 1).

**Quadro 1 - Escores prognósticos clínicos para pacientes com tumores colorretais metastáticos para o fígado<sup>39,73,74</sup>**

Autor, ano Número de pacientes	Fatores Prognósticos Negativos
Rees, 2008 929 pacientes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 ou mais metástases hepáticas</li> <li>• Linfonodo + no tumor primário</li> <li>• Neoplasia primária pouco diferenciada</li> <li>• Presença de doença extra-hepática</li> <li>• Metástase hepática maior que 5 cm</li> <li>• CEA acima de 60 ng/ml</li> </ul>
Fong, 1999 1001 pacientes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Margem + na metástase hepática ressecada</li> <li>• Presença de doença extra-hepática</li> <li>• Linfonodo + no tumor primário</li> <li>• Intervalo entre neoplasia primária e surgimento da metástase inferior a 12 meses</li> <li>• Metástase hepática maior que 5 cm</li> <li>• CEA acima de 200 ng/ml</li> </ul>
Nordlinger, 1996 1568 pacientes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Idade superior a 60 anos</li> <li>• Tumor primário acometendo serosa</li> <li>• Linfonodo + tumor no primário</li> <li>• Intervalo entre neoplasia primária e surgimento da metástase inferior a 24 meses</li> <li>• 4 ou mais metástases hepáticas</li> <li>• Metástase hepática maior que 5 cm</li> <li>• Margem inferior a 1 cm na lesão hepática ressecada</li> </ul>

CEA = Antígeno carcinoembrionário

Em trabalho pioneiro em nosso meio, Carneiro D’Albuquerque, em sua Tese de Livre Docência, avaliou fatores prognósticos no manejo cirúrgico das MHCR operadas. Foram estudados 34 pacientes operados entre janeiro de 1990 e maio de 1997. Naquela casuística, a análise multivariada identificou como fatores prognósticos negativos margens cirúrgicas menores que 1 cm, níveis pré-operatórios elevados de CEA e maior classificação de Dukes do tumor primário<sup>77</sup>.

### **1.6.2 Indicação de ressecção das MHCR com base na ressecabilidade técnica**

Além da consideração dos fatores clínicos de risco para hepatectomia nas MHCR, a ressecabilidade pode ser indicada com base na análise das

possibilidades técnicas da cirurgia associada ao comportamento oncológico. A avaliação por exames de imagem pré-operatórios, além de etapa fundamental do estadiamento, toma parte no planejamento do tratamento oncológico-cirúrgico ao permitir que os pacientes sejam enquadrados em 3 grupos conforme a ressecabilidade do(s) tumor(es): ressecável, limítrofe e irressecável<sup>78,79</sup>. O primeiro grupo é aquele em que se entende que há franca operabilidade e nenhum preparo pré-operatório se faz necessário. O segundo grupo é aquele que pode se tornar ressecável, desde que estratégias de preparo pré-operatórias sejam empregadas e bem-sucedidas. Neste grupo, é necessário que haja resposta à quimioterapia para que as lesões se tornem ressecáveis, ou, ainda, naqueles casos em que o remanescente hepático estimado pós-cirurgia seja insuficiente, é essencial realizar manobra de indução pré-operatória da hipertrofia hepática, tal como embolização seletiva da veia porta. O terceiro grupo é aquele cuja doença é extremamente avançada e no qual não se vislumbra qualquer horizonte cirúrgico, em qualquer cenário.

### **1.6.3 Indicação de ressecção das MHCR com base em comportamento biológico/resposta ao tratamento sistêmico**

Considerada parte do comportamento biológico tumoral, a evolução do tumor frente à quimioterapia também figura como critério para indicação cirúrgica, uma vez que se demonstrou que pacientes com doença em progressão têm evolução pior que aqueles com bom controle por meio do tratamento sistêmico<sup>80</sup>. A resposta ou o controle com quimioterapia representa uma das formas de se determinar um comportamento biológico favorável; oferecendo oportunidade de entendimento temporal do comportamento da doença, bem como, sua resposta ao regime medicamentoso aplicado, selecionando os pacientes que se beneficiarão da cirurgia hepática.

#### 1.6.4 Indicação de ressecção das MHCR: processo evolutivo

Deste modo, observamos uma mudança no paradigma de indicação cirúrgica nas MHCR. Nos primórdios, a terapêutica era baseada em critérios restritivos, nos quais se observava o estabelecimento de limites para a carga tumoral hepática, ou seja, seriam candidatos à cirurgia aqueles pacientes com doença unilobar, nódulos pequenos (até 3 ou 4 cm), com doença oligometastática (limitada a 3 nódulos), sem doença extra-hepática<sup>14,62,81,82</sup>. Atualmente, os critérios evoluíram e não estão focados na carga tumoral, mas no manejo desta. Ou seja, é considerado ressecável aquele paciente em que se pode obter ressecção completa de todos os focos tumorais, independente de número ou tamanho, conservando um volume de parênquima pós-operatório suficiente<sup>83,84</sup>. Entende-se que 20% de volume remanescente é o mínimo tolerável por fígados saudáveis; em fígados expostos à quimioterapia hepatotóxica ou com esteatose importante, o volume remanescente necessário sobe para 30%<sup>85-87</sup>.

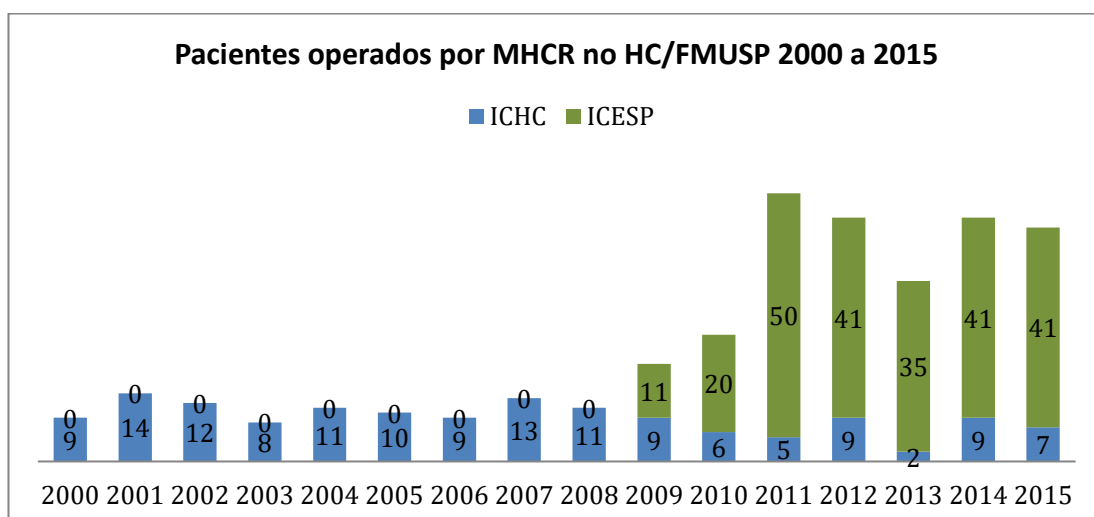
Considerando os diversos aspectos acima, a indicação de cirurgia nas MHCR é multifatorial e pode ser resumida em: 1 - pacientes com fatores clínicos prognósticos favoráveis, 2 - com possibilidade de ressecção completa de todos os focos tumorais, 3 - que respondam favoravelmente à quimioterapia, quando indicada, 4 - desde que se preserve um remanescente hepático adequado.

A exemplo da evolução que observamos no conhecimento exposto na literatura, o manejo das metástases hepáticas também passou por um processo incremental, em recursos e conhecimento, no nosso meio. A Disciplina de Cirurgia do Aparelho Digestivo do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC/FMUSP), historicamente, pautou suas decisões em reuniões e visitas acadêmicas, nas quais os casos de tratamento oncológico eram discutidos dentro dos diversos serviços que compõem a Disciplina e, quando necessária, a opinião das demais equipes presentes na Instituição era solicitada por meio de interconsultas. A partir de 2009, houve a incorporação do Instituto do Câncer

do Estado de São Paulo – ICESP – à nossa prática. No Serviço de Cirurgia do Fígado, esta associação aperfeiçoou um ambiente especializado em cirurgia digestiva direcionada para o tratamento do câncer e permitiu que as equipes e reuniões fossem conduzidas em ambiente conjunto multidisciplinar, aproximando os diversos especialistas (radiologia diagnóstica e intervencionista, oncologia clínica, cirurgia digestiva, cirurgia torácica, entre outros) envolvidos no tratamento do câncer colorretal metastático.

O impacto desta aquisição pode ser observada a seguir: o número de cirurgias realizadas pelo Serviço aumentou expressivamente, sendo a maioria dos casos de MHCR operados atualmente no ICESP (Gráfico 1). Entre 2000 e 2015, foram operados 383 pacientes por MHCR no serviço, dos quais 144 foram operados no ICHC e 239 no ICESP. Avaliando os períodos terapêuticos, foram 98 pacientes tratados no período inicial e 285 após instalação de um centro especializado no tratamento do câncer.

**Gráfico 1** - Pacientes operados no Serviço de Cirurgia do Fígado (HC e ICESP/FMUSP). Os dados apresentados representam o número absoluto (n) de casos submetidos à hepatectomia para tratamento de metástases hepáticas colorretais.



A abordagem multidisciplinar atua em diversas fases do tratamento oncológico, podendo resultar em mudança do estadiamento oncológico, nas condutas propostas, resultar em maior taxa de tratamento (sistêmico, radioterápico ou cirúrgico), reduzir tempo entre diagnóstico e tratamento, aumentar sobrevida e adesão às diretrizes clínicas. A abordagem multidisciplinar especializada cresceu consideravelmente em países desenvolvidos e se tornou obrigatória antes do tratamento oncológico em alguns países como o Reino Unido<sup>88</sup>.

Apesar desta evolução, enquête nacional britânica evidenciou que a maioria dos cirurgiões gerais considera adequado que um paciente com metástase única seja encaminhado para tratamento operatório, porém esta opção é muito reduzida nos casos bilobares e multinodulares. Além disso, menos da metade dos cirurgiões gastrointestinais naquele país consideravam adequado tratamento quimioterápico pré-hepatectomia com intuito de *downstaging*<sup>89</sup>. Conforme exposto acima, esta postura evita que pacientes recebam tratamento adequado a sua doença, fazendo com que potenciais candidatos à hepatectomia portadores de MHCR não sejam avaliados para o benefício do tratamento cirúrgico<sup>90,91</sup>.

Trabalho britânico de 2008 comparou os resultados de hepatectomias para MHCR entre pacientes avaliados em ambiente multidisciplinar especializado com a presença de cirurgião hepatobiliar (n=108) com pacientes encaminhados para cirurgia após avaliação multidisciplinar sem a presença de cirurgião especializado (n = 223)<sup>89</sup>. Observou-se aumento de sobrevida global no primeiro grupo (média de 3,60 anos vs. 2,61 anos p = 0,0001). Outro trabalho interessante foi publicado por Jones e cols. que avaliaram todos os pacientes portadores de MHCR tratados com quimioterapia paliativa ao longo de 1 ano em um centro oncológico regional britânico. Naquele trabalho, especialistas em cirurgia hepática realizaram a revisão dos exames de imagem e, em 63% dos casos, considerou-se que as lesões seriam ressecáveis ou potencialmente ressecáveis, reforçando a importância da avaliação cirúrgica especializada pré-tratamento nos portadores de MHCR<sup>92</sup>.

Apesar dos dados que favorecem a participação do cirurgião especialista em cirurgia hepática no manejo das MHCR, na literatura, há pouca informação sobre o impacto da abordagem multidisciplinar nos desfechos cirúrgicos e oncológicos no tratamento das MHCR ressecadas. Lan e cols. avaliaram os desfechos de todos os pacientes com MHCR tratados com intuito curativo ou paliativo no Hospital Geral de Veteranos de Taipé<sup>93</sup>. Compararam os resultados do tratamento antes (n = 636) e depois (n = 439) da instituição da discussão multidisciplinar no ano de 2007. No período mais recente, houve maior oferta de tratamento cirúrgico para as MHCR, maior oferta de tratamento sistêmico (neoadjuvante ou paliativa), maior uso de radioterapia, maior frequência de ressecção do tumor primário, menor mortalidade cirúrgica e maior sobrevida global.

Os parágrafos acima discorrem sobre os resultados do tratamento cirúrgico das MHCR, que incorporou crescente complexidade e multidisciplinaridade ao longo do tempo. Uma doença metastática, anteriormente entendida com terminal, é hoje avaliada como passível de controle em longo prazo, de maneira que a análise de sobrevida se tornou o desfecho terapêutico mais relevante a ser avaliado. Neste trabalho, além da análise de sobrevida global, buscamos avaliar de maneira inédita o resultado de sobrevida condicional após adoção de ambiente multidisciplinar especializado. A sobrevida condicional demonstra a probabilidade de um paciente manter-se vivo a partir de um determinado momento no seguimento oncológico, informação clinicamente relevante e que pode auxiliar na determinação das melhores estratégias de seguimento dos pacientes operados.



## **2 JUSTIFICATIVA**

---

## **2 JUSTIFICATIVA**

Reconhecendo a indisponibilidade de informações na literatura, conhecendo a progressiva melhora no tratamento das MHCR, sabendo do papel fundamental da multidisciplinaridade e observando a evolução histórica do nosso Serviço; despertou-nos interesse em avaliar o impacto da multidisciplinaridade nos resultados dos pacientes portadores das MHCR submetidos à ressecção hepática.

## **3 OBJETIVOS**

---

### **3 OBJETIVOS**

Avaliar os dados demográficos, perfil oncológico e resultados perioperatórios e tardios dos pacientes operados para tratamento das MHCR no Serviço de Cirurgia do Fígado da Disciplina de Cirurgia do Aparelho Digestivo no HC e ICESP em duas fases distintas: experiência inicial do Serviço (2000 a 2009) – ERA1 – e após a adoção de ambiente multidisciplinar especializado (2009 a 2015) – ERA2.

## **4 MÉTODOS**

---

## 4 MÉTODOS

### 4.1 Aspecto ético

O presente trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - FMUSP (número do Parecer 1.730.366 de 16/09/2016) e está registrado na plataforma Brasil (Certificado de apresentação para apreciação ética CAAE 58515216.3.0000.0068). Considerada a natureza retrospectiva do presente estudo, bem como, ausência de intervenção nos sujeitos avaliados, associada ao tratamento anônimo dos dados, não houve necessidade de aplicação de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

### 4.2 Desenho do estudo

Coorte retrospectiva de pacientes portadores de MHCR operados no Serviço de Cirurgia de Fígado do Hospital das Clínicas. Realizou-se análise comparativa entre duas eras terapêuticas avaliando dados demográficos, laboratoriais, cirúrgicos, oncológicos imediatos e tardios. Os dados aqui dispostos seguiram as orientações contidas no protocolo *strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE)*<sup>94</sup>.

Em relação aos resultados tardios (de longo prazo), realizou-se análise das sobrevidas global, livre de doença e condicional entre os períodos estudados.

### 4.3 Casuística

Foram estudados pacientes consecutivos operados para tratamento de MHCR no Serviço de Cirurgia de Fígado no Hospital das Clínicas (HC) e Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP), instituições acadêmicas vinculadas à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

A pesquisa de casos baseou-se em banco de dados eletrônico do Serviço (*Research Electronic Data Capture – REDCap*)<sup>95</sup>, que conta com inserção retrospectiva de dados de janeiro de 2000 a agosto de 2014, sendo prospectivo desde então. Informações de seguimento oncológico foram obtidas nos prontuários digitalizados dos pacientes tratados no Serviço de Oncologia do HC/FMUSP antes de 2009 e no sistema de prontuário eletrônico do ICESP, Sistema Tasy, de 2009 em diante. Dados laboratoriais, laudos anatomopatológicos e exames de imagem foram obtidos no portal de exames do complexo hospitalar do HC/FMUSP (HCMED) acessível nos computadores da instituição (disponível em [www.hcmed.phcnet.usp.br](http://www.hcmed.phcnet.usp.br)). Exames de anatomia patológica realizados no ICESP também foram pesquisados no sistema Tasy, no qual foram disponibilizados a partir de 2012. Exames de imagem prévios à instituição do sistema RIS/PACS (*radiology information system/picture archiving and communication system – período de janeiro de 2000 até dezembro de 2008*) foram avaliados após obtenção de senha específica para acesso ao sistema X-Clinic disponível nos computadores da biblioteca do Instituto de Radiologia – InRad/HC FMUSP.

### 4.4 Critérios de inclusão

Foram incluídos pacientes consecutivos portadores de metástases hepáticas de adenocarcinoma colorretal submetidos à ressecção cirúrgica entre janeiro de 2000 e dezembro de 2015, com seguimento até 31 de

dezembro de 2018, e diagnóstico histopatológico final de MHCR ou resposta patológica completa quando da aplicação pré-cirúrgica de quimioterapia. Considerou-se resposta patológica completa casos nos quais houve regressão tumoral em exames de imagem e, na avaliação histológica, identificou-se fibrose, necrose ou mucina, na ausência de neoplasia viável<sup>96</sup>.

#### **4.5 Critérios de exclusão**

Pacientes submetidos à laparotomia nos quais não houve procedimento de ressecção hepática, ou seja, casos nos quais se realizou cirurgia para estadiamento, ligadura de veia porta como primeiro estágio do tratamento cirúrgico ou somente ablação por radiofrequência não foram considerados nesta casuística.

#### **4.6 Alocação dos grupos estudados**

Os pacientes selecionados foram alocados em 2 grupos: ERA1, que compreende o período de janeiro de 2000 a fevereiro de 2009, e ERA2, composta pelos casos tratados de março de 2009 a dezembro de 2015. A divisão temporal foi baseada na instalação e início das atividades cirúrgicas do Serviço de Cirurgia do Fígado no ICESP, momento a partir do qual se intensificou a interação multidisciplinar com vistas ao manejo dos pacientes portadores de MHCR. Independente do hospital de realização da hepatectomia (IHC ou ICESP), todos os pacientes na ERA2 foram abordados de maneira multidisciplinar e considerados para cirurgia somente após discussão conjunta. As operações foram realizadas pela mesma equipe de cirurgiões e o seguimento oncológico para todos os casos foi conduzido em conjunto com a equipe de oncologia clínica do ICESP.



## 4.7 Variáveis estudadas

### 4.7.1 Características demográficas dos pacientes

- idade;
- sexo;
- comorbidades;
- classificação de risco conforme Associação Americana de Anestesiologia (“ASA”).

### 4.7.2 Perfil laboratorial pré-operatório

- hemoglobina;
- plaquetas;
- bilirrubina total e direta;
- albumina;
- creatinina;
- relação normalizada internacional do tempo de atividade de protrombina (INR);
- antígeno carcinoembrionário (CEA).

Na avaliação dos exames laboratoriais pré-operatórios, foram considerados os valores pré-hepatectomia dentro de 3 meses antes da operação. Exceção feita à dosagem de marcador tumoral (CEA), que foi baseada em intenção de tratamento, ou seja, foi obtida antes de qualquer tratamento dirigido para a metástase hepática, seja quimioterápico seja cirúrgico.

### 4.7.3 Perfil oncológico

- localização do tumor primário (cólon direito x esquerdo);
- estadiamento T do tumor primário;
- presença de linfonodo acometido no tumor primário;
- tipo de cirurgia do tumor primário (eletiva ou urgência, laparoscópica ou convencional);
- MHCR metacrônica ou sincrônica (sendo considerados sincrônicos os casos de ocorrência de metástases em até 12 meses após o diagnóstico do tumor primário);
- número de metástases;
- tamanho do maior nódulo;
- presença de doença extra-hepática;
- regime de quimioterapia utilizado.

### 4.7.4 Resultados cirúrgicos

- tempo cirúrgico;
- tipo de hepatectomia realizada (hepatectomia menor ou maior, ressecção anatômica ou não anatômica, cirurgia convencional ou minimamente invasiva). Foram consideradas hepatectomias maiores aquelas nas quais houve ressecção de 3 ou mais segmentos contíguos. A nomenclatura das ressecções hepáticas obedeceu a terminologia proposta pela Associação Internacional de Cirurgia Hepato-Bílio-Pancreática (IHPBA – *International Hepato-Pancreato-Biliary Association*) no consenso de Brisbane ano 2000<sup>97</sup>.
- perdas e transfusão sanguínea perioperatória;
- complicações cirúrgicas (conforme classificação de Dindo-Clavien)<sup>98</sup>;
- mortalidade perioperatória em até 90 dias;
- função hepática laboratorial no 5º dia pós-operatório (bilirrubinas totais e INR);

- tempo de internação em terapia intensiva;
- tempo de internação hospitalar;
- ocorrência de reinternações.

#### 4.7.5 Resultados oncológicos

- margens cirúrgicas medidas em milímetros, conforme descrição do exame de anatomia patológica. Margens iguais ou maiores que 1 milímetro foram consideradas livres (R0); aquelas menores que 1 mm foram definidas como comprometidas microscopicamente (R1). Nos casos em que houve exposição do tumor na área cruenta da peça cirúrgica, definiu-se como margem macroscópica comprometida (R2);
- resposta patológica completa. Considerada apenas nos casos expostos à quimioterapia pré-operatória. Definida como a ocorrência de lesão com sinais radiológicos de resposta à quimioterapia e que, na avaliação histológica, apresentava ausência células tumorais viáveis associado à fibrose, necrose ou mucina;
- ocorrência da recidiva. Definiu-se como recidiva o diagnóstico de nova lesão neoplásica que surgiu durante o seguimento, nos principais locais anatômicos de risco (fígado, pulmão, linfonodos, peritônio e cólon) seja identificado em exames de imagem seja comprovado por meio de biópsia;
- local anatômico da recidiva;
- conduta no tratamento das recidivas (nova cirurgia, ablação por radiofrequência, quimioterapia paliativa ou suporte clínico paliativo);
- tempo até recidiva (sobrevida livre de doença). Considerou-se sobrevida livre de doença o tempo decorrido da hepatectomia até a primeira evidência de recidiva neoplásica, radiológica ou comprovada por biópsia, em exames de seguimento;

- óbito durante seguimento oncológico (sobrevida global). Considerou-se sobrevivida global o tempo decorrido da hepatectomia até óbito do paciente durante seguimento. Pacientes em fase final de vida e que não tiveram data exata do óbito determinada, ou que perderam seguimento após longo acompanhamento no Serviço foram censurados na curva de sobrevivida no momento do último contato disponível.
- No presente estudo, o tempo de sobrevivida (livre de doença ou global) foi determinado a partir da data da hepatectomia, e, naqueles casos de ressecção estagiada (em 2 tempos), o seguimento foi considerado a partir da ressecção completa, ou seja, a partir da segunda operação. Para fins de análise de sobrevivida, foram excluídos os pacientes que faleceram por complicações operatórias;
- sobrevivida condicional em 5 anos. Nesta variável, estimou-se, a partir dos dados da casuística, qual seria a expectativa de sobrevivência adicional de 5 anos dos sujeitos estudados, a partir de determinado período sobrevivido. Por exemplo, a sobrevivida condicional de 5 anos após 2 anos de sobrevivida estima a probabilidade de estar vivo no sétimo ano de seguimento; a sobrevivida condicional de 5 anos após 3 anos de sobrevivida estima a probabilidade de estar vivo no oitavo ano de seguimento, e assim por diante.

#### **4.8 Indicação de hepatectomia**

Como rotina no Serviço de Cirurgia do Fígado, todos os pacientes com MHCR considerados para cirurgia foram avaliados em reunião do Serviço. Foram considerados operáveis aqueles pacientes nos quais pudesse ser obtida ressecção completa de todas as metástases evidenciadas pelos exames de estadiamento, deixando um remanescente hepático mínimo de 20-25% em pacientes com fígados saudáveis ou 30% naqueles expostos à quimioterapia. Nos pacientes submetidos a tratamento sistêmico, indicou-se

hepatectomia na presença de doença estável ou em redução. O planejamento operatório foi preferencialmente baseado em ressonância magnética do abdome superior e o PET CT foi empregado seletivamente na avaliação de doença extra-hepática duvidosa quando esta não pode ser confirmada pelos demais exames de estadiamento. O estadiamento e planejamento operatórios completavam-se durante a cirurgia com uso rotineiro da ultrassonografia intraoperatória na pesquisa de lesões adicionais e na demarcação de margens cirúrgicas. Este recurso também foi empregado com intuito de orientar tratamento ablativo associado à hepatectomia. A presença de doença extra-hepática não representou contraindicação formal à hepatectomia, desde que fosse de baixo volume tumoral e passível de ressecção completa. As ressecções sincrônicas do tumor primário colorretal em conjunto com a lesão secundária hepática eram discutidas com a equipe de coloproctologia e indicadas dentro da estratégia de se evitar procedimentos sincrônicos maiores, ou seja, caso a ressecção colorretal fosse de grande porte (colectomia total, proctocolectomia total e retossigmoidectomia com excisão total do mesorreto), a hepatectomia associada deveria ser uma ressecção menor. Na indicação de cirurgia colorretal menor, procedia-se a ressecção hepática maior concomitante, quando necessária.

