

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE  
PORTO ALEGRE – UFCSPA  
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM HEPATOLOGIA**

**Félix Antônio Insaurriaga dos Santos**

**Prevalência da Hepatotoxicidade por  
Quimioterapia Pré-operatória e  
Correlação com a Morbidade das  
Hepatectomias no Câncer Colorretal  
Metastático**

**UFCSPA**

Universidade Federal de Ciências da Saúde  
de Porto Alegre

**Porto Alegre  
2013**

**Félix Antônio Insaurriaga dos Santos**

# **Prevalência da Hepatotoxicidade por Quimioterapia Pré-operatória e Correlação com a Morbidade das Hepatectomias no Câncer Colorretal Metastático**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Hepatologia da Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre como requisito para a obtenção do grau de Mestre

Orientador: Prof. Dr. Antonio Nocchi Kalil  
Coorientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Gabriela Perdomo Coral

**Porto Alegre  
2013**

Catálogo na Publicação:  
Carmen Lúcia Lobo Giusti – CRB-10/813

S237e Santos, Félix Antônio Insaurriaga dos.

Prevalência da Hepatotoxicidade por Quimioterapia Pré-operatória e Correlação com a Morbidade das Hepatectomias no Câncer Colorretal Metastático / Félix Antônio Insaurriaga dos Santos. – Porto Alegre, 2013.

181 f.

Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Hepatologia, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre.

Orientador: Antonio Nocchi Kalil. Coorientadora: Gabriela Perdomo Coral.

1. Hepatectomia. 2. Quimioterapia. 3. Lesão hepática induzida por drogas. 4. Neoplasias colorretais. I. Kalil, Antonio Nocchi, orient. II. Coral, Gabriela Perdomo, co-orient. III. Título.

CDD: 616.994

Félix Antônio Insaurriaga dos Santos

Prevalência da Hepatotoxicidade por Quimioterapia Pré-operatória e Correlação com a Morbidade das Hepatectomias no Câncer Colorretal Metastático

Orientador: Prof. Dr. Antonio Nocchi Kalil

Coorientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Gabriela Perdomo Coral

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Hepatologia da Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre como requisito para a obtenção do grau de Mestre.

Aprovada em \_\_\_ de \_\_\_ de \_\_\_\_.

Banca examinadora:

---

Prof. Dr.(Presidente)

---

Prof. Dr

---

Prof. Dr.

Porto Alegre

2013

Dedico esta DISSERTAÇÃO  
aos meus pais FELIX e HILMA a quem tudo devo,  
aos meus pacientes, para os quais esta DISSERTAÇÃO existe,  
à minha esposa ELODI, meu porto seguro nas horas de tribulação e dúvida  
e com quem tenho construído uma bela história e  
às minhas filhas JULIA e SOFIA, que espero depreendam  
que, embora escravo de uma grande paixão, o EXERCÍCIO DA CIRURGIA, em  
nenhum momento deixei de amá-las.

## AGRADECIMENTOS

Meus agradecimentos:

- ao Corpo Docente do Programa de Pós-Graduação em Hepatologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre que tive o privilégio de conhecer e admirar pela competência, inspiração e qualidade na transmissão do conhecimento;
- ao Prof. Dr. Ângelo Alves de Mattos, de modo especial, pelo empenho ao Programa, acolhida e estímulo;
- ao Prof. Dr. Ajácio Bandeira de Mello Brandão, pela tolerância e compreensão;
- à Sr<sup>a</sup>. Luciani Spencer, pela dedicação, disponibilidade e desprendimento;
- aos idealizadores da UFCSPA e a todos que fazem dessa instituição uma fonte permanente de inspiração científica e pensamento crítico;
- aos meus colegas da Pós-Graduação, que tive prazer de conhecer, usufruir de agradável convívio e compartilhar conhecimentos;
- aos meus colegas oncologistas Dr. Gustavo Zerwes e Dr. Marcio Costa por suas orientações;
- à Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup> Noris Eunice Pureza Duarte por sua contribuição vernácula;
- à Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Maria Cristina Gonzales e à Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Gabriela Perdomo Coral sem as quais esta dissertação não seria uma realidade;
- ao Prof. Dr. Antonio Nocchi Kalil, que proporcionou acesso à sua invejável casuística, resultado de sua competência e dedicação às melhores práticas da Cirurgia Hepática.

A todos vocês meu muito OBRIGADO e dizer-lhes de meu preceito:

*A FITA MÉTRICA DE DEUS É O SERVIÇO.*

Os teus atos, e não os teus conhecimentos, é que determinam o teu valor.