#### **4.9 Tratamento oncológico clínico**

Após avaliação individualizada em reuniões multidisciplinares, os casos metastáticos julgados como portadores de doença com bom comportamento biológico (por exemplo: doença secundária metacrônica, oligometastática, baixos níveis de CEA, lesões de pequeno volume e tecnicamente fáceis de serem ressecadas) foram, de princípio, tratados com hepatectomia. Casos nos quais se considerou necessária a avaliação do comportamento biológico frente à quimioterapia ou nos quais se necessitava de terapia de conversão foram tratados inicialmente com medicação sistêmica.

O protocolo institucional sugere a associação dupla de drogas em primeira linha, esquema FLOX modificado (mFLOX)<sup>99,100</sup>, constituído pela associação de oxaliplatina (85 mg/m<sup>2</sup> semanas 1, 3 e 5), leucovorin (20 mg/m<sup>2</sup> semanas 1 a 6) e 5-FU (500 mg/m<sup>2</sup> semanas 1 a 6) em intervalos de 8 semanas. Na eventual progressão neste regime, a opção para tratamento em segunda linha foi com irinotecano monodroga (350 mg/m<sup>2</sup>) com intervalos de 21 dias. Se houver nova progressão em regime de segunda linha, optava-se, na terceira linha terapêutica, pelo uso de tratamento com anticorpo monoclonal (cetuximab ou panitumumab, conforme disponibilidade institucional) naqueles pacientes com *status* RAS selvagem.

#### **4.10 Seguimento oncológico**

O seguimento oncológico foi realizado conforme protocolo institucional, com consulta médica, exame físico e dosagem de CEA trimestral nos dois primeiros anos e semestral do terceiro ao quinto ano. Tomografias de tórax, abdome e pelve foram realizadas semestralmente no primeiro biênio e, anualmente, do terceiro ano em diante.

#### **4.11 Análise estatística**

Foi realizada utilizando o programa SPSS versão 25.0 para Windows. Variáveis contínuas foram expressas como média ( $\pm$  desvio padrão) e as comparações entre os grupos foram realizadas utilizando o teste de Mann-Whitney. Variáveis categóricas foram expressas como frequência (porcentagem) e os grupos foram comparados utilizando o teste de qui-quadrado ou exato de Fisher quando apropriado. Curvas de sobrevida foram criadas por meio do método de Kaplan-Meier e as diferenças analisadas empregando teste de Log Rank. A sobrevida condicional  $S(t|s)$  permitiu calcular a probabilidade de um paciente sobreviver “t” anos dado que ele já

sobreviveu “s” anos após o diagnóstico. A probabilidade condicional em 5 anos dos pacientes foi calculada considerando 1, 2, 3, 4 e 5 anos após o diagnóstico. A fórmula empregada para o cálculo da sobrevida condicional foi a seguinte:

$$CS = S(t|s) = \frac{S(t + s)}{S(s)}$$

O nível de significância foi estabelecido em 0,05 para as variáveis estudadas.

## **5 RESULTADOS**

---



## 5 RESULTADOS

Entre janeiro de 2000 e dezembro de 2015, foram realizadas 426 hepatectomias em 407 pacientes (um paciente submetido a 3 hepatectomias; 17, a 2 hepatectomias; e 389, a uma hepatectomia), indicadas para o tratamento de MHCR. Foram excluídos 24 casos da análise: 15 pacientes em que o anatomopatológico demonstrou resultados outros que não MHCR ou alterações sugestivas de resposta patológica completa, 5 pacientes com perda imediata de seguimento após a cirurgia, 3 casos em que se programou hepatectomia em 2 tempos, mas não foi possível realizar o segundo estágio da operação e 1 caso de abordagem reversa no qual o tratamento operatório se iniciou pela hepatectomia, porém houve progressão do tumor primário retal após a realização do tratamento radioquimioterápico neoadjuvante.

A população final para análise foi de 383 pacientes (402 hepatectomias), distribuídos da seguinte maneira: 98 casos (106 hepatectomias) na ERA1 e 285 (296 hepatectomias) na ERA2.

A Tabela 1 apresenta o perfil demográfico e laboratorial dos pacientes estudados. As características dos pacientes são similares entre os períodos estudados, exceto por algumas mudanças no perfil de exames laboratoriais, notadamente pela plaquetometria (ERA1 média 254.344,3 plaquetas/mm<sup>3</sup> x 201.236,5 plaquetas/mm<sup>3</sup> ERA2  $p < 0,001$ ) e pelo valor das bilirrubinas totais (ERA1 0,67 mg/dL x ERA2 0,63 mg/dL  $p = 0,037$ ).

**Tabela 1** - Características demográficas e laboratoriais dos pacientes operados por metástases hepáticas de câncer colorretal, Janeiro de 2000 – Dezembro de 2015. Serviço de Cirurgia do Fígado HC/FMUSP, São Paulo, Brasil.

Variável	N <sub>missing</sub>	Grupo		Total n=364	Valor de p
		ERA1 n=94	ERA2 n=270		
<i>Gênero</i>	0				0,640 <sup>1</sup>
Feminino		43 (45,7)	116 (43,0)	159 (43,7)	
Masculino		51 (54,3)	154 (57,0)	205 (56,3)	
<i>Idade (anos)</i>	0				0,518 <sup>2</sup>
Média (DP)		59,9 (12,8)	59,9 (10,4)	59,9 (11,0)	
Mediana (vmín-vmáx)		63,5 (28-81)	61,0 (24-90)	61,0 (24-90)	
<65		52 (55,3)	174 (64,4)	226 (62,1)	0,116 <sup>1</sup>
≥65		42 (44,7)	95 (35,6)	138 (37,9)	
<i>Cor</i>	24				0,070 <sup>1</sup>
Branca		56 (75,7)	182 (68,4)	238 (70,0)	
Negra		1 (1,4)	15 (5,6)	16 (4,7)	
Parda		9 (12,2)	54 (20,3)	63 (18,5)	
Amarela		8 (10,8)	15 (5,6)	23 (6,8)	
<i>Índice de massa corporal (IMC) (kg/m<sup>2</sup>)</i>	6				0,177 <sup>2</sup>
Média (DP)		25,9 (4,6)	26,5 (4,2)	26,3 (4,3)	
Mediana (vmín-vmáx)		25,1 (16,9-41,2)	26,2 (17,2-39,1)	25,8 (16,9-41,2)	
<i>ASA score</i>	3				0,148 <sup>1</sup>
I		13 (14,3)	50 (18,5)	63 (17,5)	
II		76 (83,5)	202 (74,8)	278 (77,0)	
III		2 (2,2)	18 (6,7)	20 (5,5)	
<i>Hipertensão arterial</i>	4				0,102 <sup>1</sup>
Não		57 (62,6)	142 (52,8)	199 (55,3)	
Sim		34 (37,4)	127 (47,2)	161 (44,7)	
<i>Diabetes mellitus</i>	4				0,068 <sup>1</sup>
Não		81 (89,0)	217 (80,7)	298 (82,8)	
Sim		10 (11,0)	52 (19,3)	62 (17,2)	
<i>Hipotireoidismo</i>	4				0,424 <sup>3</sup>
Não		88 (96,7)	253 (94,1)	341 (94,7)	
Sim		3 (3,3)	16 (5,9)	19 (5,3)	
<i>Cardiopatia</i>	4				0,429 <sup>1</sup>
Não		87 (95,6)	251 (93,3)	338 (93,9)	
Sim		4 (4,4)	18 (6,7)	22 (6,1)	
<i>Pneumopatia</i>	4				0,480 <sup>3</sup>
Não		87 (95,6)	262 (97,4)	349 (96,9)	
Sim		4 (4,4)	7 (2,6)	11 (3,1)	

continua

conclusão

**Tabela 1** - Características demográficas e laboratoriais dos pacientes operados por metástases hepáticas de câncer colorretal, Janeiro de 2000 – Dezembro de 2015. Serviço de Cirurgia do Fígado HC/FMUSP, São Paulo, Brasil.

Variável	N <sub>missing</sub>	Grupo		Total n=364	Valor de p
		ERA1 n=94	ERA2 n=270		
<i>Hemoglobina</i>	17				0,409 <sup>2</sup>
Média (DP)		13,3 (1,8)	13,1 (1,6)	13,1 (1,7)	
Mediana (vmín-vmáx)		13,3 (8,7-17,3)	13,1 (7,0-17,4)	13,1 (7,0-17,4)	
<i>Plaquetas</i>	20				<0,001 <sup>2</sup>
Média (DP)		254344,3 (89863,8)	201236,5 (77321,8)	208678 (80568,1)	
Mediana (vmín-vmáx)		241000 (105000-499000)	195230,4 (67000-573000)	200000 (67000-573000)	
<i>Bilirubina total</i>	45				0,037 <sup>2</sup>
Média (DP)		0,67 (0,44)	0,63 (0,95)	0,63 (0,88)	
Mediana (vmín-vmáx)		0,50 (0,20-2,29)	0,49 (0,11-14,87)	0,50 (0,11-14,87)	
<i>Bilirubina direta</i>	45				0,001 <sup>2</sup>
Média (DP)		0,17 (0,18)	0,26 (0,87)	0,24 (0,79)	
Mediana (vmín-vmáx)		0,12 (0,06-1,37)	0,18 (0,01-14,08)	0,17 (0,01-14,08)	
<i>Albumina</i>	92				0,273 <sup>2</sup>
Média (DP)		4,2 (0,4)	4,3 (1,6)	4,3 (1,4)	
Mediana (vmín-vmáx)		4,2 (3-5,3)	4,3 (1,8-26)	4,3 (1,8-26)	
<i>INR</i>	23				0,775 <sup>2</sup>
Média (DP)		1,1 (0,1)	1,0 (0,1)	1,0 (0,1)	
Mediana (vmín-vmáx)		1,0 (0,9-1,6)	1,0 (0,9-1,2)	1,0 (0,9-1,6)	

DP: desvio padrão; vmín: valor mínimo; vmáx: valor máximo; INR: international normalized ratio; <sup>1</sup>Teste qui-quadrado de Pearson; <sup>2</sup>Teste de Mann-Whitney; <sup>3</sup>Teste exato de Fisher.

Com relação ao perfil oncológico dos pacientes, notam-se mais diferenças (Tabela 2). O valor de CEA variou de maneira significativa entre os grupos (177,0 ng/dL vs. 70,3 ng/dL  $p < 0,001$ ), assim como o número de pacientes com CEA maior que 20 ng/mL (60,6% vs. 31,5%  $p < 0,001$ ). Na ERA1, as maiores lesões tratadas apresentavam maior tamanho médio (47,5 mm vs. 33,9 mm  $p < 0,001$ ) ao passo que, na ERA2, foi mais comum o diagnóstico de MHCR durante o primeiro ano de seguimento (70,0% vs. 58,5%  $p = 0,041$ ), maior número de pacientes com doença bilobar (34,8% vs. 22,3%  $p = 0,025$ ), maior número de pacientes com quatro ou mais nódulos (22,8% vs. 11,5%  $p = 0,031$ ) e exposição mais frequente à

quimioterapia pré-operatória (77,3% vs. 34,1%  $p < 0,001$ ). Neste grupo de pacientes submetidos a tratamento sistêmico durante a ERA2, observou-se mudança no perfil de tratamento, tendo sido a terapia baseada em oxaliplatina em 176 pacientes (65,4%), irinotecano em 18 (6,7%) e 5-FU em 6 (2,2%).

**Tabela 2** - Características oncológicas dos pacientes operados por metástases hepáticas de câncer colorretal, Janeiro de 2000 – Dezembro de 2015. Serviço de Cirurgia do Fígado HC/FMUSP, São Paulo, Brasil.

Variável	N <sub>missing</sub>	Grupo		Total n=364	Valor de p
		ERA1 n=94	ERA2 n=270		
CEA	0				<0,001 <sup>2</sup>
Média (DP)		177,0 (650,5)	70,3 (231,1)	97,8 (387,5)	
Mediana (vmín-vmáx)		35,1 (1,4-6058)	8,1 (0,3-1918)	10,7 (0,3-6058)	
CEA	0				<0,001 <sup>1</sup>
≤20		37 (39,4)	185 (68,5)	222 (61,0)	
>20		57 (60,6)	85 (31,5)	142 (39,0)	
Localização do tumor primário	3				0,841 <sup>1</sup>
Colon direito		15 (16,0)	45 (16,9)	60 (16,6)	
Colon esquerdo		79 (84,0)	222 (83,1)	301 (83,4)	
Doença extra-hepática	0				0,824 <sup>1</sup>
Não		84 (89,4)	239 (88,5)	323 (88,7)	
Sim		10 (10,6)	31 (11,5)	41 (11,3)	
Estadiamento T do tumor primário	18				0,404 <sup>1</sup>
T1/T2		8 (10,0)	19 (7,1)	27 (7,8)	
T3/T4		72 (90,0)	247 (92,9)	319 (92,2)	
Estadiamento N do tumor primário	24				0,463 <sup>1</sup>
N0		30 (38,5)	113 (43,1)	143 (42,1)	
N+		48 (61,5)	149 (56,9)	197 (57,9)	
Diagnóstico sincrônico de metástase hepática	0				0,397 <sup>1</sup>
Não		59 (62,8)	156 (57,8)	215 (59,1)	
Sim		35 (37,2)	114 (42,2)	149 (40,9)	

continua

conclusão

**Tabela 2** - Características oncológicas dos pacientes operados por metástases hepáticas de câncer colorretal, Janeiro de 2000 – Dezembro de 2015. Serviço de Cirurgia do Fígado HC/FMUSP, São Paulo, Brasil.

Variável	N <sub>missing</sub>	Grupo		Total n=364	Valor de p
		ERA1 n=94	ERA2 n=270		
<i>Metástase sincrônica vs. metacrônica (12 meses)</i>	0				0,041 <sup>1</sup>
Sincrônica		55 (58,5)	189 (70,0)	244 (67,0)	
Metacrônica		39 (41,5)	81 (30,0)	120 (33,0)	
<i>Tamanho do maior nódulo (mm)</i>	10				<0,001 <sup>2</sup>
Média (DP)		47,5 (33,3)	33,9 (22,5)	37,4 (26,4)	
Mediana (vmín-vmáx)		40 (4-220)	27 (4-130)	30 (4-220)	
<30 mm		26 (28,6)	139 (52,9)	165 (46,6)	<0,001 <sup>1</sup>
≥30 mm		65 (71,4)	124 (47,1)	189 (53,4)	
<i>Nº de nódulos hepáticos</i>	40				0,031 <sup>1</sup>
<4		69 (88,5)	190 (77,2)	259 (79,9)	
≥4		9 (11,5)	56 (22,8)	65 (20,1)	
<i>Doença bilobar</i>	0				0,025 <sup>1</sup>
Não		73 (77,7)	176 (65,2)	249 (68,4)	
Sim		21 (22,3)	94 (34,8)	115 (31,6)	
<i>Situação da neoplasia primária</i>	0				0,095 <sup>1</sup>
Ressecada previamente		91 (96,8)	242 (89,6)	333 (91,5)	
Ressecção sincrônica		2 (2,1)	22 (8,1)	24 (6,6)	
Não ressecada		1 (1,1)	6 (2,2)	7 (1,9)	
<i>Qt pré-operatória</i>	7				<0,001 <sup>1</sup>
Não		58 (65,9)	61 (22,7)	119 (33,3)	
Sim		30 (34,1)	208 (77,3)	238 (66,7)	
<i>Esquema de QT baseado em:</i>	7				<0,001 <sup>1</sup>
Não realizou Qt pré-operatória		58 (65,9)	61 (22,7)	119 (33,3)	
Fluoruracil		19 (21,6)	6 (2,2)	25 (7,0)	
Irinotecano		3 (3,4)	18 (6,7)	21 (5,9)	
Oxaliplatina		7 (8,0)	176 (65,4)	183 (51,3)	

DP: desvio padrão; vmín: valor mínimo; vmáx: valor máximo; CEA: antígeno carcinoembrionário; QT: quimioterapia; <sup>1</sup>Teste qui-quadrado de Pearson; <sup>2</sup>Teste de Mann-Whitney.

As variáveis relacionadas ao resultado operatório estão descritas na Tabela 3. Na comparação entre os grupos analisados, no segundo período do estudo (ERA2), observou-se aumento no emprego de ressecções minimamente invasivas (22,2% vs. 1,1%  $p < 0,001$ ), maior número de hepatectomias menores (65,9% vs. 42,6%  $p < 0,001$ ) e incremento em ressecções não anatômicas (40,7% vs. 12,8%  $p < 0,001$ ).

Com relação aos procedimentos associados às cirurgias, não houve maior proporção de casos nos quais se utilizou a ablação por radiofrequência (ERA1 7,4% vs. ERA2 7,0%  $p = 0,894$ ), porém o número de lesões tratadas por ablação em cada operação variou de maneira significativa (ERA1 média de 3,1 nódulos vs. ERA2 média de 1,4 nódulos  $p = 0,010$ ).

As complicações pós-operatórias foram semelhantes entre os grupos estudados (ERA1 32,3% vs. ERA2 36,3%  $p = 0,481$ ), assim como a mortalidade cirúrgica em 90 dias (ERA1 3,77% vs. ERA2 5,07%  $p = 0,791$ ). Houve menor necessidade de transfusão de hemoderivados no segundo período estudado (ERA1 35,9% vs. ERA2 16,7%  $p < 0,001$ ), embora maior quantidade de concentrados de hemácias tenha sido infundido quando indicado (ERA1 média 0,89 concentrados de hemácias vs. ERA2 1,82 concentrados de hemácias  $p < 0,001$ ).

Na avaliação laboratorial de função hepática pós-hepatectomia, notou-se diferença entre as ERAS analisadas, sendo, na ERA1, a bilirrubina total média no 5º dia pós-operatório 1,05 mg/mL e, na ERA2, o valor médio de 0,77 mg/mL ( $p < 0,001$ ).

**Tabela 3** - Resultados operatórios dos pacientes operados por metástases hepáticas de câncer colorretal, Janeiro de 2000 – Dezembro de 2015. Serviço de Cirurgia do Fígado HC/FMUSP, São Paulo, Brasil.

Variável	N <sub>missing</sub>	Grupo		Total n=364	Valor de p
		ERA1 n=94	ERA2 n=270		
<i>Via de acesso</i>	0				<0,001 <sup>1</sup>
Convencional		93 (98,9)	210 (77,8)	303 (83,2)	
Minimamente invasiva		1 (1,1)	60 (22,2)	61 (16,8)	
<i>Definição de hepatectomia</i>	0				<0,001 <sup>1</sup>
Minor hepatectomy		40 (42,6)	178 (65,9)	218 (59,9)	
Major hepatectomy		54 (57,4)	92 (34,1)	146 (40,1)	
<i>Ressecção</i>	0				<0,001 <sup>1</sup>
Não anatômica		12 (12,8)	110 (40,7)	122 (33,5)	
Anatômica		56 (59,6)	98 (36,3)	154 (42,3)	
Anatômica e não anatômica		26 (27,7)	62 (23,0)	88 (24,2)	
<i>Ablação por radiofrequência associada</i>	0				0,894 <sup>1</sup>
Não		87 (92,6)	251 (93,0)	338 (92,9)	
Sim		7 (7,4)	19 (7,0)	26 (7,1)	
<i>Nº de nódulos tratados por radioablação</i>	0				0,010 <sup>2</sup>
Média (DP)		3,1 (1,7)	1,4 (0,8)	1,9 (1,3)	
Mediana (vmín-vmáx)		3 (1-5)	1 (1-4)	1 (1-5)	
<i>Tempo cirúrgico (min)</i>	8				0,865 <sup>2</sup>
Média (DP)		400,3 (131,6)	395,4 (131,14)	396,6 (131,1)	
Mediana (vmín-vmáx)		380 (135-740)	380 (140-925)	380 (135-925)	
<i>Sangramento estimado</i>	263				0,378 <sup>2</sup>
Média (DP)		881,3 (737,5)	786,8 (935,1)	801,8 (904,0)	
Mediana (vmín-vmáx)		700 (150-3000)	500 (0-7600)	500 (0-7600)	
<i>Necessidade de transfusão de CH no intraoperatório</i>	2				<0,001 <sup>1</sup>
Não		59 (64,1)	225 (83,3)	284 (78,5)	
Sim		33 (35,9)	45 (16,7)	78 (21,5)	
<i>Nº CH transfundidos no intraoperatório</i>	0				<0,001 <sup>2</sup>
Média (DP)		0,89 (1,51)	1,82 (0,86)	0,46 (1,10)	
Mediana (vmín-vmáx)		0 (0-6)	0 (0-8)	0 (0-8)	
<i>Ocorrência de complicação</i>	1				0,481 <sup>2</sup>
Não		63 (67,7)	172 (63,7)	235 (64,7)	
Sim		30 (32,3)	98 (36,3)	128 (35,3)	

continua

conclusão

**Tabela 3** - Resultados operatórios dos pacientes operados por metástases hepáticas de câncer colorretal, Janeiro de 2000 – Dezembro de 2015. Serviço de Cirurgia do Fígado HC/FMUSP, São Paulo, Brasil.

Variável	N <sub>missing</sub>	Grupo		Total n=364	Valor de p
		ERA1 n=94	ERA2 n=270		
<i>Dindo-Clavien</i>	1				0,656 <sup>3</sup>
Não		63 (67,7)	172 (63,7)	235 (64,7)	
I		10 (10,8)	26 (9,6)	36 (9,9)	
II		8 (8,6)	41 (15,2)	49 (13,5)	
IIIa		8 (8,6)	19 (7,0)	27 (7,4)	
IIIb		3 (3,2)	10 (3,7)	13 (3,6)	
Iva		1 (1,1)	2 (0,7)	3 (0,8)	
V		4 (3,8)	15 (5,1)	19 (4,7)	0,791 <sup>3</sup>
<i>Necessidade de drenagem de coleção por radiologia intervencionista</i>	0				0,119 <sup>3</sup>
Não		94 (100)	261 (96,7)	355 (97,5)	
Sim		0	9 (3,3)	9 (2,5)	
<i>Necessidade de reoperação</i>	0				0,722 <sup>3</sup>
Não		91 (96,8)	263 (97,4)	354 (97,3)	
Sim		3 (3,2)	7 (2,6)	10 (2,7)	
<i>Valor da bilirrubina total no 5º dia pós-operatório</i>	128				<0,001 <sup>2</sup>
Média (DP)		1,05 (0,66)	0,77 (0,83)	0,82 (0,81)	
Mediana (vmín-vmáx)		0,94 (0,28-3,50)	0,49 (0,11-6,02)	0,54 (0,11-6,02)	
<i>INR no 5º dia pós-operatório</i>	147				0,360 <sup>2</sup>
Média (DP)		1,22 (0,21)	0,68 (0,29)	1,26 (0,28)	
Mediana (vmín-vmáx)		1,23 (0,94-1,76)	1,21 (0,48-3,84)	1,21 (0,48-3,84)	
<i>Tempo de internação (dias)</i>	0				0,531 <sup>2</sup>
Média (DP)		9,4 (8,9)	8,7 (6,7)	8,8 (7,3)	
Mediana (vmín-vmáx)		7 (2-71)	7 (2-59)	7 (2-71)	
<i>Necessidade de reinternação hospitalar após alta</i>	0				0,673 <sup>1</sup>
Não		86 (91,5)	243 (90,0)	329 (90,4)	
Sim		8 (8,5)	27 (10,0)	35 (9,6)	

DP: desvio padrão; vmín: valor mínimo; vmáx: valor máximo. CH: concentrado de hemácias; <sup>1</sup>Teste qui-quadrado de Pearson; <sup>2</sup>Teste de Mann-Whitney; <sup>3</sup>Teste exato de Fisher.



Os resultados imediatos de tratamento oncológico demonstram que houve obtenção de margens livres na maioria dos pacientes (ERA1 80,5% vs. ERA2 84,6%). A distância média das margens foi de 6,3 mm na ERA1 e de 6,8 mm na ERA2 ( $p = 0,600$ ).

No diagnóstico anatomopatológico, houve aumento no número de casos de resposta patológica completa, passando de 1 caso (1,1%) na ERA1 para 20 casos (7,4%) na ERA2 ( $p = 0,023$ ).

Dos pacientes operados, houve recidiva em 75,3% dos pacientes na ERA1 e em 67,8% na ERA2 ( $p = 0,175$ ). A maioria dos casos de recidiva ocorreu no primeiro biênio de acompanhamento oncológico (65,9% na ERA1 e 60,7% na ERA2), não havendo diferenças significativas no local de recidiva, seja nas margens de ressecção, seja em novo sítio anatômico hepático, seja em outro órgão.

**Tabela 4** - Resultados oncológicos imediatos dos pacientes operados por metástases hepáticas de câncer colorretal, Janeiro de 2000 – Dezembro de 2015. Serviço de Cirurgia do Fígado HC/FMUSP, São Paulo, Brasil.

Variável	N <sub>missing</sub>	Grupo		Total n=364	Valor de p
		ERA1 n=94	ERA2 n=270		
<i>Diagnóstico patológico definitivo</i>	0				0,023 <sup>1</sup>
Resposta patológica completa		1 (1,1)	20 (7,4)	21 (5,8)	
Metástase de câncer colorretal		93 (98,9)	250 (92,6)	343 (94,2)	
<i>Margem livre</i>	16				0,521 <sup>3</sup>
Não		11 (13,4)	22 (8,3)	33 (9,5)	
Sim		66 (80,5)	225 (84,6)	291 (83,6)	
Livre após ampliação		3 (3,7)	9 (3,4)	12 (3,4)	
Margem coincidente		2 (2,4)	10 (3,8)	12 (3,4)	
<i>Distância da margem (mm)</i>	72				0,600 <sup>2</sup>
Média (DP)		6,3 (7,6)	6,8 (8,5)	6,7 (8,3)	
Mediana (vmín-vmáx)		4 (0-30)	4 (0-53)	4 (0-53)	
<i>Recidiva</i>	1				0,175 <sup>1</sup>
Não		23 (24,7)	87 (32,2)	110 (30,3)	
Sim		70 (75,3)	183 (67,8)	253 (69,7)	

continua

conclusão

**Tabela 4** - Resultados oncológicos imediatos dos pacientes operados por metástases hepáticas de câncer colorretal, Janeiro de 2000 – Dezembro de 2015. Serviço de Cirurgia do Fígado HC/FMUSP, São Paulo, Brasil.

Variável	N <sub>missing</sub>	Grupo		Total n=364	Valor de p
		ERA1 n=94	ERA2 n=270		
<i>Recidiva hepática</i>	1				0,580 <sup>1</sup>
Extra-hepática		36 (51,4)	87 (47,5)	123 (48,6)	
Hepática		34 (48,6)	96 (52,5)	130 (51,4)	
<i>Recidiva margem hepática</i>	0				0,580 <sup>1</sup>
Não		19 (79,2)	70 (73,7)	89 (74,8)	
Sim		5 (20,8)	25 (26,3)	30 (25,2)	
<i>Tempo até diagnóstico da recidiva (meses)</i>	1				0,192 <sup>2</sup>
Média (DP)		13,4 (14,0)	11,6 (11,7)	12,1 (12,4)	
Mediana (vmín-vmáx)		8,5 (1-86)	7 (1-82)	8 (1-86)	
<i>Recidiva 1º ano</i>	0				0,704 <sup>1</sup>
Não		48 (51,1)	144 (53,3)	192 (52,7)	
Sim		46 (48,9)	126 (46,7)	172 (47,3)	
<i>Recidiva 2º ano</i>	0				0,489 <sup>1</sup>
Não		78 (83,0)	232 (85,9)	310 (85,2)	
Sim		16 (17,0)	38 (14,1)	54 (14,8)	
<i>Conduta recidiva</i>	124				0,086 <sup>1</sup>
QT paliativa		35 (59,3)	104 (57,5)	139 (57,9)	
Suporte paliativo		9 (15,3)	16 (8,8)	25 (10,4)	
ARF		1 (1,7)	21 (11,6)	22 (9,2)	
Resgate cirúrgico		14 (23,7)	40 (22,1)	54 (22,5)	

DP: desvio padrão; vmín: valor mínimo; vmáx: valor máximo; QT: quimioterapia; ARF ablação por radiofrequência; <sup>1</sup>Teste qui-quadrado de Pearson; <sup>2</sup>Teste de Mann-Whitney; <sup>3</sup>Teste exato de Fisher.

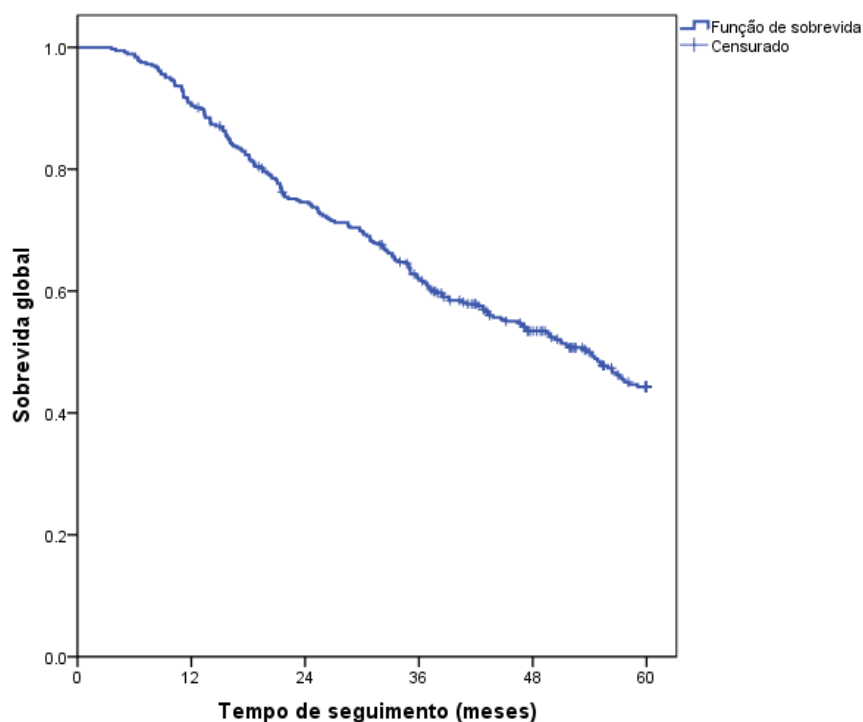
**Tabela 5** - Probabilidade de sobrevida, média, mediana e erro padrão para a sobrevida global e sobrevida livre de doença dos pacientes operados por metástases hepáticas de câncer colorretal, Janeiro de 2000 – Dezembro de 2015. Serviço de Cirurgia do Fígado HC/FMUSP, São Paulo, Brasil.

	Eventos/N	Média (EP)	Mediana	Probabilidade de sobrevida (%)					Valor de p <sup>1</sup>
		Meses	Meses	1-ano	2-anos	3-anos	4-anos	5-anos	
<b>Sobrevida global</b>									
<i>Geral</i>	190/364	42,6 (1,0)	53,6	90,7	74,6	61,9	53,5	44,3	0,011
<i>Grupo</i>									
ERA1	60/94	38,4 (2,1)	42,8	88,3	65,7	52,4	44,6	34,5	
ERA2	130/270	44,1 (1,2)	56,9	91,5	77,7	65,3	56,6	48,0	
<b>Sobrevida livre de doença</b>									
<i>Geral</i>	237/364	29,5 (1,3)	20,0	58,3	46,0	40,7	36,2	32,2	0,357
<i>Grupo</i>									
ERA1	66/94	26,5 (2,4)	16,0	57,4	55,3	36,8	33,3	28,7	
ERA2	171/270	30,6 (1,5)	22,0	59,4	49,3	43,3	38,8	33,1	

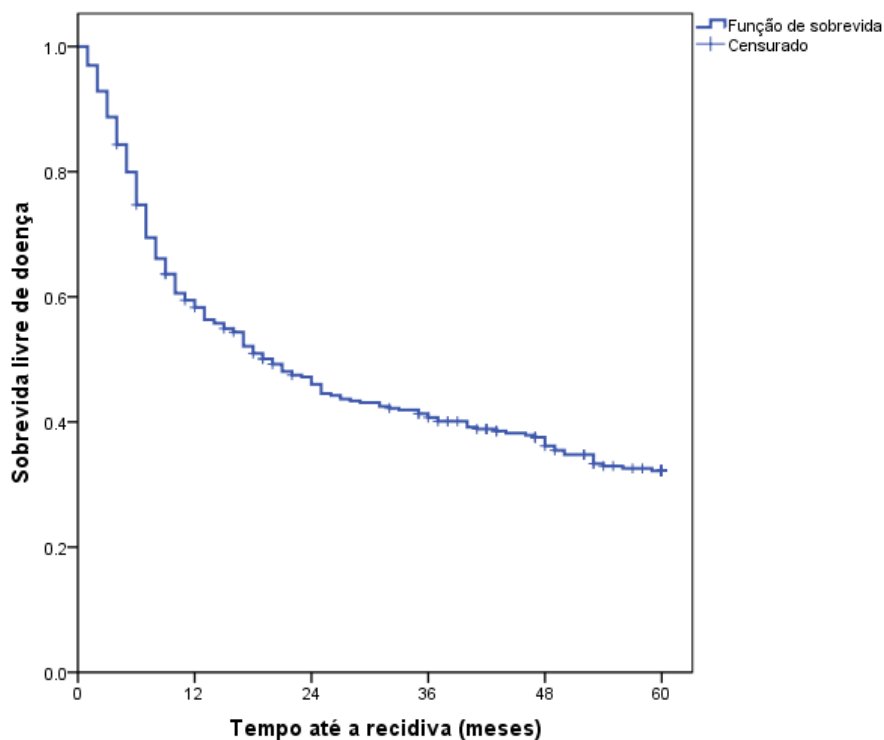
<sup>1</sup>Teste log-rank.

Na casuística completa, o tempo de seguimento médio foi de 48,7 meses, com mediana de 42 meses (variação de 3 a 186 meses). A análise de sobrevida global demonstrou diferentes proporções de sobreviventes entre as ERAS 1 e 2. As probabilidades para 1, 3 e 5 anos foram de 88,3%, 52,4% e 34,5%, respectivamente, na ERA1; na ERA2 para os mesmos períodos, observaram-se sobrevidas de 91,5%, 65,3% e 48,0%, respectivamente ( $p = 0,011$ ), (Tabela 5 e Figuras 1 e 3).

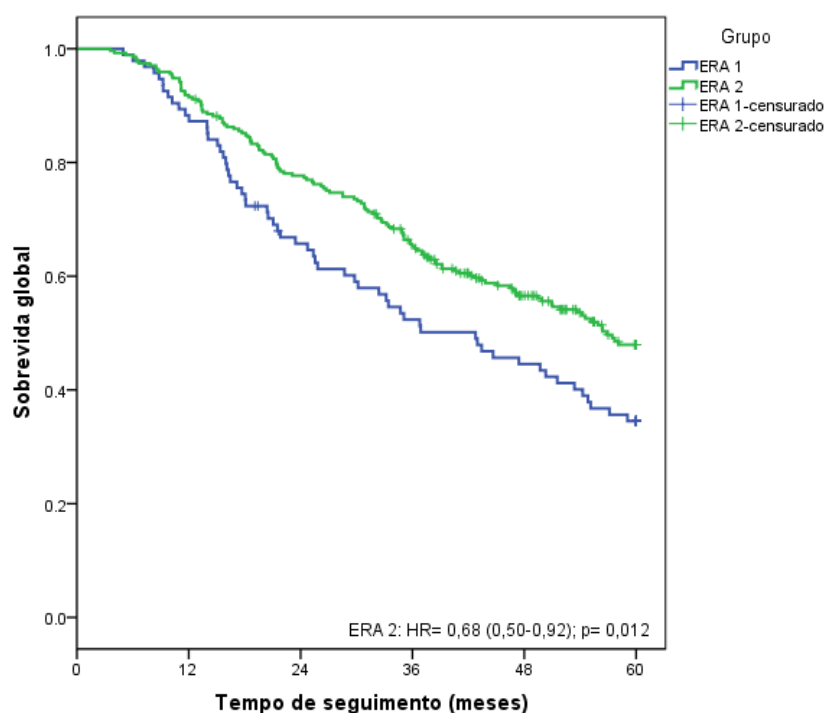
A análise de sobrevida livre de doença não revelou diferenças estatisticamente significativas na comparação entre ERAS, sendo a sobrevida livre de doença em 5 anos de 28,7% na ERA1 e de 33,1% na ERA2 ( $p = 0,357$ ), (Tabela 5 e Figuras 2 e 4).



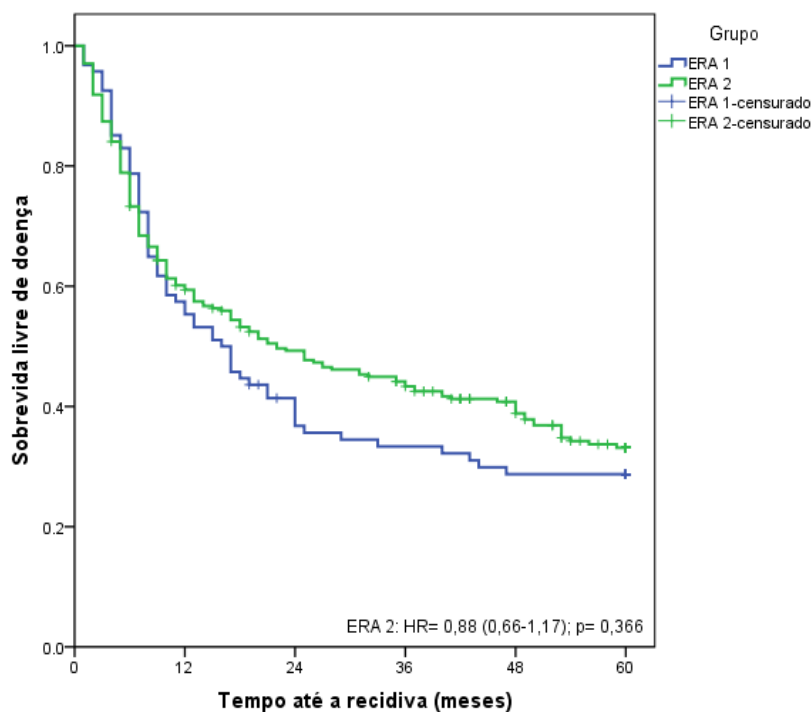
**Figura 1** - Curva de sobrevida global dos pacientes operados por metástases hepáticas de câncer colorretal, Janeiro de 2000 – Dezembro de 2015. Serviço de Cirurgia do Fígado HC/FMUSP, São Paulo, Brasil.



**Figura 2** - Curva de sobrevida livre de doença dos pacientes operados por metástases hepáticas de câncer colorretal, Janeiro de 2000 – Dezembro de 2015. Serviço de Cirurgia do Fígado HC/FMUSP, São Paulo, Brasil.



**Figura 3** - Curvas de sobrevida global por ERA dos pacientes operados por metástases hepáticas de câncer colorretal, Janeiro de 2000 – Dezembro de 2015. Serviço de Cirurgia do Fígado HC/FMUSP, São Paulo, Brasil.

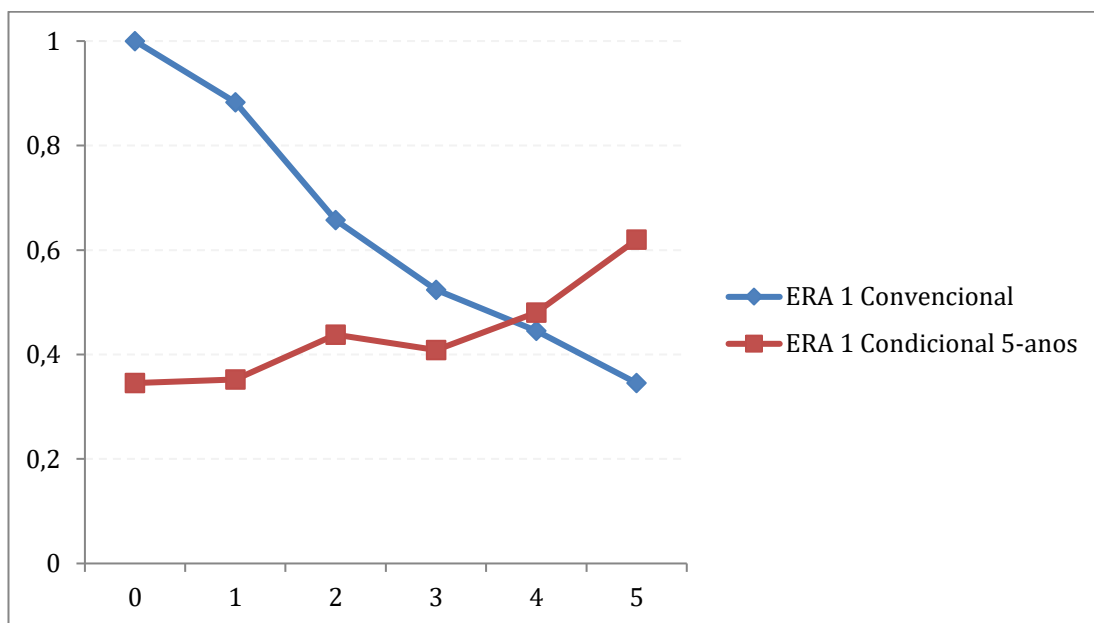


**Figura 4** - Curvas de sobrevida livre de doença por ERA dos pacientes operados por metástases hepáticas de câncer colorretal, Janeiro de 2000 – Dezembro de 2015. Serviço de Cirurgia do Fígado HC/FMUSP, São Paulo, Brasil.

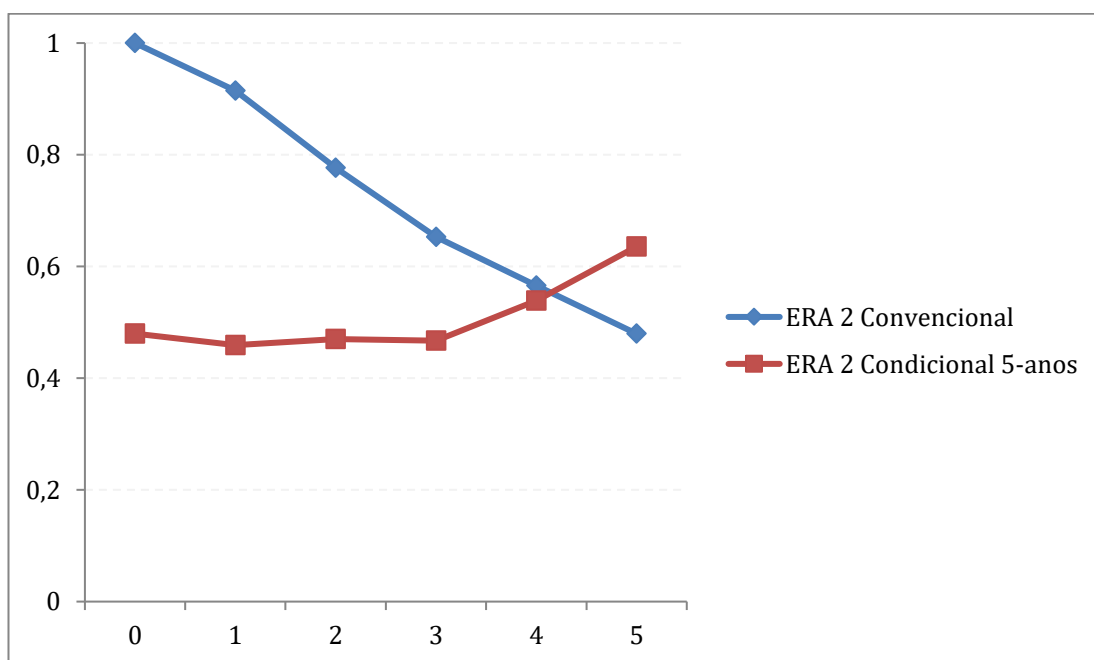
Por fim, o estudo de sobrevida condicional em 5 anos demonstrou nova diferença entre ERAS, com maior expectativa de sobrevida para os pacientes tratados na ERA2. No primeiro período estudado (ERA1), a sobrevida condicional em 5 anos foi, do primeiro ao quinto ano de seguimento, de 35,0%, 43,8%, 40,9%, 48,0% e 62,0%. Durante a ERA2, observou-se, para o mesmo período de seguimento, sobrevida condicional em 5 anos de 45,9%, 47,0%, 46,7%, 53,9% e 63,6% (Quadro 2, Gráfico 2 e Figuras 5 e 6).

**Quadro 2** - Sobrevidas global e condicional em 5 anos conforme ERAS e tempo de seguimento dos pacientes operados por metástases hepáticas de câncer colorretal, Janeiro de 2000 – Dezembro de 2015. Serviço de Cirurgia do Fígado HC/FMUSP, São Paulo, Brasil.

		1 ano	2 anos	3 anos	4 anos	5 anos
<b>ERA1</b>	<i>Sobrevida global</i>	88,3%	65,7%	52,4%	44,6%	34,5%
	<i>Sobrevida condicional em 5 anos</i>	35%	43,8%	40,9%	48%	62%
<b>ERA2</b>	<i>Sobrevida global</i>	91,5%	77,7%	65,3%	56,6%	48%
	<i>Sobrevida condicional em 5 anos</i>	45,9%	47%	46,7%	53,9%	63,6%

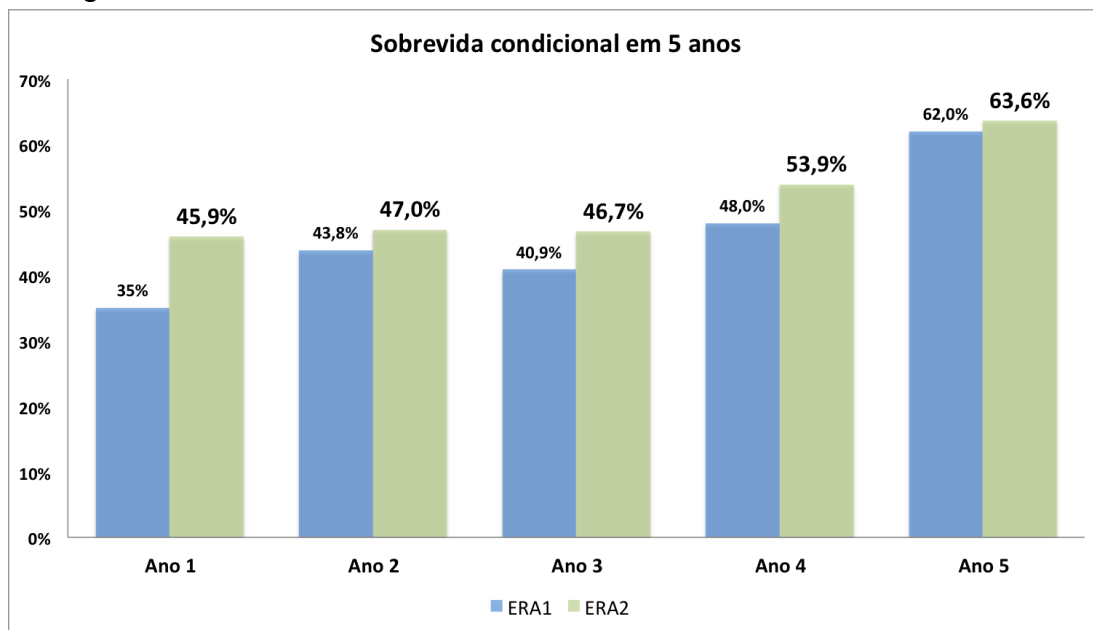


**Figura 5** - Curvas de sobrevivência global (linha azul) e condicional em 5 anos (linha vermelha) para ERA1 dos pacientes operados por metástases hepáticas de câncer colorretal, Janeiro de 2000 – Dezembro de 2015. Serviço de Cirurgia do Fígado HC/FMUSP, São Paulo, Brasil.



**Figura 6** – Curvas de sobrevivência global (linha azul) e condicional em 5 anos (linha vermelha) para ERA2 dos pacientes operados por metástases hepáticas de câncer colorretal, Janeiro de 2000 – Dezembro de 2015. Serviço de Cirurgia do Fígado HC/FMUSP, São Paulo, Brasil.

**Gráfico 2** – Sobrevida condicional em 5 anos para ERA1 (barra azul) e ERA2 (barra verde) dos pacientes operados por metástases hepáticas de câncer colorretal, Janeiro de 2000 – Dezembro de 2015. Serviço de Cirurgia do Fígado HC/FMUSP, São Paulo, Brasil.





## **6 DISCUSSÃO**

---

## 6 DISCUSSÃO

O manejo das MHCR apresentou evolução histórica com progressiva melhora nos resultados do tratamento oncológico. Tal progresso, no que tange o melhor conhecimento dos aspectos do manejo clínico e cirúrgico, foi vivenciado no Serviço de Cirurgia do Fígado (HC/FMUSP) ao longo das duas últimas décadas.

O crescente número de hepatectomias realizadas nesta instituição denota, por um lado, o caráter epidêmico do câncer colorretal no Brasil, país que padece de inadequado rastreamento de tumores colorretais e, por consequência, impossibilita diagnóstico e tratamento de tumores precoces, resultando em elevado número de pacientes metastáticos ao diagnóstico. Se sob a ótica de saúde pública o elevado número de ressecções hepáticas preocupa, por outro lado, indica o perfil de serviço de referência terciário universitário no qual estamos inseridos, recebendo grande número de pacientes para tratamento cirúrgico complexo.

A avaliação dos dados demográficos dos pacientes aqui estudados demonstrou que o perfil dos pacientes não variou durante o período analisado, evento relacionado ao padrão estável de incidência da neoplasia colorretal ao longo dos anos. Na análise do perfil laboratorial, observamos as primeiras diferenças entre as populações do estudo. No grupo ERA2, houve redução do número médio de plaquetas e aumento no valor médio de bilirrubina total pré-operatório. Tais variações podem ser atribuídas ao uso frequente de quimioterapia no pré-operatório, baseada no uso de quimioterápicos como 5FU, irinotecano e oxaliplatina. Cada uma destas drogas tem efeitos sobre o parênquima hepático, sendo a primeira associada à esteatose, a segunda relacionada à esteato-hepatite (*irinotecan induced yellow liver* ou, ainda, CASH – *chemotherapy associated steatohepatitis*) e a terceira droga citada, oxaliplatina, induz alterações hepáticas, como a congestão sinusoidal (*oxaliplatin blue liver*) e consequente quadro de

hipertensão portal com esplenomegalia<sup>101</sup>. Os efeitos indesejados sobre o parênquima hepático podem induzir disfunção hepática e redução nos níveis plaquetários. Estas alterações, embora manifestas laboratorialmente, não se confirmaram clinicamente relevantes nem interferiram negativamente nos índices de complicações cirúrgicas, não tendo sido observadas diferenças na ocorrência de sinais clínicos de insuficiência hepática ou manifestações hemorrágicas secundárias à plaquetopenia quando comparados os grupos de estudo.

Outro dado laboratorial que variou entre períodos foi o valor do marcador tumoral CEA, de grande relevância oncológica, uma vez que níveis elevados se correlacionam com pior sobrevida e auxiliam na detecção de recidivas durante o seguimento<sup>73,102</sup>. Na ERA2, observou-se menor valor médio do CEA, fato que, provavelmente, deveu-se a um melhor seguimento naqueles pacientes operados do tumor primário, uma vez que nossa instituição, além de realizar cirurgias para tumores colorretais, recebe pacientes da rede pública para adjuvância e seguimento oncológico após tratamento do tumor primário. Dentro do programa de seguimento, o marcador tumoral faz parte do rastreamento das recidivas, de maneira que a detecção das metástases tende a se dar de maneira mais precoce, com menores valores do marcador tumoral.

O seguimento rotineiro também explica outro achado da ERA2, o tratamento de metástases com menor tamanho médio, quando comparada à ERA1. Ressalte-se que o valor do CEA e o tamanho dos nódulos foram avaliados antes de qualquer tratamento, seja quimioterápico ou cirúrgico, portanto, não indicam efeito de terapêutica e são mais bem entendidos como resultado de melhor rastreamento durante o seguimento.

Este efeito de seguimento foi também observado na ERA2 quando houve maior tratamento direcionado às lesões sincrônicas, consideradas neste estudo como aquelas com diagnóstico dentro do primeiro ano de seguimento após cirurgia do tumor primário. O conceito de doença sincrônica é bastante discutido na literatura, havendo aqueles autores que defendem o conceito de sincronicidade apenas quando o diagnóstico se dá

ao mesmo tempo da lesão primária e da MHCR<sup>103</sup>; há, ainda, autores que defendem o conceito biológico de que, dentro de 6 meses, o diagnóstico seria considerado sincrônico<sup>104-106</sup>; por fim, há outros que demonstram impacto negativo na sobrevida quando o diagnóstico ocorre dentro de 12 meses do tratamento do tumor primário<sup>73</sup>. Optamos por 12 meses neste trabalho uma vez que estes períodos são arbitrários e o período de 12 meses engloba o diagnóstico simultâneo e o tempo de avaliação de pior comportamento biológico.

A observação de ocorrência mais frequente de MHCR sincrônica na ERA2 denota uma mudança de postura na indicação de hepatectomia. Em associação com o tratamento de maior número de casos multinodulares e com doença bilobar, demonstra-se que, na ERA2, mesmo diante destes casos com fatores prognósticos potencialmente desfavoráveis, o ambiente multidisciplinar especializado pôde oferecer tratamento operatório potencialmente curativo. Entende-se que, nestas situações, a abordagem multidisciplinar avaliou o comportamento biológico e a resposta à terapia sistêmica, e, diante de boa evolução durante o tratamento clínico, optou-se por prosseguir com o tratamento cirúrgico.

O teste de evolução temporal e resposta à terapêutica sistêmica pré-hepatectomia é observado no aumento na ERA2 do emprego de quimioterapia pré-hepatectomia (perioperatória), utilizando predominantemente drogas de maior eficácia que na ERA1, como oxaliplatina e irinotecano, ora disponíveis na instituição. Aqui cabe ressaltar que a existência de um centro oncológico dedicado criou a possibilidade de disponibilizar estes tratamentos para a população estudada, portanto, além da indicação clínica, há um viés de disponibilidade a ser levado em consideração. O teste de resposta à quimioterapia permitiu avaliar o comportamento biológico da doença e, deste modo, indicar hepatectomia sob melhor controle sistêmico<sup>44</sup> mesmo em casos com doença associada a fatores de mau prognóstico, como observamos no tratamento de doença sincrônica, bilobar e multinodular durante a ERA2.

Os resultados operatórios demonstraram aumento no emprego de tratamento minimamente invasivo na ERA2, o que reflete o desenvolvimento do método ao longo dos últimos anos associado à disponibilidade de equipamento e cirurgiões treinados na instituição<sup>107</sup>. A hepatectomia laparoscópica obteve crescente indicação e desenvolvimento, e pode ser aplicada em casos selecionados com MHCR. É método de escolha para lesões localizadas nos setor lateral esquerdo do fígado e deve ser considerada nos segmentos anterolaterais (segmentos hepáticos 2, 3, 4, 5 e 6)<sup>108</sup>. Lesões de localização anatômica desfavorável, hepatectomias maiores, casos de nódulos volumosos e lesões múltiplas limitam a aplicabilidade do acesso minimamente invasivo, porém algumas destas circunstâncias podem ser superadas de acordo com a experiência e recursos disponíveis em cada serviço<sup>109</sup>. Há, ainda, que ressaltar os benefícios indiretos da laparoscopia, como possibilidade de reoperações menos mórvidas, ressecções sincrônicas cólon-fígado menos mórvidas e retomada precoce de quimioterapia, decorrentes da recuperação mais rápida destes pacientes<sup>110,111</sup>. O entendimento das melhores indicações e o reconhecimento dos bons resultados associados à laparoscopia fizeram com que o método fosse, aos poucos, incorporado no manejo das MHCR.

Além da via de acesso que se desenvolveu conforme a laparoscopia conquistou espaço na cirurgia hepática, observou-se, na ERA2, uma mudança no perfil de tipo de cirurgia realizada, com crescente uso de ressecções menores e não anatômicas. Este tipo de abordagem decorreu do progressivo entendimento do papel da cirurgia e das margens de ressecção no manejo das MHCR. Embora o intuito da ressecção hepática sempre se dê de forma a promover ressecção completa e curativa, o estudo da evolução natural dos pacientes após hepatectomia demonstra alta frequência de recidiva, que pode ser observada em até dois terços dos casos operados. Destes casos com recidiva, cerca de metade ocorrerá no fígado. No entanto, sabe-se que os retratamentos locais dirigidos para o fígado incorrem em sucesso no controle da doença e ganho de sobrevida<sup>112,113</sup>. Para que tais retratamentos sejam viáveis, seja com termo

ablação seja com novas ressecções, é imperativo que haja parênquima hepático remanescente. Dentro deste raciocínio, as operações não anatômicas preservadoras de parênquima surgiram como opção técnica que poderia promover adequado controle da doença com menor impacto em tratamentos futuros.

A estratégia de poupar parênquima hepático, apesar de parecer razoável neste cenário, esbarra num limitante óbvio que é a necessidade de obtenção de margem oncológica adequada nos pacientes portadores de MHCR. Historicamente, houve a transposição do conceito utilizado nas operações para neoplasias primárias hepáticas, nas quais se busca 1 cm de margem livre de tumor. Tal objetivo foi aos poucos sendo reavaliado, uma vez que nem sempre se pode atingir tal distância de margem, seja em casos com múltiplos nódulos, que resultaria em ressecções extensas com grande sacrifício de parênquima hepático sadio; seja em situações em que esta margem se mostra inalcançável devido à presença de estruturas anatômicas que não poderiam ser ressecadas (por exemplo: canal biliar ou grandes vasos), mas que estariam dentro deste limite. O trabalho pioneiro neste conceito foi publicado em 2008, no qual Gold e cols. avaliaram 440 pacientes operados para tratamento de MHCR entre 1992 e 2003<sup>114</sup>. Estes pacientes eram portadores de doença multinodular, bilobar e/ou de nódulos de grande diâmetro. Naquele estudo, houve uma análise da evolução temporal na Instituição dos dados analisados e percebeu-se indicação crescente de cirurgia em pacientes multinodulares (4 ou mais) em concomitância ao uso mais frequente de ressecções não anatômicas e menor emprego de ressecções maiores. Naquele estudo, as ressecções menores foram impostas por necessidade para tratamento de casos com doença multinodular e percebeu-se que a sobrevida não era prejudicada com a adoção de estratégias de preservação de parênquima.

Além do efeito de não inferioridade oncológica das ressecções não anatômicas, estudaram-se os resultados cirúrgicos deste tipo de abordagem sobre o fígado com doença secundária colorretal. Kingham e cols. avaliaram o resultado da cirurgia de preservação de parênquima em casuística

expressiva de 4.152 operações consecutivas para tratamento de MHCR ao longo de um período de 20 anos, iniciado em 1993<sup>115</sup>. Os pacientes operados nos últimos anos daquela casuística foram submetidos a hepatectomias menores e não regradas com maior frequência, estratégia cirúrgica que foi associada à menor perda sanguínea, menores índices de complicações, além de menor taxa de mortalidade em 90 dias (de 5,2% na experiência inicial para 1,6% ao fim do período do estudo). Estes dados ajudaram a consolidar a estratégia de preservação de parênquima como método de maior segurança no manejo cirúrgico das MHCR em detrimento às hepatectomias maiores que se associam a maior morbimortalidade.

Outro argumento que se impõe neste cenário é o do risco de maior recidiva local, uma vez que ressecções econômicas podem ser realizadas com sacrifício de margens oncológicas e, desta maneira, aumentar a recorrência local. Matsumura e cols. avaliaram este risco ao comparar as incidências de recidiva hepática (77 x 71,9%  $p = 0,551$ ), recidiva em margens hepáticas (14,2 x 28,1%  $p = 0,065$ ) e recidiva hepática exclusiva (43,4% x 50,0%  $p = 0,505$ ) entre os grupos de preservação de parênquima e hepatectomia maior<sup>116</sup>. Outra análise desenvolvida por Mise e cols. evidenciou que as recidivas hepáticas se comportavam de maneira idêntica entre os grupos com preservação de parênquima e hepatectomia maior, porém, nos casos nos quais se poupou parênquima, houve maiores chances de resgate local (cirúrgico ou RFA) com ganho adicional de sobrevida quando avaliada a sobrevivência após recidiva (73,6 x 30,1% em 5 anos)<sup>117</sup>. Desta maneira, conclui-se que a estratégia de preservação de parênquima tem resultados oncológicos de longo prazo equivalentes, oferece operações menos mórbidas, não incorre em maior recidiva local e oferece maiores chances de resgate em caso de nova metástase hepática.

Em paralelo a toda discussão acerca da estratégia cirúrgica, evoluiu também a compreensão de qual deve ser a margem ideal no manejo das MHCR. O conceito clássico no manejo de tumores hepáticos primários sugere a obtenção de 1,0 cm de margens livres na ressecção hepática. Este conceito foi transposto da cirurgia para tumores hepáticos primários e foi

confirmado em estudos realizados durante a experiência inicial do tratamento das MHCR. Cady e cols., no fim dos anos 90, avaliaram a experiência no manejo das MHCR e observaram sobrevida maior naqueles pacientes com margens maiores que 1 cm quando comparados com margens subcentimétricas e positivas (R2), sendo a margem ampla, variável independente relacionada à sobrevida. Os autores sugeriam que a indicação de hepatectomia seria restrita aos pacientes nos quais se antecipasse a obtenção de margem superior a 1 cm<sup>118</sup>. Shirabe e cols., em 1997, realizaram avaliação histológica das margens, com o entendimento que distâncias menores que 10 mm seriam consideradas como margens positivas<sup>119</sup>. Neste trabalho, a análise microscópica das margens mostrou que, neste perímetro de 10 mm, se observavam com maior frequência ocorrência de lesões satélites e áreas microscópicas de invasão portal e biliar. Tais fatores histológicos seriam a causa do pior prognóstico em ressecções com margens subcentimétricas.

Apesar da evidência que sugeria que margens amplas ofereceriam melhores chances de sobrevida, havia pacientes com margens menores que evoluíam sem recidivas, incorrendo em benefício de sobrevida em longo prazo, mesmo em ressecções com margens menores que 1 cm.

Este conceito foi demonstrado por Elias e cols. em 1998, quando avaliaram o impacto das margens na sua casuística. Neste trabalho, a ocorrência de margens estreitas ocorreu em casos de doença multinodular e bilobar, sugerindo que, nestes casos, a obtenção de amplas margens se torna tecnicamente mais difícil<sup>120</sup>. Nos pacientes com margens negativas, não houve correlação entre tamanho da margem e recidiva intra-hepática.

Are e cols. realizaram estudo com 1109 pacientes, para avaliar o impacto do tamanho das margens de ressecção nas MHCR<sup>121</sup>. Neste trabalho, demonstraram ser possível sobrevida em longo prazo (5 anos) mesmo com margens subcentimétricas, sendo 26% nas margens +, 29% nas < 1mm, 35% 1-5 mm, 40% nas 5-9 mm e 45% nas > 10 mm. Os fatores associados com margens exíguas foram ressecção bilateral e ressecção de 2 ou mais tumores, sugerindo que margens menores podem ser indicativas



indiretas de neoplasia com pior comportamento biológico e de maior dificuldade técnica para ressecção.

Esta relação da margem com a complexidade do caso foi estudada em trabalho de Hamady e cols. de 2006, avaliando 293 pacientes submetidos à ressecção de MHCR<sup>122</sup>. Vinte e dois casos foram R2 e 74 definidos como R1. O grupo de margens positivas diferia do grupo de margens livres, incluindo mais pacientes com tumores grandes (> 5 cm), mais tumores múltiplos (> 4 nódulos), mais lesões satélites, níveis de CEA mais elevados (> 50 ng/mL) e maior incidência de LN+ no primário. Os 197 pacientes com margem livre foram analisados em separado para identificar a influência da distância até a margem. Os pontos de corte de 1, 2, 5 e 10 mm não se mostraram associados à sobrevida, sugerindo o conceito de que, mais do que tamanho de margem, o que importa é a obtenção de margens livres. O padrão de recidiva, hepática ou extra-hepática, também não diferiu entre grupos. Os grupos de margem positiva apresentaram maior ocorrência de recidiva, sobretudo intra-hepática na margem de ressecção. A obtenção de margem livre como fator preponderante na sobrevida destes pacientes foi confirmada em sucessivos estudos, como os realizados por Pawlik e cols. em 2005 (multicêntrico 557 pacientes), Figueras e cols. em 2007 (unicêntrico, 663 hepatectomias) e, em nosso meio, por Herman e cols. em 2013 (unicêntrico, 91 pacientes)<sup>123-125</sup>.

No presente estudo, observamos importante incremento no uso de tratamento sistêmico pré-operatório, evento que pode suscitar novo debate acerca da qualidade das margens frente à resposta ao tratamento quimioterápico. Andreou e cols. avaliaram as margens e seu impacto na sobrevida na era da quimioterapia moderna<sup>126</sup> em casuística na qual todos os pacientes receberam terapia sistêmica pré-hepatectomia (378 pacientes foram avaliados, dos quais 52 – 14% – apresentaram margens positivas). Com base em critérios radiológicos, 65 pacientes apresentaram resposta morfológica ótima e, nestes, não houve diferença na sobrevida global em 3 anos para os casos R0 (92%) e R1 (88%). Já nos casos de resposta não ideal, 137 pacientes apresentaram diferença significativa de sobrevida em 3

anos (62% vs. 11%). Estes números em 5 anos mudam para 63 vs. 67% na resposta ótima e 46% vs. 0% no grupo de resposta não ideal. Observa-se que, para a maioria dos pacientes, mesmo após exposição ao tratamento sistêmico, a obtenção de margem livre tem papel importante, devendo ser o objetivo principal na ressecção das MHCR.

O rigor oncológico com as margens foi observado nos dois períodos estudados, com obtenção de margens livres em mais de 84% dos pacientes, com distâncias médias acima dos 6 mm nas duas ERAS. Tal fato se reveste de relevância uma vez que houve marcante mudança na postura cirúrgica na ERA2, com mudança na estratégia do tipo de cirurgia adotada, demonstrando que, apesar de ressecções menores e não anatômicas, não houve implicação oncológica com perda na qualidade do espécime operado.

Ainda na análise patológica das peças cirúrgicas, observou-se aumento no número de casos com resposta patológica completa, evento relacionado ao tratamento pré-operatório com quimioterapia.

Outro elemento relevante foi o padrão inalterado de recidivas, não evidenciando ocorrência maior de recidiva em margem hepática ou no restante do parênquima hepático, mais uma vez confirmando a estratégia segura de poupar parênquima sem prejuízo oncológico.

O manejo das margens e do parênquima remanescente evoluiu na ressecção hepática e também na terapia termoablativa. No corrente estudo, viu-se que, na ERA2, a ablação por radiofrequência concomitante à ressecção hepática ocorreu em proporção semelhante de pacientes, porém o número de nódulos tratados por sessão de ablação foi menor. No início dos anos 2000, a ablação por radiofrequência surgiu como alternativa terapêutica no cenário paliativo, sendo empregada como tentativa de controle local hepático em pacientes com doença irresssecável, múltiplos nódulos, lesões grandes (maiores que 5 cm) e na presença de doença extra-hepática<sup>46,48,127</sup>. O tratamento ablativo de casos com pior perfil biológico e maior escore de risco levou a resultados inferiores aos do tratamento operatório com pior sobrevida e elevada taxa de recidiva local com até 26% no primeiro ano de seguimento<sup>48,49,128,129</sup>. Com o progressivo entendimento

do método, houve também melhor indicação do emprego da ablação intraoperatória, concomitante à ressecção hepática, sendo que, atualmente, é empregado em número limitado de nódulos (até 3), para lesões < 2,5 cm, nas quais seja possível obtenção de margens de ablação adequadas (idealmente maior que 1,0 cm), dentro da estratégia de preservação de parênquima, evitando ressecção que resultaria em grande sacrifício de parênquima<sup>130-132</sup>.

A mudança nos tipos de hepatectomias realizadas não influenciou na gravidade dos desfechos operatórios imediatos, uma vez que as complicações cirúrgicas bem como a mortalidade cirúrgica não se mostraram diferentes entre os períodos estudados. Entre as complicações pós-operatórias, a disfunção hepática é evento raro, porém temido em função de elevada mortalidade<sup>133</sup>. O valor de bilirrubinas é um sensível marcador de disfunção hepática pós-operatória, sendo utilizado para avaliar a função do remanescente hepático no período após cirurgia. Os valores menores de bilirrubina na ERA2 sugerem que as operações menores e conservadoras de parênquima resultam em menor disfunção pós-operatória.

No presente estudo, pode-se perceber que o ambiente multidisciplinar integrado incorporou progressivas e positivas mudanças ao longo de quase duas décadas de tratamento das MHCR. O melhor acompanhamento destes pacientes pelas equipes clínica, cirúrgica e de radiologia diagnóstica fez com que tumores menores e com menor expressão de CEA fossem detectados. O tratamento com quimioterápicos mais efetivos e cirurgias mais precisas fez com que a indicação fosse ampliada para casos com maior número de nódulos, doença bilobar e sincrônica. Resta interpretar o impacto nos resultados oncológicos de longo prazo, fundamentais na avaliação da evolução dos pacientes portadores de MHCR<sup>134</sup>.

Na avaliação dos resultados oncológicos, sobretudo em ressecções com intenção curativa, a sobrevida global representa o resultado mais robusto do tratamento empregado. A abordagem multidisciplinar especializada resultou em melhora significativa na sobrevivência dos pacientes com ganho de sobrevida global em todo período de seguimento,

do primeiro ao quinto ano. Em 5 anos, houve incremento de 34,5% de sobreviventes (ERA1) para 48% (ERA2).

Não se observou diferença estatisticamente significativa entre ERAS na sobrevida livre de doença, o que pode ser explicado pela semelhante frequência de recidivas durante o período de estudo, em ambos os grupos. Além disto, a análise de sobrevida livre de doença representa medida com grande risco de viés, uma vez que depende de detecção de doença clinicamente suspeita, evento atrelado aos protocolos de seguimento, que podem ser variáveis ao longo do período estudado.

Tradicionalmente, durante o seguimento oncológico, observamos o resultado de sobrevida com curvas cumulativas, nos moldes de curvas de sobrevida de Kaplan Meier ou Cox<sup>135</sup>. Apesar de representar as taxas de mortalidade observadas numa determinada população, tais métodos perdem utilidade nos seguimentos a partir de médio e longo prazo, uma vez que, nesta situação, a sobrevivência pode não estar diretamente relacionada àqueles fatores de risco convencionais. Em resumo, implica em afastamento temporal dos fatores de risco associados ao tumor tratado<sup>136</sup>.

Outra questão clinicamente relevante e vivenciada diariamente nos atendimentos dos portadores de MHCR está na expectativa de vida do paciente tratado; ou seja, a partir de determinado momento no seguimento oncológico, qual a expectativa de vida daquele indivíduo, métrica oferecida pela sobrevida condicional. Esta informação se desdobra ainda em possível mudança no padrão de seguimento, uma vez que pacientes com maior risco de recidiva tratável podem se beneficiar de seguimento mais intensivo. O seguimento ajustado por grupos de risco pode permitir melhor aplicação de recursos humanos, técnicos e financeiros.

Na casuística aqui apresentada, pôde-se observar que as mudanças na abordagem das MHCR resultaram em incremento na expectativa de vida em 5 anos quando comparamos os períodos de seguimento, ano a ano, entre as ERAS 2 e 1. Nos primeiros 5 anos de seguimento, a sobrevida condicional em 5 anos na ERA1 em comparação à ERA2 foi de: 35% x

45,9% (ano 1), 43,8 x 47% (ano 2), 40,9 x 46,7 (ano 3), 48% x 53,9 (ano 4) e 62% x 63,6% (ano 5).

A evolução terapêutica foi considerável entre as duas ERAS institucionais aqui estudadas. O melhor seguimento oncológico determinou diagnóstico de lesões secundárias de menor tamanho e com menor expressão sérica de marcador tumoral. No ambiente multidisciplinar especializado, foi possível selecionar pacientes para tratamento operatório mesmo diante de fatores de mau prognóstico, como demonstrado no maior uso de tratamento quimioterápico e nas operações mais frequentes em pacientes com doença bilobar, multinodular e sincrônica. A constante modernização das condutas cirúrgicas fez com que a laparoscopia se estabelecesse no manejo das MHCR, ao mesmo tempo em que tratamentos termoablativos fossem empregados com melhor indicação e as hepatectomias se tornassem mais precisas, com preservação de parênquima associada à segurança das margens oncológicas. Por fim, e de maior relevância, observamos que os pacientes tratados no Serviço de Cirurgia do Fígado obtiveram ganho real de sobrevida global associada à maior expectativa de sobrevida ao longo do seguimento, com aumento da sobrevida condicional em 5 anos ao longo de cada ano de seguimento.

## **7 CONCLUSÃO**

---

## 7 CONCLUSÃO

Os dados demográficos permaneceram estáveis entre os períodos estudados.

O perfil oncológico diferiu entre os grupos, uma vez que, na ERA2, houve menor valor médio de CEA, menor tamanho médio das lesões operadas, e maior frequência de doença sincrônica, bilobar e multinodular.

O manejo clínico-cirúrgico observado na ERA2 resultou em uso mais frequente de tratamento quimioterápico, maior emprego da laparoscopia, e uso mais frequente de estratégias cirúrgicas e ablativas de preservação do parênquima, sem incremento de complicações e sem sacrifício de margens oncológicas.

Por fim, a adoção de ambiente multidisciplinar especializado permitiu ganho de sobrevida global e condicional aos pacientes expostos às estratégias adotadas na ERA2.






## 8 ANEXOS

## 8.1 ANEXO A - Resumo de trabalho apresentado na SBAD 2017, publicado no ABCD express 2017

VIII CONGRESSO BRASILEIRO DE CIRURGIA DO FÍGADO, PÂNCREAS E VIAS BILIARES  
Porto Alegre - 7 a 9 de setembro de 2017

ORAL  
Jaime Arthur Pirola Kruger; Wagner Birk; Jeismann; Gilton Marques Fonseca; Fabio Ferrari Makless; Fabrício Ferreira Coelho; Paulo Hernan. **EVOLUÇÃO TERAPÊUTICA, NO MANEJO DAS METÁSTASES HEPÁTICAS DE CÂNCER COLORRETAL: QUIMIOTERAPIA EFICAZ E PRESERVAÇÃO DE PARÊNQUIMA**. ABCDExpress. 2017;1(1):3. SERVIÇO DE CIRURGIA DO FÍGADO HOSPITAL DAS CLÍNICAS (HC) E INSTITUTO DO CÂNCER DO ESTADO DE SÃO PAULO (ICESP) FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO



DOI DISPONÍVEL A PARTIR DO DIA 20/9/17

Introdução: a ressecção hepática representa o principal tratamento das metástases hepáticas do câncer colorretal (MHCR). O manejo multidisciplinar especializado é fundamental para obtenção de bons resultados. O serviço de cirurgia do fígado HC/FMUSP conta desde 2009 com um centro oncológico especializado, o Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP), promovendo maior interação entre os profissionais envolvidos em ambiente acadêmico e multidisciplinar. Objetivo: avaliar os resultados do tratamento cirúrgico das MHCR comparando duas eras institucionais. O primeiro período corresponde à experiência inicial do serviço – ERA1 (2000 a 2009) e o segundo período corresponde ao tratamento instituído no mesmo serviço após a instalação de um hospital especializado no manejo oncológico – ICESP – ERA2 (2009 a 2015). Metodologia: análise retrospectiva dos resultados das hepatectomias comparando os perfis demográficos, cirúrgicos e oncológicos dos pacientes. A cirurgia foi indicada após discussão em reunião do serviço, considerando indicados os casos nos quais seria possível ressecção completa das lesões secundárias com adequado remanescente hepático pós-operatório. Foram excluídos pacientes nos quais exame anatômico-patológico final não confirmou MHCR, naqueles em que o segundo estágio da hepatectomia em 2 tempos não foi alcançado e naqueles em que houve falha na abordagem curativa de doença extra-hepática. Resultados: realizadas 438 hepatectomias em 377 pacientes. Durante a ERA1 foram tratados 97 pacientes (113 hepatectomias) e na ERA2 foram operados 280 pacientes (325 hepatectomias). Além do aumento no número de cirurgias realizadas, na ERA 2 observou-se aumento na indicação de quimioterapia perioperatória (34% x 77% p 0.001), bem como no emprego de quimioterapia de maior eficácia, p. ex. oxaliplatina (9,3% x 79,3% p0.001); do ponto de vista cirúrgico houve redução na perda sanguínea operatória (sangramento estimado 700 x 500 ml p 0.307 e transfusão de concentrados de hemácias 0,93 x 0,21 p 0.001), aumento no número de hepatectomias menores (42% x 65% p 0.001), ressecções não anatômicas (12% x 41% p 0.001) e no tratamento de doença bilobar (22% x 34% p 0.031). Houve maior ocorrência de resposta patológica completa (1% x 7,8% p 0.013), aumento de sobrevida global (p 0.29) e livre de doença (p 0.37), porém sem atingir significância estatística. Conclusão: o tratamento multidisciplinar em centro especializado oferece melhores condições de tratamento sistêmico, com impacto positivo na sobrevida. Houve maior tendência a cirurgia conservadora de parênquima, bem como maior indicação de retratamento curativo nas recidivas após hepatectomia. DeCS: hepatectomia, neoplasias do cólon, metástase neoplásica, especialização, pesquisa interdisciplinar


ORAL  
Eduardo Antunes da Fonseca; Olivier Soubbrane; Rodrigo Vincenzi; João Seda Neto; Marcel Benavides; Karina Roda; Rogerio Carballo Afonso; Plínio Turine Neto; Paulo Chapchap. **HEPATECTOMIA LAPAROSCÓPICA NA CIRURGIA DO DOADOR VIVO: ASPECTOS TÉCNICOS NO TRANSPLANTE DE FÍGADO PEDIÁTRICO**. ABCDExpress. 2017;1(1):3. HOSPITAL SÍRIO-LIBANÊS



DOI DISPONÍVEL A PARTIR DO DIA 20/9/17

Introdução: O transplante hepático intervivos é uma das alternativas à falta de órgãos provenientes de doadores em morte encefálica, especialmente para receptores pediátricos. No transplante com doador vivo, a segurança do doador é sempre a prioridade, sendo esta a prerrogativa fundamental para a introdução de qualquer nova técnica cirúrgica. Trabalhos recentes relatam a experiência mundial no uso da laparoscopia para a cirurgia do doador vivo, com bons resultados. Apresentamos o primeiro caso de nossa equipe de transplante hepático pediátrico intervivos com hepatectomia do doador por via laparoscópica. Métodos: Apresentação do caso e de vídeo editado com os detalhes da técnica cirúrgica. Resultados: Dados do transplante: receptor de 10 meses de idade, 6 kg, diagnosticado com atresia de vias biliares. A doadora foi a mãe, 21 anos de idade, submetida a segmentectomia hepática esquerda por via laparoscópica, sem intercorrências. Ambos apresentam boa evolução clínica com 10 meses de pós-operatório. De setembro de 2016 a junho de 2017, 4 transplantes hepáticos intervivos foram realizados com a técnica de doador laparoscópico, observando-se bom funcionamento do enxerto hepático, semelhante ao obtido na técnica aberta, e rápida recuperação do doador. Apresentamos no vídeo as etapas da cirurgia e os detalhes relativos à técnica laparoscópica. Conclusão: A hepatectomia do doador vivo por via laparoscópica, principalmente para receptores pediátricos, pode ser realizada com segurança, com bons resultados tanto para o doador quanto para o enxerto/receptor.


ORAL  
Antônio Nocchi Kalil; Tiago Auatt Paes Remont; Erico Pereira Cadore; Luiz Henrique Locks Correa; Luígia Anselmo Leonardi; Lorena Luiza Siqueira Marques. **HEPATECTOMIA VIDEOLAPAROSCÓPICA POR ADENOMATOSE HEPÁTICA**. ABCDExpress. 2017;1(1):3. UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE



DOI DISPONÍVEL A PARTIR DO DIA 20/9/17

Introdução: Na última década, a cirurgia hepática laparoscópica veio se desenvolvendo, mostrando-se uma abordagem interessante devido a diversos fatores, e vem ganhando espaço progressivamente. A segmentectomia lateral esquerda é uma abordagem melhor descrita pela via laparoscópica, todavia, algumas cirurgias apresentam restrições em relação ao emprego da videolaparoscopia nas abordagens do lobo direito, especialmente pela dificuldade técnica. Ainda assim, a técnica fechada tem demonstrado superioridade em relação as complicações pós-operatórias, controle de dor e tempo de internação. Caso clínico: Feminina, 34 anos, previamente hígida, em acompanhamento por adenomas hepáticos múltiplos, apresentava em ressonância nuclear múltiplos nódulos hepáticos compatíveis com adenomas, os maiores presentes em segmento II, com 7,0 cm; em segmento VI, com 6,8 cm; e em segmento VIII, de 4,5 cm. Submetida à ressecção dos adenomas hepáticos maiores por via laparoscópica. Duração do procedimento de 180 minutos, com sangramento estimado em 600 mL. Evolução pós-operatória sem complicações, recebeu alta hospitalar no 4 dia pós-operatório. Conclusão: O presente vídeo objetiva demonstrar aspectos técnicos da cirurgia hepática laparoscópica e sua factibilidade. O menor trauma cirúrgico e, por consequência, a menor resposta inflamatória desencadeada pela abordagem laparoscópica traz inúmeros benefícios para os pacientes. A literatura demonstra taxas de infecção de ferida operatória menores, menores volumes de sangramento, tempo de internação hospitalar. É importante lembrar que a cirurgia hepática laparoscópica é uma técnica minimamente invasiva avançada, e os melhores resultados são associados à sua realização em centros, ou por cirurgiões, de maior volume cirúrgico.

ORAL  
Edmond Le Campion; Matheus Castrillon Rassi; Claudemiro Quireze Júnior; Lúcio Kenny Moraes; Dayara Machado Borges. **LESÃO IATROGÊNICA DE VIAS BILIARES: EXPERIÊNCIA MULTIDISCIPLINAR EM UM HOSPITAL TERCIÁRIO FEDERAL**. ABCDExpress. 2017;1(1):3. HOSPITAL DAS CLÍNICAS - EBSERH UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS



DOI DISPONÍVEL A PARTIR DO DIA 20/9/17

INTRODUÇÃO: A lesão iatrogênica das vias biliares é a complicação mais grave associada à colecistectomia, ocorrendo em 0,2 a 0,5% dos procedimentos. Variações anatômicas, colecistite aguda, sangramentos e técnica operatória inadequada são alguns dos fatores de risco envolvidos nestas lesões. O objetivo deste estudo é avaliar o resultado do tratamento cirúrgico destas lesões. MÉTODO: Quarenta pacientes com lesão iatrogênica de vias biliares foram avaliados retrospectivamente no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás, através de protocolo a priori. As seguintes variáveis foram analisadas: Sexo, idade, tipo de cirurgia realizada, sintomas, classificação das lesões (Bismuth), tratamento definitivo e complicações. RESULTADOS: Trinta e dois pacientes eram do sexo feminino e 8 do sexo masculino, com idade média de 47,6 anos. Vinte e quatro pacientes (60%) foram submetidos a colecistectomia convencional e vinte pacientes (40%) foram submetidos a colecistectomia videolaparoscópica. Dez pacientes (25%) tiveram a lesão diagnosticada no ato operatório, e em apenas um paciente foi realizado colangiografia intra-operatória. O sintoma mais comum foi síndrome colelástica, ocorrendo em 77,5% dos pacientes. Três pacientes (7,5%) apresentaram lesão tipo I, 16 (40%) tipo II, 14 (35%) tipo III e 7 (17,5%) tipo IV. A cirurgia para tratamento definitivo mais realizada foi a hepaticojunostomia (87,5%) dos pacientes. Quatro pacientes (10%) apresentaram estenoses tardias relacionadas ao tratamento definitivo, e dois pacientes (5%) morreram tardiamente. CONCLUSÕES: A maioria das lesões ocorreram durante colecistectomias abertas e a colangiografia intraoperatória raramente foi utilizada. A hepaticojunostomia foi o tratamento cirúrgico mais empregado devido à complexidade das lesões, com baixa incidência de estenoses (10%).

## 8.2 ANEXO B - Resumo de trabalho apresentado na semana brasileira de oncologia 2017, publicado no *Brazilian Journal of Oncology* 2017

### POSTER IMPRESSO

I SEMANA BRASILEIRA DE ONCOLOGIA - XIII Congresso Brasileiro de Cirurgia Oncológica

TEMÁRIO: TUMORES HEPATOBILIOPANCREÁTICOS

CÓDIGO: 61795

#### TRATAMENTO CIRÚRGICO MULTIDISCIPLINAR DAS METÁSTASES HEPÁTICAS DE CÂNCER COLORRETAL (MHCR): ANÁLISE COMPARATIVA ENTRE DUAS ERAS INSTITUCIONAIS

Autores: Jaime Arthur Pirola Krüger; Gilton Marques Fonseca; Fabio Ferrari Makdissi; Vagner Birk Jeismann; Fabricio Ferreira Coelho; Paulo Herman;

Instituição: INSTITUTO DO CÂNCER DO ESTADO DE SÃO PAULO; HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

**Introdução:** a ressecção hepática representa a principal modalidade curativa de tratamento das metástases hepáticas do câncer colorretal (MHCR). Trata-se de situação complexa na qual o manejo multidisciplinar especializado é fundamental para obtenção de bons resultados. Neste cenário o serviço de cirurgia do fígado HC/FMUSP passou a contar em 2009 com um centro oncológico especializado, o Instituto do Câncer do estado de São Paulo (ICESP), no qual o tratamento passou a ser efetivado com maior interação entre os múltiplos profissionais necessários em ambiente acadêmico e multidisciplinar. **Objetivo:** avaliar os resultados do tratamento cirúrgico das MHCR comparando duas eras institucionais. **Método:** análise retrospectiva comparativa entre 2 períodos dos resultados das hepatectomias comparando os perfis demográficos, cirúrgicos e oncológicos dos pacientes. O primeiro período corresponde à experiência inicial do serviço – ERA1 (2000 a 2009) e o segundo período corresponde ao tratamento instituído no mesmo serviço após a instalação de um hospital especializado no manejo oncológico – ICESP – ERA2 (2009 a 2015). **Resultados:** foram realizadas no total 438 hepatectomias em 377 pacientes. Durante a ERA1 foram tratados 97 pacientes (113 hepatectomias) e na ERA2 foram operados 280 pacientes (325 hepatectomias). O seguimento oncológico variou de 2 a 182 meses. Além do aumento no número de cirurgias realizadas, na ERA 2 observou-se aumento na indicação de quimioterapia perioperatória (34% x 77% p 0.001), bem como no emprego de Qt de maior eficácia, p. ex. oxaliplatina (9.3% x 79.3% p0.001); do ponto de vista cirúrgico houve aumento no número de hepatectomias menores (42% x 65% p 0.001), ressecções não anatômicas (12% x 41% p 0.001) e no tratamento de doença bilobar (22% x 34% p0.031). Observou-se ainda maior ocorrência de resposta patológica completa (1% x 7.8% p 0.013). Houve aumento de sobrevida global (p 0.29) e livre de doença (p 0.37), porém sem atingir significância estatística. **Conclusão:** o tratamento multidisciplinar em centro especializado oferece melhores condições de tratamento sistêmico, com impacto positivo na sobrevida. Houve maior tendência a cirurgia conservadora de parênqui-

ma, bem como maior indicação de retratamento curativo nas recidivas após hepatectomia, reforçando o papel da atenção especializada e multidisciplinar no manejo das MHCR.

**Contato:** JAIME ARTHUR PIROLA KRUGER - jaimearthur@yahoo.com

TEMÁRIO: TRATO GASTROINTESTINAL ALTO

CÓDIGO: 61999

#### TRATAMENTO MULTIMODAL DO CÂNCER GÁSTRICO – RESULTADOS DE MAIS DE 200 PACIENTES TRATADOS COM QUIMIOTERAPIA PERI-OPERATÓRIA E CIRURGIA RADICAL EM UMA ÚNICA INSTITUIÇÃO

Autores: Wilson L Costa Jr; Diego Greatti Vaz da Silva; Bruno Luiz Galvão; Heber Salvador de Castro Ribeiro; André Luís de Godoy; Igor Correia de Farias; Victor Hugo Fonseca de Jesus; Maria Dirlei F S Begnami; Felipe José Fernández Coimbra;

Instituição: A.C. CAMARGO CANCER CENTER

**Introdução:** O tratamento do câncer gástrico com quimioterapia peri-operatória é rotina hoje em serviços ocidentais, porém persistem dúvidas quanto a seu papel quando a ressecção engloba uma linfadenectomia D2. Os objetivos deste estudo são descrever os resultados deste tratamento multimodal em uma única instituição e apontar os fatores preditores de complicação, “downstaging” e sobrevida global. **MÉTODOS** – Este é um estudo retrospectivo que englobou 218 pacientes com diagnóstico de câncer gástrico e que iniciaram quimioterapia neoadjuvante entre julho de 2006 e outubro de 2016. Foram excluídos casos de tumores de coto gástrico e os que receberam quimioterapia intraperitoneal. O estadiamento incluiu tomografia para todos os pacientes, mas laparoscopia estadiadora pré-quimioterapia em apenas 55% deles, sendo 33% antes de 2014. Fatores associados a complicações pós-operatórias, ao “downstaging” tumoral e à sobrevida foram identificados. **Resultados:** Pacientes do sexo masculino foram maioria (60%), a mediana de idade foi de 61 anos (22-83 anos) e 70% dos indivíduos foram classificados como ASA 1 ou 2. Dentre os pacientes que iniciaram o tratamento neoadjuvante, 87% completaram o esquema proposto. Sete tiveram progressão de doença e não foram operados (3,2%) e outros 22 (10,1%) tiveram achado de doença metastática no momento da cirurgia. Não houve predomínio de gastrectomia total ou subtotal e 91% dos indivíduos recebeu uma linfadenectomia D2, com mediana de linfonodos ressecados de 31. A morbidade pós-operatória foi de 34% e a mortalidade em 60 dias de 4,8%. ASA 3-4 (OR 1,9) e Transfusão sanguínea (OR 3,1) foram fatores independentes de morbidade. Com tempo de seguimento mediano de 23 meses e

### 8.3 ANEXO C - Trabalho completo publicado no *Journal of Surgical Oncology*, em 2018

Received: 15 November 2017 | Accepted: 16 April 2018  
 DOI: 10.1002/jso.25098

RESEARCH ARTICLE

WILEY *Journal of SURGICAL ONCOLOGY*

## Evolution in the surgical management of colorectal liver metastases: Propensity score matching analysis (PSM) on the impact of specialized multidisciplinary care across two institutional eras

Jaime A.P. Krüger MD  | Gilton M. Fonseca MD  |  
 Fabio F. Makdissi MD, PhD | Vagner B. Jeismann MD |  
 Fabrício F. Coelho MD, PhD | Paulo Herman MD, PhD

Instituto do Cancer do Estado de Sao Paulo (ICESP) e Hospital das Clinicas (HC), University of Sao Paulo Medical School, Sao Paulo, Brazil

#### Correspondence

Jaime A.P. Krüger, MD, Instituto do Cancer do Estado de Sao Paulo (ICESP) and Hospital das Clinicas (HC), Sao Paulo, Brazil.  
 Email: jaime.kruger@hc.fm.usp.br

**Background and Objectives:** Liver metastases are indicators of advanced disease in patients with colorectal cancer. Liver resection offers the best possibility of long-term survival. Surgical strategies have evolved in complexity in order to offer resection to a greater number of patients, requiring specialized multidisciplinary care. The current paper focused on analyzing outcomes of patients treated after the development of a dedicated cancer center in our institution.

**Methods:** Patients operated on for CLM from our databank were paired through propensity score matching (PSM), and the initial experience of surgery for CLM was compared with the treatment performed after specialized multidisciplinary management. The demographic, oncological, and surgical features were analyzed between groups.

**Results:** Overall, 355 hepatectomies were performed in 336 patients. Patients operated on during the second era of had greater use of preoperative chemotherapy ( $P < 0.001$ ) as well as exposure to more effective oxaliplatin-based regimens ( $P < 0.001$ ). Surgical management also changed, with minor ( $P = 0.002$ ) and non-anatomic ( $P = 0.006$ ) resections preferred over major operations. We also noted an increased number of minimally invasive resections ( $P < 0.001$ ).

**Conclusion:** Treatment in a multidisciplinary cancer center led to changes in oncological and surgical management. Perioperative chemotherapy was frequently employed, and surgeons adopted a conservative approach to liver parenchyma.

#### KEYWORDS

chemotherapy, colorectal cancer, liver metastases, parenchymal sparing

### 1 | INTRODUCTION

Colorectal cancer is a worldwide leading oncological concern, with over 1.3 million new cases diagnosed each year.<sup>1</sup> Underdeveloped

countries still face a rising incidence of the disease and its consequent therapeutic burden.<sup>2</sup>

The liver is the organ most commonly affected by colorectal secondaries, which may be diagnosed in up to 50% of patients at some



point in their disease.<sup>3,4</sup> The occurrence of liver metastases is a major prognostic determinant.<sup>5</sup> Despite being an indicator of advanced disease, when colorectal liver metastases (CLM) are amenable to resection, surgery is the best hope for long-term survival in those patients.<sup>6-9</sup>

Surgery is not the only mode of treatment for the liver metastatic patient. Successful management of CLM is aided by other approaches. Chemotherapy has evolved from providing a dismal benefit over supportive care to a prominent place in the management of metastatic patients.<sup>10,11</sup> Accordingly, every step on CLM diagnosis, and treatment has improved (ie, staging, perioperative care, and interventional radiology) and play a role in the management of those patients.<sup>12-14</sup>

The Liver Surgery Unit at University of Sao Paulo has managed CLM patients since its early days. In 2009, a cancer center was incorporated into our practice. From that moment on, patients diagnosed with liver metastases were managed in a specialized environment in which all cases were evaluated in a multidisciplinary meeting before providing specific treatment. Moreover, better staging equipment (positron emission computed tomography and magnetic resonance imaging) associated with a close partnership between surgeons and clinical oncologists became routine in this new environment. The aim of this study was to evaluate the impact of a specialized multidisciplinary oncological center on the practices of an academic liver surgery unit.

## 2 | METHODS

The protocol for this study underwent institutional ethics committee approval. Consecutive patients with CLM treated in our institution were searched on our electronic prospective database (REDCap—Research Electronic Data Capture<sup>15</sup>), and all cases in which a liver resection was performed were considered for the study. Operative cases without liver resection, such as laparotomies performed only for staging and portal vein ligation or radiofrequency ablation, were not included. Cases without complete clearance of disease, whether on the liver or on the primary site, and patients with early loss of follow-up (less than 12 months) were excluded, as well as patients whose final pathology report indicated a diagnosis other than CLM. The study period covered January 2000 to December 2014, and the final follow-up date was set to December 2017. This study was conducted following the Strengthening Reporting of Observational studies in Epidemiology (STROBE) recommendations.<sup>16</sup>

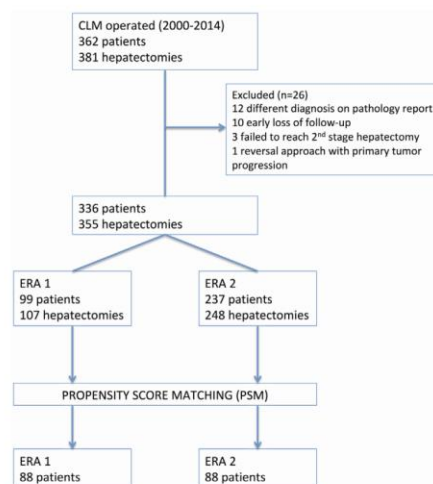
During our initial years involved in the management of CLM, cases were discussed in a surgical academic meeting, and other specialties took part in clinical decision processes “on demand” (ie, whenever needed through internal institutional request for consultation). Despite being a referral center for liver surgery and cancer patients, it was not until 2009 that a specialized cancer center (Instituto do Cancer do Estado de Sao Paulo—ICESP) was incorporated into our institution and we were able to manage liver metastatic patients under a systematic multidisciplinary approach. Our initial multidisciplinary meetings and surgical operations began in March 2009.

Patients were selected applying the abovementioned criteria and, in order to perform a comparative study between two institutional eras, the cohort was divided in two groups: Era 1, which included patients operated on from January 2000 to February 2009, and Era 2, which included patients operated on from March 2009 to December 2014.

After preliminary comparison, groups were matched on a 1:1 ratio using propensity score matching (PSM) for further comparison of oncologic outcomes between populations with equivalent baseline oncologic characteristics.

### 2.1 | Indication for liver resection

Proper oncological staging was carried out, and surgery was indicated if complete resection could be achieved on all hepatic lesions identified preoperatively. Another prerequisite for surgery was an estimated adequate future liver remnant (over 25% in healthy livers and over 30% after long-term exposure to chemotherapy).<sup>17,18</sup> Patients with initially unresectable liver metastases or presenting with worrisome prognostic features (ie, synchronous metastases, multiple nodules, and elevated carcinoembryonic antigen [CEA]) were initially managed with systemic treatment, but otherwise, resectable patients with signs of better biological behavior were directly scheduled for hepatectomy.<sup>19</sup> Limited extra-hepatic disease, whenever deemed resectable, was not considered a contraindication.<sup>20</sup> Patients were followed up on as per institutional protocol with cross-sectional imaging and CEA levels every 4-6 months for the first 2 years and annual screening and consultations every 6 months thereafter.



**FIGURE 1** Flowchart of patients and studied groups. Era 1: patients operated on from January 2000 to February 2009. Era 2: patients operated on from March 2009 to December 2014. CLM: colorectal liver metastases

**TABLE 1** Demographic features of patients operated for colorectal liver metastases

Variable	Group			P
	Era 1 n = 99	Era 2 n = 237	Total n = 336	
Gender				0.632 <sup>a</sup>
Female	45 (45.5)	101 (42.6)	146	
Male	54 (54.5)	136 (57.4)	190	
Age (years)				0.639 <sup>b</sup>
Mean (SD)	60.1 (12.5)	60.5 (10.3)	60.4 (11.0)	
Median (min-max)	64 (28-81)	61 (28-90)	62 (28-90)	
Boby mass index (BMI) (kg/m <sup>2</sup> )				0.396 <sup>c</sup>
Mean (SD)	25.7 (4.7)	26.2 (4.0)	26.1 (4.2)	
Median (min-max)	25.0 (16.9-41.2)	25.9 (17.2-39.1)	25.6 (16.9-41.2)	
ASA score				0.204 <sup>a</sup>
I	13 (13.5)	40 (16.9)	53	
II	80 (83.3)	179 (75.5)	259	
III	3 (3.1)	18 (7.6)	21	
Hemoglobin				0.705 <sup>b</sup>
Mean (SD)	13.2 (1.8)	13.1 (1.6)	13.2 (1.6)	
Median (min-max)	13.3 (8.7-17.3)	13.1 (7.0-17.4)	13.2 (7.0-17.4)	
Platelet count				<0.001 <sup>b</sup>
Mean (SD)	256963.0 (96731.0)	197497.9 (73517.2)	212740.5 (84068.6)	
Median (min-max)	238 000 (105 000-607 000)	190 000 (670 00-573 000)	201 500 (670 00-6 070 00)	
Total bilirubin				0.056 <sup>b</sup>
Mean (SD)	0.66 (0.42)	0.64 (1.01)	0.64 (0.91)	
Median (min-max)	0.50 (0.20-2.29)	0.50 (0.10-14.87)	0.50 (0.10-14.87)	
Albumin				0.094 <sup>b</sup>
Mean (SD)	4.2 (0.4)	4.3 (0.4)	4.2 (0.4)	
Median (min-max)	4.2 (2.7-5.3)	4.3 (2.4-5.4)	4.3 (2.4-5.4)	
INR				0.934 <sup>b</sup>
Mean (SD)	1.1 (0.1)	1.0 (0.1)	1.0 (0.1)	
Median (min-max)	1.0 (0.9-1.6)	1.0 (0.9-1.6)	1.0 (0.9-1.6)	
CEA				<0.001 <sup>a</sup>
≤20	40 (40.4)	161 (67.9)	201	
>20	59 (59.6)	76 (32.1)	135	
Primary tumor location				0.682 <sup>a</sup>
Right colon	16 (16.2)	42 (18.0)	58	
Left colon	83 (83.8)	191 (82.0)	274	
Time to metastases				0.076 <sup>a</sup>
Metachronous	40 (40.4)	72 (30.4)	112	
Synchronous	59 (59.6)	165 (69.6)	224	
Extra-hepatic disease				0.720 <sup>a</sup>
No	89 (89.9)	216 (91.1)	305	
Yes	10 (10.1)	21 (8.9)	31	
Primary tumor T stage				0.714 <sup>a</sup>
T1/T2	8 (9.4)	19 (8.1)	27	

(Continues)

**TABLE 1** (Continued)

Variable	Group			P
	Era 1 n = 99	Era 2 n = 237	Total n = 336	
T3/T4	77 (90.6)	215 (91.9)	292	
Primary tumor N stage				0.469 <sup>a</sup>
NO	33 (39.8)	102 (44.3)	135	
N <sup>+</sup>	50 (60.2)	128 (55.7)	178	
Clinical Risk Score				0.867 <sup>b</sup>
Mean (SD)	2.1 (1.0)	2.1 (1.1)	2.1 (1.1)	
Median (min-max)	2 (0-4)	2 (0-5)	2 (0-5)	
Largest nodule size				<0.001 <sup>b</sup>
Mean (SD)	50.5 (38.3)	34.0 (22.6)	38.8 (29.1)	
Median (min-max)	40 (4-235)	27.5 (4-130)	30 (4-235)	
Number of nodules				0.916 <sup>b</sup>
Mean (SD)	2.8 (3.1)	2.7 (2.9)	2.7 (3.0)	
Median (min-max)	2 (1-12)	2 (1-18)	2 (1-18)	
Bilobar disease				0.014 <sup>a</sup>
No	76 (76.8)	149 (62.9)	225	
Yes	23 (23.2)	88 (37.1)	111	

CEA, carcinoembryonic antigen; INR, international normalized ratio; max, maximum value; min, minimum value; SD, standard deviation. Liver Surgery Unit, Hospital das Clínicas and Instituto do Câncer do Estado de São Paulo, São Paulo, Brazil.

Consecutive cases from January 2000 to December 2014.

<sup>a</sup>Pearson's chi-square test.

<sup>b</sup>Mann-Whitney test.

<sup>c</sup>Student's t-test.

## 2.2 | Data collection

Data collection included demographic information (age, gender, body mass index, and American Society of Anesthesiology [ASA] index) and preoperative laboratory tests (hemoglobin, platelet count, total bilirubin, albumin, international normalized ratio (INR), and carcinoembryonic antigen level). CEA was considered prior to any treatment to control liver metastases, whether chemotherapy or surgery, and the cut-off value was set at 20 mg/dL.<sup>21</sup> Oncological information was also studied: primary tumor location (right colon or left colon); primary tumor staging (T stage and lymph node status); time of diagnosis of liver metastases (up to 12 months was considered synchronous and over 12 months was considered metachronous); number of liver metastases; size of the largest liver lesion; occurrence of bilobar metastases; presence of extra-hepatic disease; Fong's clinical risk<sup>22</sup> score; and when employed, regimen of chemotherapy. Surgical features analyzed included the following: operative time; type of operation (single or staged, anatomic or non-anatomic, and conventional or minimally invasive); extent of resection (minor or major, with major resection considered as the resection of three or more contiguous segments<sup>23</sup>); synchronous colorectal-liver resections; operative transfusion rate; 90-day surgical complication rates (according to Dindo-Clavien classification<sup>24</sup>); length of stay; and readmission rate. Finally, recurrence rates were considered (hepatic or extra-hepatic) as well as both disease-free and overall survival.

## 2.3 | Statistical analysis

Statistical analysis was performed using SPSS v.18 (SPSS Inc., Chicago, IL) and STATA/SE 11.0 (Stata Corp., College Station, TX) softwares for Windows. The significance level was set at 0.05 for all studied variables, and statistical tests were two-tailed whenever applicable. Qualitative variables are presented as frequencies and percentages. Quantitative variables are shown in mean values, median values, standard deviations, and ranges (minimum and maximum values). Data normality was evaluated using the Kolmogorov-Smirnov non-parametric test for quantitative variables. Comparison between the distribution of the quantitative variables between treatment groups was then completed using the Student's t-test (data with normal distribution) or Mann-Whitney test (data without normal distribution). Association between qualitative variables was tested with Pearson's chi-square or Fisher's exact tests.

Patients' clinical and oncologic characteristics were compared utilizing the above mentioned tests, with similarity between the groups on all variables except for CEA levels, presence of bilobar disease, and mean size of the largest nodule. As those variables impact prognostic and therapeutic decisions, they were the factors considered for pairing patients. Propensity score matching (PSM) was employed to create two groups of patients with similar profiles, paired on a 1:1 ratio. Logistic regression was used to build the propensity score, with the study period being the dependent variable (Era 1 or Era 2).

**TABLE 2** Baseline oncological characteristics of studied population after propensity score matching (PSM)

Variable	Group		Total n = 176	P
	Era 1 n = 88	Era 2 n = 88		
CEA				1 <sup>a</sup>
≤20	39 (47.6)	39 (47.6)	78	
>20	43 (52.4)	43 (52.4)	86	
Largest nodule size				0.774 <sup>b</sup>
Mean (SD)	43.2 (26.2)	42.4 (27.2)	42.8 (26.7)	
Median (min-max)	40 (4-120)	38.5 (4-122)	40 (4-122)	
Bilobar disease				1 <sup>a</sup>
No	59 (72.0)	60 (73.2)	119	
Yes	23 (28.0)	22 (26.8)	45	
Primary tumor location				0.719 <sup>a</sup>
Right colon	14 (17.1)	12 (15.0)	26	
Left colon	68 (82.9)	68 (85.0)	136	
Time to metastases				0.749 <sup>a</sup>
Metachronous	33 (40.2)	31 (37.8)	64	
Synchronous	49 (59.8)	51 (62.2)	100	
Extra-hepatic disease				0.169 <sup>a</sup>
No	74 (90.2)	68 (82.9)	142	
Yes	8 (9.8)	14 (17.1)	22	
Primary tumor T stage				0.606 <sup>a</sup>
T1/T2	6 (8.3)	5 (6.2)	11	
T3/T4	66 (91.7)	76 (93.8)	142	
Primary tumor N stage				0.338 <sup>a</sup>
N0	30 (42.3)	27 (34.6)	57	
N <sup>+</sup>	41 (57.7)	51 (65.4)	92	
Clinical Risk Score				0.658 <sup>b</sup>
Mean (SD)	2.0 (1.0)	2.2 (1.1)	2.1 (1.1)	
Median (min-max)	2 (0-4)	2 (0-4)	2 (0-4)	
Number of nodules				0.087 <sup>b</sup>
Mean (SD)	2.9 (3.1)	2.2 (2.3)	2.5 (2.7)	
Median (min-max)	2 (1-12)	1 (1-12)	1 (1-12)	

CEA, carcinoembryonic antigen; max, maximum value; min, minimum value; SD, standard deviation.

<sup>a</sup>Pearson's chi-square test.

<sup>b</sup>Mann-Whitney test.

Survival curves were modeled using the Kaplan-Meier method and curves were compared with the log-rank test. Hazard ratios (HR) were calculated using the Cox proportional hazard regression model.

### 3 | RESULTS

From January 2000 to December 2014, 381 hepatectomies were performed in 362 patients for the treatment of CLM. Twenty-six cases were excluded: 12 were excluded due to different diagnoses on the final pathology report; three were excluded because patients could not

perform the 2nd operation on planned two-stage hepatectomy; and one patient was excluded because it underwent a reverse approach ("liver-first") but had an unresectable primary disease progression after neoadjuvant chemoradiation for a rectal tumor. Ten patients were excluded due to early loss of follow-up (Figure 1).

Demographic and oncologic baseline characteristics of both groups are shown in Table 1. Before propensity score matching, both groups had similar demographic and laboratory characteristics, but relevant oncologic characteristics were different between Era 1 and Era 2: patients in Era 1 had a higher incidence of elevated CEA level (59.6% vs 32.1%,  $P < 0.001$ ) and a greater mean size of largest nodule

**TABLE 3** Management outcomes between studied periods

Variable	Group		Total n = 176	P
	Era 1 n = 88	Era 2 n = 88		
Chemotherapy drug regimen				<0.001 <sup>a</sup>
Fluoruracil	19 (65.5)	2 (3.5)	21	
Irinotecan	3 (10.3)	4 (7.0)	7	
Oxaliplatin	7 (24.1)	51 (89.5)	58	
Chemotherapy timing				<0.001 <sup>b</sup>
No chemotherapy	25 (30.9)	11 (13.9)	36	
Perioperative	13 (16.0)	20 (25.3)	33	
Postoperative	26 (32.1)	9 (11.4)	35	
Preoperative	17 (21.0)	39 (49.4)	56	
Type of resection				0.006 <sup>b</sup>
Anatomic	49 (59.8)	31 (37.8)	80	
Anatomic and non-anatomic	22 (26.8)	25 (30.5)	47	
Non-anatomic	11 (13.4)	26 (31.7)	37	
Type of surgery				<0.001 <sup>a</sup>
Conventional	81 (98.8)	65 (79.3)	146	
Minimally invasive	1 (1.2)	17 (20.7)	18	
Extent of resection				0.019 <sup>b</sup>
Major	45 (54.9)	30 (36.6)	75	
Minor	37 (45.1)	52 (63.4)	89	
Status of primary tumor				0.195 <sup>b</sup>
Not resected (reversal approach)	0	2 (2.4)	2	
Previously resected	80 (97.6)	75 (91.5)	155	
Synchronous resection	2 (2.4)	5 (6.1)	7	
Blood transfusion				0.097 <sup>b</sup>
No	52 (65.0)	63 (76.8)	115	
Yes	28 (35.0)	19 (23.2)	47	
Staged hepatectomy				0.682 <sup>a</sup>
No	78 (95.1)	80 (97.6)	158	
Yes	4 (4.9)	2 (2.4)	6	
Post-operative complications Dindo-Clavien				0.512 <sup>a</sup>
No	53 (65.4)	47 (57.3)	100	
I	8 (9.9)	11 (13.4)	19	
II	6 (7.4)	11 (13.4)	17	
IIIa	7 (8.6)	10 (12.2)	17	
IIIb	3 (3.7)	1 (1.2)	4	
V	4 (4.9)	2 (2.4)	6	
Length of Stay				0.763 <sup>c</sup>
Mean (SD)	9.2 (7.0)	9.9 (12.6)	9.5 (10.2)	

(Continues)



**TABLE 3** (Continued)

Variable	Group		Total n = 176	P
	Era 1 n = 88	Era 2 n = 88		
Median (min-max)	7 (3-42)	7 (2-97)	7 (2-97)	
Readmission				0.637 <sup>b</sup>
No	71 (89.9)	70 (87.5)	141	
Yes	8 (10.1)	10 (12.5)	18	

ChT, chemotherapy; max, maximum value; min, minimum value; SD, standard deviation.

<sup>a</sup>Pearson's chi-square test.

<sup>b</sup>Fisher's exact test.

<sup>c</sup>Mann-Whitney test.

(50.5 mm vs 34.0 mm,  $P < 0.001$ ). Patients in Era 2 presented with a higher incidence of bilateral metastases (23% vs 37.1%,  $P = 0.014$ ).

After matching by PSM, 88 patients were paired in each group, which resulted in two sets of patients with similar oncological characteristics, as shown in Table 2.

Matched study groups revealed differences in clinical and surgical management between the studied periods. Patients in Era 2 had a greater exposure to chemotherapy (69.1% in Era 1 vs 86.1% in Era 2,  $P < 0.001$ ), and there was also a shift in the drug regimen used

(fluorouracil-based chemotherapy in 65.5% of patients in Era 1 vs oxaliplatin-based chemotherapy in 89.5% of patients in Era 2,  $P < 0.001$ ). Patients also differed in their timing of exposure to chemotherapy between the two eras (postoperative chemotherapy was offered to 32.1% of patients in Era 1 and preoperative chemotherapy was applied in 49.4% of patients in Era 2,  $P < 0.001$ ).

Surgical data indicated a shift from anatomic to non-anatomic operations (59.8% of patients in Era 1 had anatomic operations vs 37.8% in Era 2,  $P = 0.006$ ) that was associated with minor liver

**TABLE 4** Margin clearance and recurrence

Variable	Group		Total n = 176	P
	Era 1 n = 88	Era 2 n = 88		
Margin status				0.814 <sup>a</sup>
R0	61 (84.7)	69 (86.2)	130	
R1/R2	11 (15.3)	11 (13.8)	21	
Recurrence				0.406 <sup>b</sup>
No	15 (19.5)	20 (25.0)	35	
Yes	62 (80.5)	60 (75.0)	122	
Initial site of recurrence				0.859 <sup>a</sup>
Hepatic	30 (48.4)	30 (50.0)	60	
Extra-hepatic	32 (51.6)	30 (50.0)	62	
Resection margin recurrence				0.407 <sup>a</sup>
No	18 (78.3)	19 (67.9)	37	
Yes	5 (21.7)	9 (32.1)	14	
Pattern of recurrence				0.363 <sup>a</sup>
Single site	43 (69.4)	46 (76.7)	89	
Multiple site	19 (30.6)	14 (23.3)	33	
Approach to recurrence				0.363 <sup>a</sup>
Palliative	37 (72.5)	38 (65.5)	75	
Curative	14 (27.5)	20 (34.5)	34	

<sup>a</sup>Pearson's chi-square test.

<sup>b</sup>Fisher's exact test.

**TABLE 5** Survival rates before and after pairing through PSM

	Events/total	Mean (SE)	Median	Survival probability			P <sup>a</sup>
		Months	Months	1-year	3-year	5-year	
<b>Total</b>							
Overall survival							0.529
Era 1	59/99	77.6 (7.6)	53.4	87.6%	59.4%	42.0%	
Era 2	121/237	59.5 (2.8)	56.4	87.7%	63.5%	47.3%	
Disease-free survival							0.866
Era 1	70/94	55.8 (7.7)	16.0	54.9%	31.4%	26.8%	
Era 2	156/224	39.9 (2.8)	20.0	57.9%	41.6%	30.1%	
<b>Paired</b>							
Overall survival							0.332
Era 1	52/82	65.4 (6.8)	50.3	90.1%	74.0%	37.2%	
Era 2	43/82	59.2 (4.5)	57.4	91.5%	63.2%	49.4%	
Disease-free survival							0.648
Era 1	62/77	42.0 (6.7)	15.0	53.2%	30.7%	19.5%	
Era 2	60/80	36.0 (4.4)	18.0	57.3%	35.0%	27.2%	

SE, standard error.

Total: all operated cases before PSM; Paired, cases after PSM.

<sup>a</sup>Log-rank test.

resections (45.1% in Era 1 vs 63.4% in Era 2,  $P = 0.019$ ). There was also a higher number of minimally invasive resections in Era 2 (1.2% vs 20.7%,  $P < 0.001$ ). The results on synchronous colon and liver resections, transfusion rates, staged hepatectomies, surgical complications, length of stay, and readmission rates were similar between the two groups. Oncological and surgical management outcomes are summarized in Table 3.

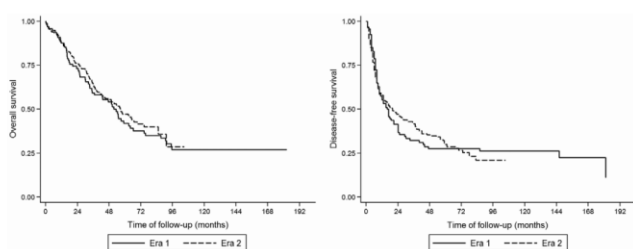
Despite differences in oncological and surgical management, margin clearance was shown to be equivalent between the two studied periods as well as recurrence rates, hepatic recurrences, and margin recurrences (Table 4).

Overall and disease-free survival improved slightly at 3- and 5-year follow-up in Era 2, although this was not statistically significant (Table 5, Figures 2 and 3). In Era 1, the 5-year overall survival was 42.0%, and the 5-year disease-free survival was 26.8%. In Era 2, the 5-year overall survival was 47.3%, and the 5-year disease-free survival was 30.1%.

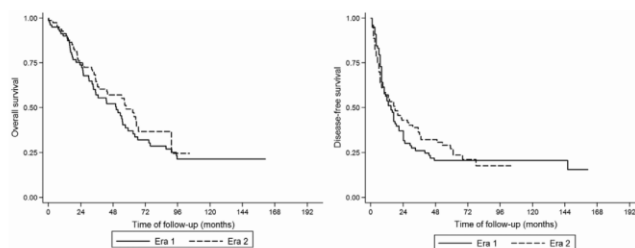
#### 4 | DISCUSSION

Liver resection has continuously evolved in the management of CLM. From a small series of resected patients along with anecdotal reports of long-term survivors<sup>25,26</sup> to an approach that changes the natural history of the disease,<sup>27,28</sup> resection became the best treatment option for CLM, with long-term survival rates reaching 40% to 50% after 5 years and 20% after 10 years.<sup>4</sup>

As the benefit of liver surgery became more clear and operative morbidity and mortality lowered, surgical indication for CLM broadened. Initial recommendations for surgery were restrictive and focused on managing cases with uninodular disease and small tumor burden.<sup>29</sup> Successful treatment of advanced cases has led to a different paradigm, in which the number, size, or location of the disease matters less than the ability to completely remove all tumor deposits, as long as an adequate liver remnant is anticipated.<sup>30,31</sup> This aggressive



**FIGURE 2** Overall and disease-free survival of patients before PSM



**FIGURE 3** Overall and disease-free survival of patients after PSM

approach was supported by increasing the complexity in operative techniques, with staged operations, extended resections, and re-hepatectomies.<sup>32–34</sup>

Surgical complexity was paralleled by concomitant improvement in associated specialties dealing with metastatic cancer patients. Staging moved from plain radiographic films to cross-sectional imaging in multi-detector CT scans and high magnetic field MRI, leading to precise diagnosis, and surgical planning.<sup>12</sup> Systemic treatment has been proven to promote life expectancy in metastatic non-resectable patients from 6 months in poor-response single-agent treatments to over 20 months in higher-efficacy three-drug regimens.<sup>10</sup> Moreover, the response to chemotherapy indicates patients prone to longer survival and might enable resection in initially unresectable patients.<sup>35</sup> In cases who are estimated to have insufficient post-operative liver remnant, hepatectomy can be planned after portal vein flow modulation, reducing risks of liver failure.<sup>14</sup> Patients with multiple nodules that are not all amenable to surgical resection might achieve complete tumor clearance in a single intervention when radio-frequency ablation is associated with resection.<sup>36</sup>

Our experience in the management of CLM began inside a teaching hospital, and cases were operated on after academic meetings and rounds in order to offer the best treatment for each patient as well as a learning opportunity for medical students, interns, and residents. During the course of our experience with operations for CLM, we had the opportunity to implement a specialized cancer center in our practice. This event offered the opportunity to gather cancer management teams. Liver surgeons, medical oncologists, diagnostic, and interventional radiologists as well as other surgical specialties are part of the scaling up of complex management in which the modality and timing of interventions should be discussed among specialists.

The present study analyzed clinical and surgical outcomes on the management of CLM. Some important features differed between therapeutic eras, as noted above. The baseline oncological profile was different between the studied periods. In Era 2, there were more patients with bilobar disease, which suggests that liver surgery was indicated for more advanced bilateral disease. Additionally, Era 2 patients presented with lower CEA levels and smaller nodules, suggesting that follow-up identified secondary tumors at an earlier stage when compared to those of Era 1. In our study, tumor size, and CEA level were noted before any treatment was directed for liver

tumors. Tumor size and tumor marker levels are more likely to describe earlier diagnosis and are less likely to be derived from preoperative systemic treatment. Those different profiles have major prognostic effects.<sup>21,22</sup> To better compare patients between the studied periods, we utilized PSM in order to perform a fair comparison between the two populations.

The availability of effective chemotherapy increased the use of preoperative systemic treatment and changed the drug regimen choice. In Era 1, chemotherapy was preferably delivered after hepatectomy and mostly used fluorouracil. The second group of patients had greater exposure to chemotherapy, utilizing oxaliplatin-based treatment in the majority of cases, with the drug being prescribed before surgery or before and after surgery. As patients with good response to chemotherapy show better survival outcomes,<sup>35</sup> this concept was frequently used to select patients for liver surgery in Era 2.

To some extent, the operative outcomes in our study can also be related to the greater exposure to chemotherapy. Once indicated, the preoperative treatment focuses on tumor shrinkage, and surgery is recommended if a responsive, or at least non-progressive, disease is perceived. Additionally, in recent years, the classic and somewhat arbitrary concept of a 1 cm free margin was revised. Large margins are desirable but not needed to obtain local disease control, and current concepts indicate that a 1 mm cancer-free margin is sufficient.<sup>37,38</sup> As margins became narrower and nodules decreased after systemic treatment, surgeons, aware that many patients would develop liver recurrence after a first hepatectomy requiring further locoregional treatment, adopted a conservative approach to liver parenchyma in Era 2. There was a greater use of minor and non-anatomic resections (parenchymal sparing procedures) without oncologic sacrifice, since adequate margin clearance was reached and there was no increase in local or distant recurrence.

Conservative resections might also have aided the favorable surgical outcomes. Chemotherapy induces fatty liver changes and sinusoidal congestion, which is recognized as a risk factor for surgical complications and increased operative blood loss.<sup>39–41</sup> This risk might have been balanced by less extensive surgery, as our study noted similar complications and mortality rates between the two groups along with a trend of reduced requirement for blood transfusion in Era 2. Mortality rate decreased between the studied periods, in

accordance with the trend of reduced mortality after hepatectomy observed by reference centers in developed nations.<sup>42,43</sup>

The PSM paired cohort overall and disease-free survival rates are in accordance with previously published data.<sup>44</sup> The survival curves showed a slight advantage for Era 2, although this relationship was not statistically significant. This might be explained by shorter follow-up times in Era 2, as many patients might have not reached their survival potential. However, the gap between the last studied patient and follow-up closure was 36 months, a time frame that captures most recurrences. We also expected to find Era 2 patients living longer due to exposure to more effective chemotherapy, but the pivotal role systemic treatment has in palliation was not paralleled when treating patients with resectable liver metastases. This is still a matter of ongoing debate after a well-designed randomized prospective series, with long-term follow-up, failed to indicate a consistent survival benefit of treating patients ahead of liver surgery.<sup>45</sup> This likely indicates that non-surgical therapeutic advances do improve life expectancy to some extent, but tumor biology is the most important determinant of survival. As a result, surgery is the primary intervention for the promotion of long term-survival. This effect has also been noted elsewhere.<sup>46</sup>

The current study utilized a retrospective study methodology and carries the inherent flaws expected in such a design. As the study intended to examine outcomes over a long period and focused on an overall institutional profile, it fails to address specific issues, such as the abovementioned role of chemotherapy in selecting patients for surgery and its impact on survival. It is also correct to argue that a study covering a lengthy period of time might be severely influenced by patient selection bias. However, we understand that pairing consecutive patients with similar profiles through PSM diminished this effect. As the main purpose was to compare treatment strategies between the two eras and was not based on patient profiles, our study seems adequate to depict surgical CLM management across the studied periods.

This paper indicates that a multidisciplinary approach in a specialized cancer center can offer modern management to CLM patients in developing countries. Throughout this time, there was an increase in the number of operations, offering specialized care to more patients in our institution. Surgery was increasingly performed in patients exposed to chemotherapy, which was associated with a parenchymal sparing strategy, without increased morbidity and in keeping with oncological standards. The survival rates between the groups were similar, suggesting that biological behavior remains the major prognostic determinant and surgery is the treatment that matters the most for long-term survival in CLM patients.

#### ACKNOWLEDGMENT

This research did not receive funding from any source

#### CONFLICTS OF INTEREST

All authors have no conflicts of interest to disclose.

#### ORCID

Jaime A.P. Krüger  <http://orcid.org/0000-0002-0169-4927>

Gilton M. Fonseca  <http://orcid.org/0000-0002-7260-0799>

#### REFERENCES

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136:E359–E386.
2. Brenner H, Kloor M, Pox CP. Colorectal cancer. *Lancet*. 2014;383:1490–1502.
3. Bird NC, Mangnall D, Majeed AW. Biology of colorectal liver metastases: a review. *J Surg Oncol*. 2006;94:68–80.
4. Adam R, De Gramont A, Figueras J, et al. The oncosurgery approach to managing liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus. *Oncologist*. 2012;17:1225–1239.
5. McMillan DC, McArdle CS. Epidemiology of colorectal liver metastases. *Surg Oncol*. 2007;16:3–5.
6. Adson MA, van Heerden JA, Adson MH, et al. Resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *Arch Surg*. 1984;119:647–651.
7. Hughes KS, Rosenstein RB, Songhorabodi S, et al. Resection of the liver for colorectal carcinoma metastases. A multi-institutional study of long-term survivors. *Dis Colon Rectum*. 1988;31:1–4.
8. Stangl R, Altendorf-Hofmann A, Charnley RM, Scheele J. Factors influencing the natural history of colorectal liver metastases. *Lancet*. 1994;343:1405–1410.
9. Adams RB, Aloia TA, Loyer E, et al. Selection for hepatic resection of colorectal liver metastases: expert consensus statement. *HPB (Oxford)*. 2013;15:91–103.
10. Cremolini C, Schirripa M, Antoniotti C, et al. First-line chemotherapy for mCRC—a review and evidence-based algorithm. *Nat Rev Clin Oncol*. 2015;12:607–619.
11. Hoff PM, Ansari R, Batist G, et al. Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase III study. *J Clin Oncol*. 2001;19:2282–2292.
12. Bipat S, van Leeuwen MS, Comans EF, et al. Colorectal liver metastases: CT, MR imaging, and PET for diagnosis-meta-analysis. *Radiology*. 2005;237:123–131.
13. Snowden C, Prentis J. Anesthesia for hepatobiliary surgery. *Anesthesiol Clin*. 2015;33:125–141.
14. May BJ, Talenfeld AD, Madoff DC. Update on portal vein embolization: evidence-based outcomes, controversies, and novel strategies. *J Vasc Interv Radiol*. 2013;24:241–254.
15. Harris PA, Taylor R, Thielke R, et al. Research electronic data capture (REDCap)—a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform*. 2009;42:377–381.
16. von Elm E, Altman DG, Egger M, et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *BMJ*. 2007;335:806–808.
17. Hammond JS, Guha IN, Beckingham IJ, Lobo DN. Prediction, prevention and management of postresection liver failure. *Br J Surg*. 2011;98:1188–1200.
18. Thirunavukarasu P, Aloia TA. Preoperative assessment and optimization of the future liver remnant. *Surg Clin North Am*. 2016;96:197–205.
19. Ribeiro HS, Torres OJ, Marques MC, et al. Brazilian consensus on multimodal treatment of colorectal liver metastases. Module 2: approach to resectable metastases. *Arq Bras Cir Dig*. 2016; 29:9–13.
20. Torres OJ, Marques MC, Santos FN, et al. Brazilian consensus for multimodal treatment of colorectal liver metastases. Module 3:

- controversies and unresectable metastases. *Arq Bras Cir Dig.* 2016;29:173–179.
21. Fonseca GM, de Mello ES, Faraj SF, et al. Prognostic significance of poorly differentiated clusters and tumor budding in colorectal liver metastases. *J Surg Oncol.* 2018;1–13.
  22. Fong Y, Fortner J, Sun RL, et al. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg.* 1999;230:309–318; discussion 318–321.
  23. Bismuth H, Houssin D, Castaing D. Major and minor segmentectomies “reglees” in liver surgery. *World J Surg.* 1982;6:10–24.
  24. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg.* 2004;240:205–213.
  25. Brunschwig A. Hepatic lobectomy for metastatic cancer. *Cancer.* 1963;16:277–282.
  26. Peden JC, Jr, Blalock WN. Right hepatic lobectomy for metastatic carcinoma of the large bowel. Five-year survival. *Cancer.* 1963;16:1133–1140.
  27. Wilson SM, Adson MA. Surgical treatment of hepatic metastases from colorectal cancers. *Arch Surg.* 1976;111:330–334.
  28. Wagner JS, Adson MA, Van Heerden JA, et al. The natural history of hepatic metastases from colorectal cancer. A comparison with resective treatment. *Ann Surg.* 1984;199:502–508.
  29. Ekberg H, Tranberg KG, Andersson R, et al. Determinants of survival in liver resection for colorectal secondaries. *Br J Surg.* 1986;73:727–731.
  30. Khatri VP, Petrelli NJ, Belghiti J. Extending the frontiers of surgical therapy for hepatic colorectal metastases: is there a limit? *J Clin Oncol.* 2005;23:8490–8499.
  31. Pawlik TM, Schulick RD, Choti MA. Expanding criteria for resectability of colorectal liver metastases. *Oncologist.* 2008;13:51–64.
  32. Wicherts DA, Miller R, de Haas RJ, et al. Long-term results of two-stage hepatectomy for irresectable colorectal cancer liver metastases. *Ann Surg.* 2008;248:994–1005.
  33. Andreou A, Brouquet A, Abdalla EK, et al. Repeat hepatectomy for recurrent colorectal liver metastases is associated with a high survival rate. *HPB (Oxford).* 2011;13:774–782.
  34. Capussotti L, Ferrero A, Viganò L, et al. Major liver resections synchronous with colorectal surgery. *Ann Surg Oncol.* 2007;14:195–201.
  35. Adam R, Pascal G, Castaing D, et al. Tumor progression while on chemotherapy: a contraindication to liver resection for multiple colorectal metastases? *Ann Surg.* 2004;240: 1052–1061; discussion 1061–1054.
  36. Kornprat P, Jarnagin WR, DeMatteo RP, et al. Role of intraoperative thermoablation combined with resection in the treatment of hepatic metastasis from colorectal cancer. *Arch Surg.* 2007;142:1087–1092.
  37. Poultsides GA, Schulick RD, Pawlik TM. Hepatic resection for colorectal metastases: the impact of surgical margin status on outcome. *HPB (Oxford).* 2010;12:43–49.
  38. Herman P, Pinheiro RS, Mello ES, et al. Surgical margin size in hepatic resections for colorectal metastasis: impact on recurrence and survival. *Arq Bras Cir Dig.* 2013;26:309–314.
  39. Khan AZ, Morris-Stiff G, Makuuchi M. Patterns of chemotherapy-induced hepatic injury and their implications for patients undergoing liver resection for colorectal liver metastases. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2009;16:137–144.
  40. Reissfelder C, Brand K, Sobiegalla J, et al. Chemotherapy-associated liver injury and its influence on outcome after resection of colorectal liver metastases. *Surgery.* 2014;155:245–254.
  41. Vauthey JN, Pawlik TM, Ribero D, et al. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol.* 2006;24:2065–2072.
  42. Poon RT, Fan ST, Lo CM, et al. Improving perioperative outcome expands the role of hepatectomy in management of benign and malignant hepatobiliary diseases: analysis of 1222 consecutive patients from a prospective database. *Ann Surg.* 2004; 698–708. discussion 708–710.
  43. Asiyabola B, Chang D, Gleisner AL, et al. Operative mortality after hepatic resection: are literature-based rates broadly applicable? *J Gastrointest Surg.* 2008;12:842–851.
  44. Frankel TL, D’Angelica MI. Hepatic resection for colorectal metastases. *J Surg Oncol.* 2014;109:2–7.
  45. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, et al. Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14:1208–1215.
  46. House MG, Ito H, Gönen M, et al. Survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: trends in outcomes for 1,600 patients during two decades at a single institution. *J Am Coll Surg.* 2010;752:745–752.

**How to cite this article:** Krüger JA, Fonseca GM, Makkissi FF, Jeismann VB, Coelho FF, Herman P. Evolution in the surgical management of colorectal liver metastases: Propensity score matching analysis (PSM) on the impact of specialized multidisciplinary care across two institutional eras. *J Surg Oncol.* 2018;1–11.  
<https://doi.org/10.1002/jso.25098>

#### SYNOPSIS

The Liver Surgery Unit (University of Sao Paulo Medical School) has been involved in the management of colorectal liver metastases (CLM) since its early days. Despite being a referral academic center, it was not until 2009 that our institution had a dedicated oncologic facility available to treat CLM patients. This paper analyzes the management of CLM across two institutional eras, initially as a general tertiary hospital and after the development of a multidisciplinary facility specialized in cancer management.



## 8.4 ANEXO D - Certificados de apresentação e premiação recebidas na SBAD 2019



XVIII Semana Brasileira do Aparelho Digestivo



23 a 26 novembro | 2019 | Centro de Eventos do Ceará | Fortaleza | CE

C E R T I F I C A D O

Certificamos que o trabalho

**ABORDAGEM MULTIDISCIPLINAR ESPECIALIZADA NAS METÁSTASES HEPÁTICAS DE  
CÂNCER COLORRETAL (MHCR) RESULTA EM AUMENTO DE SOBREVIVIDA CONDICIONAL  
EM 5 ANOS.**

foi apresentado na modalidade Tema Livre - CBCD, por Jaime Arthur Pirola Krüger, no evento XVIII Semana Brasileira do Aparelho Digestivo ocorrido de 23 a 26 de novembro de 2019 no Centro de Eventos do Ceará em Fortaleza/CE.

Fortaleza, 26 de novembro de 2019

**Jairo Alves**  
Presidente da XVIII SBAD  
e da SOBED

**Schioma Zaterka**  
Presidente da FBG

**Delta Madureira**  
Presidente do CBCD

REALIZAÇÃO



XVIII Semana Brasileira do Aparelho Digestivo

**XVIII SBAD**

23 a 26 novembro | 2019 | Centro de Eventos do Ceará | Fortaleza | CE

C E R T I F I C A D O

Conferimos ao trabalho

**ABORDAGEM MULTIDISCIPLINAR ESPECIALIZADA NAS METÁSTASES HEPÁTICAS DE CÂNCER COLORRETAL (MHCR) RESULTA EM AUMENTO DE SOBREVIVIDA CONDICIONAL EM 5 ANOS.**

dos autores JAIME ARTHUR PIROLA KRÜGER; GILTON MARQUES FONSECA; VAGNER BIRK JEISMANN; SÉRGIO SILVEIRA; FABRÍCIO FERREIRA COELHO; IVAN CECONELLO; PAULO HERMAN o "Melhor Tema Livre - CBCD1 lugar", pelo trabalho apresentado na modalidade Tema Livre - CBCD, durante o XVIII Semana Brasileira do Aparelho Digestivo, realizado de 23 a 26 de novembro de 2019 no Centro de Eventos do Ceará em Fortaleza/CE.

Fortaleza, 26 de novembro de 2019

*Jairo Alves*

**Jairo Alves**  
Presidente da XVIII SBAD  
e da SOBED

*Schlioma Zaterka*

**Schlioma Zaterka**  
Presidente da FBG

*Delta Madureira*


**Delta Madureira**  
Presidente do CBCD

REALIZAÇÃO






8.5 ANEXO E - Livro do congresso americano de HBP - AHPBA 2020 - contendo poster apresentado



**Miami**  
**BEACH**

**FINAL PROGRAM**



**AHPBA**  
EST. 1994

**AHPBA 2020**

**2020 Vision - Focus on Evidence and Integrated Care**

**March 5 - 8, 2020**  
Loews Miami Beach Hotel IN Miami Beach, Florida

t: 913.402.7102  
ahpba@lp-etc.com

www.ahpba.org  
**#AHPBA20**

# ePOSTER DISPLAY LISTINGS

**ePosters will be displayed throughout the meeting on  
Kiosks 4, 5, & 6 in the Americana Foyer (2nd Floor).**

**We encourage all attendees to visit the  
kiosks and enjoy the self-guided presentations.**

## ePOSTER DISPLAY LISTINGS

## KIOSK #4

**P 10. SHORT-TERM OUTCOMES AFTER TOTAL PANCREATECTOMY: A EUROPEAN PROSPECTIVE MODIFIED-SNAPSHOT STUDY**

AEJ Latenstein, L Scholten, M Erkan, J Kleeff, M Lesurtel, B Björnsson, G Capretti, NA Chatzizacharias, I Frigerio, S Gasteiger, A Halimi, KJ Labori, K Mentor, L Muñoz-Bellvis, AN Nikov, I Passas, M de Pastena, M Petric, R Salvia, F Sanchez-Bueno, M Serra

**Presenter:** Anouk Latenstein MD | Amsterdam UMC

**P 11. HEPATECTOMY FOR HEPATOCELLULAR CARCINOMA IN PATIENTS WITH ELEVATED PRE-OPERATIVE BILIRUBIN: AN ACS-NSQIP HPB COLLABORATIVE ANALYSIS**

JM Gerry, E Alonso, ML Babicky, PD Hansen, PH Newell

**Presenter:** Jon Gerry MD | Providence Portland Medical Center

**P 14. EVALUATION OF BIOMECHANICAL PROPERTIES OF THE PANCREATIC DUCT**

S Bidinger, M Palavecino, A Gong, J Batista, A Song, A DeSchmidt, A Schul, E Wang, J Norfleet, R Sweet

**Presenter:** Sophia Bidinger | University of Washington

**P 15. HEROIC MEASURES WITH EXTENSIVE VASCULAR RECONSTRUCTIONS FOR INTRAHEPATIC CHOLANGIOCARCINOMA PROVIDES ACCEPTABLE ONCOLOGIC OUTCOMES**

A Mathur, F Tierney, L Ming, A Griesemer, T Senda, T Kato, A Rustgi, S Bates, B Samstein, J Emond

**Presenter:** Abhishek Mathur MD | Columbia University

**P 16. HEPATECTOMY WITH CONCOMITANT ABLATION: COMPARISON OF RADIOFREQUENCY AND MICROWAVE TECHNIQUES**

E Gleeson, C Barnett, H Pitt

**Presenter:** Elizabeth Gleeson MD, MPH | Lewis Katz School of Medicine at Temple University Hospital

**P 17. COLORECTAL CANCER LIVER METASTASES (CRLM) RESECTION: MULTIDISCIPLINARY SPECIALIZED CARE INCREASES 5-YEAR CONDITIONAL SURVIVAL**

JAP Kruger, GM Fonseca, V Jeismann, FF Coelho, P Herman

**Presenter:** Jaime Kruger MD | Hospital das Clinicas - University of Sao Paulo

**P 18. SELECTIVE POST-HEPATECTOMY SURGICAL DRAIN PLACEMENT AND LIVER-RELATED COMPLICATIONS**

CE Gaskill, B Kim, T Newhook, EM Arvide, W Dewhurst, H Tran-Cao, Y Chun, T Aloia, J Vauthey, CW Tzeng

**Presenter:** Cameron Gaskill MD, MPH | The University of Texas MD Anderson Cancer Center

## **9 REFERÊNCIAS**

---

## 9 REFERÊNCIAS

1. Borges AK da M, Schilithz AOC, Lima FC da S de, Ferreira J, Moraes LA de, Santos M de O, et al. *Estimativa 2018: incidência de cancer no Brasil*. Rio de Janeiro; 2018.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424.
3. Brenner H, Kloor M, Pox CP. Colorectal cancer. *Lancet*. 2014;383(9927):1490-502.
4. Arnold M, Sierra MS, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut*. 2017;66(4):683-91.
5. McMillan DC, McArdle CS. Epidemiology of colorectal liver metastases. *Surg Oncol*. 2007;16(1):3-5.
6. Engstrand J, Nilsson H, Strömberg C, Jonas E, Freedman J. Colorectal cancer liver metastases - a population-based study on incidence, management and survival. *BMC Cancer*. 2018;18(1):1-11.
7. Bengtsson G, Carlsson G, Hafström L, Jönsson PE. Natural history of patients with untreated liver metastases from colorectal cancer. *Am J Surg*. 1981;141(5):586-9.
8. Stangl R, Altendorf-Hofmann A, Charnley RM, Scheele J. Factors influencing the natural history of colorectal liver metastases. *Lancet*. 1994;343(8910):1405-10.
9. BRUNSCHWIG A. Hepatic lobectomy for metastatic cancer. *Cancer*. 1963;16:277-82.
10. Peden JC, Blalock WN. Right hepatic lobectomy for metastatic carcinoma of the large bowel. Five-year survival. *Cancer*. 1963;16:1133-40.
11. Foster J. Survival after liver resection for secondary tumors. *Am J Surg*. 1978;135(3):289-394.

12. Wilson SM, Adson MA. Surgical treatment of hepatic metastases from colorectal cancers. *Arch Surg.* 1976;111(4):330-4.
13. Wagner JS, Adson MA, Van Heerden JA, Adson MH, Ilstrup DM. The natural history of hepatic metastases from colorectal cancer. A comparison with resective treatment. *Ann Surg.* 1984;199(5):502-8.
14. Adson MA, van Heerden JA, Adson MH, Wagner JS, Ilstrup DM. Resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *Arch Surg.* 1984;119(6):647-51.
15. Hughes K, Rosenstein R, Songhorabodi S, Adson M, Ilstrup D, Fortner J, et al. Resection of the liver for colorectal carcinoma metastases. *Dis Colon Rectum.* 1988;31(1):1-4.
16. Scheele J, Stang R, Altendorf-Hofmann A, Paul M. Resection of colorectal liver metastases. *World J Surg.* 1995;19(1):59-71.
17. House MG, Ito H, Gönen M, Fong Y, Allen PJ, DeMatteo RP, et al. Survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: trends in outcomes for 1,600 patients during two decades at a single institution. *J Am Coll Surg.* 2010;210(5):744-52.
18. Lombardi L, Morelli F, Cinieri S, Santini D, Silvestris N, Fazio N, et al. Adjuvant colon cancer chemotherapy: where we are and where we'll go. *Cancer Treat Rev.* 2010;36(Suppl 3):S34-41.
19. Obrand DI, Gordon PH. Incidence and patterns of recurrence following curative resection for colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum.* 1997;40(1):15-24.
20. Gustavsson B, Carlsson G, Machover D, Petrelli N, Roth A, Schmoll H-J, et al. A review of the evolution of systemic chemotherapy in the management of colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer.* 2015;14(1):1-10.
21. Keyomarsi K, Moran RG. Folinic acid augmentation of the effects of fluoropyrimidines on murine and human leukemic cells. *Cancer Res.* 1986;46(10):5229-35.
22. Poon MA, O'Connell MJ, Moertel CG, Wieand HS, Cullinan SA, Everson LK, et al. 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(10):1407-18.
23. Hoff PM, Ansari R, Batist G, Cox J, Kocha W, Kuperminc M, et al. Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase III study. *J Clin Oncol.* 2001;19(8):2282-92.

24. de Gramont A, Figer A, Seymour M, Homerin M, Hmissi A, Cassidy J, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2000;18(16):2938-47.
25. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, Navarro M, James RD, Karasek P, et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet.* 2000;355(9209):1041-7.
26. Saltz LB, Cox J V., Blanke C, Rosen LS, Fehrenbacher L, Moore MJ, et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2000;343(13):905-14.
27. Colucci G, Gebbia V, Paoletti G, Giuliani F, Caruso M, Gebbia N, et al. Phase III randomized trial of FOLFIRI versus FOLFOX4 in the treatment of advanced colorectal cancer: a multicenter study of the Gruppo Oncologico Dell'Italia Meridionale. *J Clin Oncol.* 2005;23(22):4866-75.
28. Tournigand C, André T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR Study. *J Clin Oncol.* 2004;22(2):229-37.
29. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2004;350(23):2335-42.
30. Van Cutsem E, Köhne C-H, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien C-R, Makhson A, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2009;360(14):1408-17.
31. Van Cutsem E, Köhne C-H, Láng I, Folprecht G, Nowacki MP, Cascinu S, et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor *KRAS* and *BRAF* mutation status. *J Clin Oncol.* 2011;29(15):2011-9.
32. Douillard J-Y, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME Study. *J Clin Oncol.* 2010;28(31):4697-705.
33. Bismuth H, Adam R, Lévi F, Farabos C, Waechter F, Castaing D, et al. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg.* 1996;224(4):509-20; discussion 520-2.

34. Adam R, Wicherts DA, de Haas RJ, Ciaccio O, Lévi F, Paule B, et al. Patients with initially unresectable colorectal liver metastases: is there a possibility of cure? *J Clin Oncol*. 2009;27(11):1829-35.
35. Azoulay D, Castaing D, Smail A, Adam R, Cailliez V, Laurent A, et al. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after percutaneous portal vein embolization. *Ann Surg*. 2000;231(4):480-6.
36. Adam R, Laurent A, Azoulay D, Castaing D, Bismuth H. Two-stage hepatectomy: a planned strategy to treat irresectable liver tumors. *Ann Surg*. 2000;232(6):777-85.
37. Brouquet A, Abdalla EK, Kopetz S, Garrett CR, Overman MJ, Eng C, et al. High survival rate after two-stage resection of advanced colorectal liver metastases: response-based selection and complete resection define outcome. *J Clin Oncol*. 2011;29(8):1083-90.
38. Topal B, Kaufman L, Aerts R, Penninckx F. Patterns of failure following curative resection of colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol*. 2003;29(3):248-53.
39. Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC, Balladur P, Boudjema K, Bachellier P, et al. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. Association Française de Chirurgie. *Cancer*. 1996;77(7):1254-62.
40. de Jong MC, Pulitano C, Ribero D, Strub J, Mentha G, Schulick RD, et al. Rates and patterns of recurrence following curative intent surgery for colorectal liver metastasis. *Trans Meet Am Surg Assoc*. 2009;127(3):84-92.
41. André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med*. 2004;(350):2343-51.
42. Taylor I. Adjuvant chemotherapy after resection of liver metastases from colorectal cancer. *Eur J Cancer*. 2008;44(9):1198-201.
43. Mityr E, Fields ALA, Bleiberg H, Labianca R, Portier G, Tu D, et al. Adjuvant chemotherapy after potentially curative resection of metastases from colorectal cancer: a pooled analysis of two randomized trials. *J Clin Oncol*. 2008;26(30):4906-11.



44. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery *versus* surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;371(9617):1007-16.
45. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, et al. Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery *versus* surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(12):1208-15.
46. Curley SA, Izzo F, Delrio P, Ellis LM, Granchi J, Vallone P, et al. Radiofrequency ablation of unresectable primary and metastatic hepatic malignancies: results in 123 patients. *Ann Surg*. 1999;230(1):1-8.
47. de Baere T, Elias D, Dromain C, Din MG El, Kuoch V, Ducreux M, et al. Radiofrequency ablation of 100 hepatic metastases with a mean follow-up of more than 1 year. *Am J Roentgenol*. 2000;175(6):1619-25.
48. Abdalla EK, Vauthey J-N, Ellis LM, Ellis V, Pollock R, Broglio KR, et al. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Ann Surg*. 2004;239(6):818-25; discussion 825-7.
49. Elias D, Baton O, Sideris L, Boige V, Malka D, Liberale G, et al. Hepatectomy plus intraoperative radiofrequency ablation and chemotherapy to treat technically unresectable multiple colorectal liver metastases. *J Surg Oncol*. 2005;90(1):36-42.
50. Bipat S, Niekel MC, Stoker J. Diagnostic imaging of colorectal liver metastases with CT, purpose: methods: results: conclusion. *Radiology*. 2010;257(3).
51. Niekel MC, Bipat S, Stoker J. Diagnostic imaging of colorectal liver metastases with CT, MR imaging, FDG PET, and/or FDG PET/CT: a meta-analysis of prospective studies including patients who have not previously undergone treatment. *Radiology*. 2010;257(3):674-84.
52. Kim YK, Kim CS, Han YM, Lee YH. Detection of liver malignancy with gadoxetic acid-enhanced MRI: is addition of diffusion-weighted MRI beneficial? *Clin Radiol*. 2011;66(6):489-96.
53. van Kessel CS, Buckens CFM, van den Bosch MAAJ, van Leeuwen MS, van Hillegersberg R, Verkooijen HM. Preoperative imaging of colorectal liver metastases after neoadjuvant chemotherapy: a meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(9):2805-13.

54. Lubezky N, Metser U, Geva R, Nakache R, Shmueli E, Klausner JM, et al. The role and limitations of 18-fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography (FDG-PET) scan and Computerized Tomography (CT) in restaging patients with hepatic colorectal metastases following neoadjuvant chemotherapy: comparison with operative and. *J Gastrointest Surg.* 2007;11(4):472-8.
55. Selzner M, Hany TF, Wildbrett P, McCormack L, Kadry Z, Clavien PA. Does the novel PET/CT imaging modality impact on the treatment of patients with metastatic colorectal cancer of the liver? *Ann Sur.* 2004;240(6):1027-34; discussion 1035-6.
56. Maas M, Rutten IJG, Nelemans PJ, Lambregts DMJ, Cappendijk VC, Beets GL, et al. What is the most accurate whole-body imaging modality for assessment of local and distant recurrent disease in colorectal cancer? A meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2011;38(8):1560-71.
57. Cheng ESW, Hallet J, Hanna SS, Law CHL, Coburn NG, Tarshis J, et al. Is central venous pressure still relevant in the contemporary era of liver resection? *J Surg Res.* 2016;200(1):139-46.
58. Snowden C, Prentis J. Anesthesia for hepatobiliary surgery. *Anesthesiol Clin.* 2015;33(1):125-41.
59. Torzilli G, Makuuchi M. Intraoperative ultrasonography in liver cancer. *Surg Oncol Clin N Am.* 2003;12(1):91-103.
60. Yamamoto M, Katagiri S, Ariizumi SI, Kotera Y, Takahashi Y. Glissonean pedicle transection method for liver surgery (with video). *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2012;19(1):3-8.
61. Uchiyama K, Ueno M, Ozawa S. Half clamping of the infrahepatic inferior vena cava reduces bleeding during a hepatectomy by decreasing the central venous pressure. *Langenbecks Arch Surg.* 2009;394(2): 243-7.
62. Ekberg H, Tranberg KG, Andersson R, Lundstedt C, Hägerstrand I, Ranstam J, et al. Determinants of survival in liver resection for colorectal secondaries. *Br J Surg.* 1986;73(9):727-31.
63. Girard P, Ducreux M, Baldeyrou P, Rougier P, Le Chevalier T, Bougaran J, et al. Surgery for lung metastases from colorectal cancer: analysis of prognostic factors. *J Clin Oncol.* 1996;14(7):2047-53.
64. Neeff H, Hörth W, Makowiec F, Fischer E, Imdahl A, Hopt UT, et al. Outcome after resection of hepatic and pulmonary metastases of colorectal cancer. *J Gastrointest Surg.* 2009;13(10):1813-20.

65. Brouquet A, Vauthey JN, Contreras CM, Walsh GL, Vaporciyan AA, Swisher SG, et al. Improved survival after resection of liver and lung colorectal metastases compared with liver-only metastases: a study of 112 patients with limited lung metastatic disease. *J Am Coll Surg*. 2011;213(1):62-9.
66. Viana EF, Herman P, Siqueira SC, Taka T, Carvalho P, Coelho FF, et al. Lymphadenectomy in colorectal cancer liver metastases resection: Incidence of hilar lymph nodes micrometastasis. *J Surg Oncol*. 2009;100(7):534-7.
67. Carpizo DR, D'Angelica M. Liver resection for metastatic colorectal cancer in the presence of extrahepatic disease. *Lancet Oncol*. 2009;10(8):801-9.
68. Pulitanò C, Bodingbauer M, Aldrighetti L, de Jong MC, Castillo F, Schulick RD, et al. Liver resection for colorectal metastases in presence of extrahepatic disease: results from an international multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol*. 2011;18(5):1380-8.
69. Viana EF, Herman P, Coelho FF, Taka TA, D'Albuquerque L a. C, Cecconello I. The role of hilar lymphadenectomy in patients subjected to hepatectomy due to colorectal metastasis. *Arq Gastroenterol*. 2011;48(3):217-9.
70. Azoulay D, Castaing D, Smail A, Adam R, Cailliez V, Laurent A, et al. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after percutaneous portal vein embolization. *Ann Surg*. 2000;231(4):480-6.
71. Madoff DC, Abdalla EK, Vauthey J-N. Portal Vein Embolization in Preparation for major hepatic resection: evolution of a new standard of care. *J Vasc Interv Radiol*. 2005;16(6):779-90.
72. May BJ, Talenfeld AD, Madoff DC. Update on portal vein embolization: evidence-based outcomes, controversies, and novel strategies. *J Vasc Interv Radiol*. 2013;24(2):241-54.
73. Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg*. 1999;230(3):309-18; discussion 318-21.
74. Rees M, Tekkis PP, Welsh FKS, O'Rourke T, John TG. Evaluation of long-term survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer. *Ann Surg*. 2008;247(1):125-35.

75. Reissfelder C, Rahbari NN, Koch M, Ulrich A, Pfeilschifter I, Waltert A, et al. Validation of prognostic scoring systems for patients undergoing resection of colorectal cancer liver metastases. *Ann Surg Oncol.* 2009;16(12):3279-88.
76. Gregoire E, Hoti E, Gorden DL, de la Serna S, Pascal G, Azoulay D. Utility or futility of prognostic scoring systems for colorectal liver metastases in an era of advanced multimodal therapy. *Eur J Surg Oncol.* 2010;36(6):568-74.
77. D'Albuquerque LAC. *Hepatectomias no tratamento das metástases hepáticas de câncer colorretal - análise multivariada dos fatores preditivos de sobrevida.* University of Sao Paulo; 1997.
78. Adam R, de Haas RJ, Wicherts DA, Aloia TA, Delvart V, Azoulay D, et al. Is Hepatic Resection justified after chemotherapy in patients with colorectal liver metastases and lymph node involvement? *J Clin Oncol.* 2008;26(22):3672-80.
79. Adam R, De Gramont A, Figueras J, Guthrie A, Kokudo N, Kunstlinger F, et al. The oncosurgery approach to managing liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary International Consensus. *Oncologist.* 2012;17(10):1225-39.
80. Adam R, Pascal G, Castaing D, Azoulay D, Delvart V, Paule B, et al. Tumor progression while on chemotherapy: a contraindication to liver resection for multiple colorectal metastases? *Ann Surg.* 2004;240(6):1052-61; discussion 1061-4.
81. Hughes KS, Rosenstein RB, Songhorabodi S, Adson MA, Ilstrup DM, Fortner JG, et al. Resection of the liver for colorectal carcinoma metastases. A multi-institutional study of long-term survivors. *Dis Colon Rectum.* 1988;31(1):1-4.
82. Scheele J, Stang R, Altendorf-Hofmann A, Paul M. Resection of colorectal liver metastases. *World J Surg.* 1995;19(1):59-71.
83. Khatri VP, Petrelli NJ, Belghiti J. Extending the frontiers of surgical therapy for hepatic colorectal metastases : is there a limit ? *J Clin Oncol.* 2015;23(33):8490-9.
84. Pawlik TM, Schulick RD, Choti MA. Expanding criteria for resectability of colorectal liver metastases. *Oncologist.* 2008;13(1):51-64.
85. Mullin EJ, Metcalfe MS, Maddern GJ. How much liver resection is too much? *Am J Surg.* 2005;190(1):87-97.

86. Narita M, Oussoultzoglou E, Fuchshuber P, Pessaux P, Chenard M-P, Rosso E, et al. What is a safe future liver remnant size in patients undergoing major hepatectomy for colorectal liver metastases and treated by intensive preoperative chemotherapy? *Ann Surg Oncol*. 2012;19(8):2526-38.
87. Thirunavukarasu P, Aloia TA. Preoperative assessment and optimization of the future liver remnant. *Surg Clin North Am*. 2016;96(2):197-205.
88. Pillay B, Wooten AC, Crowe H, Corcoran N, Tran B, Bowden P, et al. The impact of multidisciplinary team meetings on patient assessment, management and outcomes in oncology settings: a systematic review of the literature. *Cancer Treat Rev*. 2016;42:56-72.
89. Lordan JT, Karanjia ND, Quiney N, Fawcett WJ, Worthington TR. A 10-year study of outcome following hepatic resection for colorectal liver metastases - The effect of evaluation in a multidisciplinary team setting. *Eur J Surg Oncol*. 2009;35(3):302-6.
90. Thillai K, Repana D, Korantzis I, Kane P, Prachalias A. Clinical outcomes for patients with liver-limited metastatic colorectal cancer: arguing the case for specialist hepatobiliary multidisciplinary assessment. *Eur J Surg Oncol*. 2016;42(9):1331-6.
91. Engstrand J, Kartalis N, Stromberg C, Broberg M, Stillstrom A, Lekberg T, et al. The impact of a hepatobiliary multidisciplinary team assessment in patients with colorectal cancer liver metastases: a population - based study. *Oncol*. 2017;22(9):1-8.
92. Jones RP, Vauthey JN, Adam R, Rees M, Berry D, Jackson R, et al. Effect of specialist decision-making on treatment strategies for colorectal liver metastases. *Br J Surg*. 2012;99(9):1263-9.
93. Lan Y-T, Jiang J-K, Chang S-C, Yang S-H, Lin C-C, Lin H-H, et al. Improved outcomes of colorectal cancer patients with liver metastases in the era of the multidisciplinary teams. *Int J Colorectal Dis*. 2015;(201):403-11.
94. Von Elm E, Egger M, Altman DG, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology ( STROBE ) statement: guidelines for reporting observational studies. *Br Med J*. 2007;335(20):806-8.
95. Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG. Research electronic data capture (REDCap) - a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform*. 2009;42(2):377-81.

96. Fonseca GM, Herman P, Faraj SF, Kruger JAP, Coelho FF, Jeismann VB, Ceconello I, Alves VAF, Pawlik TM, de Mello ES. Pathological factors and prognosis of resected liver metastases of colorectal carcinoma: implications and proposal for a pathological reporting protocol. *Histopathology*. 2018 Feb;72(3):377-90.
97. Strasberg SM, Belghiti J, Clavien P-A, Gadzijev E, Garden JO, Lau W-Y, et al. The Brisbane 2000 terminology of liver anatomy and resections. *HPB*. 2000;2(3):333-9.
98. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*. 2004;240(2):205-13.
99. Nebuloni DR, Mak MP, Souza FH, Saragiotto DF, Júlio T, DE Castro G, et al. Modified FLOX as first-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer patients in the public health system in Brazil: effectiveness and cost-utility analysis. *Mol Clin Oncol*. 2013;1(1):175-9.
100. Protásio BM, Matutino A, Lage LV, Santana I, Ramos R, Sabbaga J, et al. Safety and efficacy of a modified flox adjuvant regimen for patients with stage III colorectal cancer treated in the community. *Clin Colorectal Cancer*. 2017;16(1):65-72.
101. White MA, Fong Y, Singh G. Chemotherapy-associated hepatotoxicities. *Surg Clin North Am*. 2016;96(2):207-17.
102. Duffy MJ. Carcinoembryonic antigen as a marker for colorectal cancer: is it clinically useful? *Clin Chem*. 2001;47(4):624-30.
103. Adam R, de Gramont A, Figueras J, Kokudo N, Kunstlinger F, Loyer E, et al. Managing synchronous liver metastases from colorectal cancer: A multidisciplinary international consensus. *Cancer Treat Rev*. 2015;41(9):729-41.
104. Ribeiro HS de C, Stevanato-Filho PR, Costa WL da, Diniz AL, Herman P, Coimbra FJF. Prognostic factors for survival in patients with colorectal liver metastases: experience of a single brazilian cancer center. *Arq Gastroenterol*. 2012;49(4):266-72.
105. Siriwardena AK, Mason JM, Mullamitha S, Hancock HC, Jegatheeswaran S. Management of colorectal cancer presenting with synchronous liver metastases. *Nat Rev Clin Oncol*. 2014;11(8):446-59.
106. Ribeiro H de CS, Torres OJM, Marques MC, Herman P, Kalil AN, Fernandes E de SM, et al. First brazilian consensus on multimodal treatment of colorectal liver metastases. module 2: approach to resectable metastases. *ABCD Arq Bras Cir Dig*. 2016;29(1):9-13.

107. Coelho FF. Laparoscopic liver resection: experience based guidelines. *World J Gastrointest Surg.* 2016;8(1):5-26.
108. Buell JF, Cherqui D, Geller D a, O'Rourke N, Iannitti D, Dagher I, et al. The international position on laparoscopic liver surgery: the Louisville Statement, 2008. *Ann Surg.* 2009;250(5):825-30.
109. Wakabayashi G, Cherqui D, Geller DA, Buell JF, Kaneko H, Han HS, et al. Recommendations for laparoscopic liver resection: a report from the second international consensus conference held in Morioka. *Ann Surg.* 2015;261(4):619-29.
110. Montalti R, Berardi G, Laurent S, Sebastiani S, Ferdinande L, Libbrecht LJ, et al. Laparoscopic liver resection compared to open approach in patients with colorectal liver metastases improves further resectability: oncological outcomes of a case-control matched-pairs analysis. *Eur J Surg Oncol.* 2014;40(5):536-44.
111. Tohme S, Goswami J, Han K, Chidi AP, Geller DA, Reddy S, et al. Minimally invasive resection of colorectal cancer liver metastases leads to an earlier initiation of chemotherapy compared to open surgery. *J Gastrointest Surg.* 2015;19(12):2199-206.
112. Andreou A, Brouquet A, Abdalla EK, Aloia TA, Curley SA, Vauthey J-N. Repeat hepatectomy for recurrent colorectal liver metastases is associated with a high survival rate. *HPB.* 2011;13(11):774-82.
113. Hallet J, Cunha AS, Adam R, Goéré D, Azoulay D, Mabrut J-Y, et al. Outcomes of re-hepatectomy for colorectal liver metastases: a contemporary multi-institutional analysis from the french surgical association database. *Ann Surg Oncol.* 2016;23(S5):894-903.
114. Gold JS, Are C, Kornprat P, Jarnagin WR, Gönen M, Fong Y, et al. Increased use of parenchymal-sparing surgery for bilateral liver metastases from colorectal cancer is associated with improved mortality without change in oncologic outcome. *Ann Surg.* 2008;247(1):109-17.
115. Kingham TP, Correa-Gallego C, D'Angelica MI, Gönen M, Dematteo RP, Fong Y, et al. Hepatic parenchymal preservation surgery: Decreasing morbidity and mortality rates in 4,152 resections for malignancy. *J Am Coll Surg.* 2015;220(4):471-9.
116. Matsumura M, Mise Y, Saiura A, Inoue Y, Ishizawa T, Ichida H, et al. Parenchymal-sparing hepatectomy does not increase intrahepatic recurrence in patients with advanced colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol.* 2016;23(11):3718-26.

117. Matsuki R, Mise Y, Saiura A, Inoue Y, Ishizawa T, Takahashi Y. Parenchymal-sparing hepatectomy for deep-placed colorectal liver metastases. *Surgery*. 2016;160(5):1256-63.
118. Cady B, Jenkins RL, Steele GD, Lewis WD, Stone MD, McDermott W V., et al. Surgical margin in hepatic resection for colorectal metastasis. *Ann Surg*. 1998;227(4):566-71.
119. Shirabe K, Takenaka K, Gion T, Fujiwara Y, Shimada M, Yanaga K, et al. Analysis of prognostic risk factors in hepatic resection for metastatic colorectal carcinoma with special reference to the surgical margin. *Br J Surg*. 1997;84(8):1077-80.
120. Elias D, Cavalcanti A, Sabourin JC, Lassau N, Pignon JP, Ducreux M, et al. Resection of liver metastases from colorectal cancer: the real impact of the surgical margin. *Eur J Surg Oncol*. 1998;24(3):174-9.
121. Are C, Gonen M, Zazzali K, DeMatteo RP, Jarnagin WR, Fong Y, et al. The impact of margins on outcome after hepatic resection for colorectal metastasis. *Ann Surg*. 2007;246(2):295-300.
122. Hamady ZZR, Cameron IC, Wyatt J, Prasad RK, Toogood GJ, Lodge JPA. Resection margin in patients undergoing hepatectomy for colorectal liver metastasis: A critical appraisal of the 1cm rule. *Eur J Surg Oncol*. 2006;32(5):557-63.
123. Pawlik TM, Scoggins CR, Zorzi D, Abdalla EK, Andres A, Eng C, et al. Effect of surgical margin *status* on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. *Ann Surg*. 2005;241(5):715-24.
124. Figueras J, Burdio F, Ramos E, Torras J, Llado L, Lopez-Ben S, et al. Effect of subcentimeter nonpositive resection margin on hepatic recurrence in patients undergoing hepatectomy for colorectal liver metastases. Evidences from 663 liver resections. *Ann Oncol*. 2007;18(7):1190-5.
125. Herman P, Pinheiro RS, Mello ES, Lai Q, Lupinacci RM, Perini M V, et al. Surgical margin size in hepatic resections for colorectal metastasis: impact on recurrence and survival. *Arq Bras Cir Dig*. 2013;26(4):309-14.
126. Andreou A, Aloia TA, Brouquet A, Dickson P V., Zimmitti G, Maru DM, et al. Margin *status* remains an important determinant of survival after surgical resection of colorectal liver metastases in the era of modern chemotherapy. *Ann Surg*. 2013;257(6):1079-88.
127. Bowles BJ, Machi J, Limm WM, Severino R, Oishi AJ, Furumoto NL, et al. Safety and efficacy of radiofrequency thermal ablation in advanced liver tumors. *Arch Surg*. 2001;136(8):864-9.



128. van Amerongen MJ, van der Stok EP, Fütterer JJ, Jenniskens SFM, Moelker A, Grünhagen DJ, et al. Short term and long term results of patients with colorectal liver metastases undergoing surgery with or without radiofrequency ablation. *Eur J Surg Oncol*. 2016;42(4):523-30.
129. Veltri A, Sacchetto P, Tosetti I, Pagano E, Fava C, Gandini G. Radiofrequency ablation of colorectal liver metastases: small size favorably predicts technique effectiveness and survival. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2008;31(5):948-56.
130. Shady W, Petre EN, Gonen M, Erinjeri JP, Brown KT, Covey AM, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of colorectal cancer liver metastases: factors affecting outcomes - a 10-year experience at a single center. *Radiology*. 2016;278(2):601-11.
131. Benhaim L, El Hajjam M, Malafosse R, Sellier J, Julie C, Beauchet A, et al. Radiofrequency ablation for colorectal cancer liver metastases initially greater than 25 mm but downsized by neo-adjuvant chemotherapy is associated with increased rate of local tumor progression. *HPB*. 2018;20(1):76-82.
132. Karanicolas PJ, Jarnagin WR, Gonen M, Tuorto S, Allen PJ, DeMatteo RP, et al. Long-term outcomes following tumor ablation for treatment of bilateral colorectal liver metastases. *JAMA Surg*. 2013;148(7):597-601.
133. Mullen JT, Ribero D, Reddy SK, Donadon M, Zorzi D, Gautam S, et al. Hepatic insufficiency and mortality in 1,059 noncirrhotic patients undergoing major hepatectomy. *J Am Coll Surg*. 2007;204(5):854-62.
134. Tomlinson JS, Jarnagin WR, DeMatteo RP, Fong Y, Kornprat P, Gonen M, et al. Actual 10-year survival after resection of colorectal liver metastases defines cure. *J Clin Oncol*. 2007;25(29):4575-80.
135. Henson DE, Ries LAG. On the estimation of survival. *Semin Surg Oncol*. 1994;10(1):2-6.
136. Tan MCB, Butte JM, Gonen M, Kemeny N, Fong Y, Allen PJ, et al. Prognostic significance of early recurrence: a conditional survival analysis in patients with resected colorectal liver metastasis. *HPB*. 2013;15(10):803-13.