Johann Fichte

## RESUMO

**Introdução:** Alguns estudos têm sugerido que a quimioterapia pré-operatória para metástases hepáticas por câncer colorretal pode causar lesão hepatocelular e aumentar a morbidade perioperatória e a mortalidade. **Objetivos:** Analisar a prevalência de padrões de hepatotoxicidade nos pacientes expostos à quimioterapia pré-operatória por metástase de câncer colorretal e correlacioná-la com os resultados da hepatectomia. **Método:** O delineamento do estudo foi coorte histórica, no qual 166 pacientes foram submetidos a 185 hepatectomias por metástase de câncer colorretal, com e sem quimioterapia pré-operatória, no período de 2004 a 2011. Os dados foram extraídos da revisão dos prontuários. A amostra foi dividida em grupo “exposto” e “não-exposto” à quimioterapia. Os dados foram analisados por programa estatístico Stata 11.2 e valores  $p < 0,05$  foram considerados como significativos. **Resultados:** Das hepatectomias, 136 casos (73,5%) receberam quimioterapia pré-operatória, e o regime mais utilizado (62,5%) foi 5-fluorouracila + leucovorina. O padrão histológico predominante foi a esteatose. A exposição à quimioterapia aumentou em 2,2 vezes o seu risco. A média do volume estimado de sangramento transoperatório, no grupo “exposto”, foi o dobro daquela do grupo “não-exposto”. As complicações ocorreram em 31,9% das hepatectomias. A análise multivariada mostrou que idade de 60 anos ou mais, sangramento transoperatório maior de 300 ml e necessidade de transfusão de sangue foram fatores de risco para as complicações após as ressecções hepáticas. **Conclusão:** Pacientes expostos à quimioterapia têm um risco 2,2 maior de desenvolver esteatose hepática. Neste estudo, sangramento transoperatório maior e necessidade de transfusão foram fatores de risco para complicações pós-operatórias.

Palavras-chave: Hepatectomia. Quimioterapia. Lesão hepática induzida por drogas. Neoplasias colorretais.

## ABSTRACT

**Introduction:** Some studies have suggested that preoperative chemotherapy for hepatic colorectal metastases may cause hepatic injury and increase perioperative morbidity and mortality. **Aims:** To analyze the effects of preoperative chemotherapy on the outcomes from hepatectomy for metastatic colorectal cancer. **Method:** This study was based on a historical cohort that included 166 patients who were subjected to a total of 185 hepatectomies for metastatic colorectal cancer from 2004 to 2011. The patients were categorized as exposed or non-exposed to preoperative chemotherapy. The data were extracted from the patients' clinical records and the pathologists' reports on the non-tumoral portions of the surgical specimens. The data were analyzed using STATA 11.2 statistical software. Fisher's exact test was applied to dichotomous data, Student's t-test was applied to continuous data with Gaussian distributions, and the Mann-Whitney test was applied to continuous data with non-normal distributions. Poisson regression was used in the multivariate analysis; p values < 0.05 were considered to be significant. **Results:** In total, 136 hepatectomy patients (73.5%) were given preoperative chemotherapy; the most widely employed regimen (62.5%) was 5-fluorouracil + leucovorin. The predominant histological pattern of cell damage was steatosis. Exposure to chemotherapy correlated with a 2.2-fold increased risk for such lesions. Complications occurred in 31.9% of the hepatectomy patients. The intraoperative bleeding volume was greater in the cases with steatosis. Intraoperative bleeding greater than 300 ml and a requirement for blood transfusion represented risk factors for the occurrence of complications. **Conclusion:** The patients exposed to chemotherapy exhibited a 2.2-fold greater risk of developing liver steatosis, a condition which causes greater intraoperative bleeding. Intraoperative bleeding and a requirement for transfusion are risk factors for the occurrence of postoperative complications.

Keywords: Hepatectomy; Chemotherapy; Drug-induced liver injury; Colorectal neoplasms.

**LISTA DE ILUSTRAÇÕES**

<b>Figura 1 — Divisão funcional do fígado e segmentação hepática (Nomenclatura de Couinaud).....</b>	<b>19</b>
<b>Figura 2 — Representação esquemática da hepatectomia em dois tempos .....</b>	<b>23</b>
<b>Figura 3 — Estratégias no tratamento das metástases do câncer colorretal ....</b>	<b>28</b>
<b>Figura 4 — Objetivos da quimioterapia na metástase hepática do câncer colorretal .....</b>	<b>29</b>
<b>Figura 5 — Manobra de Pringel: clampeamento do pedículo hepático oclui o influxo arterial e portal .....</b>	<b>39</b>

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 — Classificações TNM, Dukes e Astler-Coller modificada e índices de sobrevida global do câncer colorretal .....	15
Tabela 2 — Nomenclatura das ressecções hepáticas.....	20
Tabela 3 — Equações para estimar o volume hepático nas ressecções .....	22
Tabela 4 — Esquemas de quimioterapia no câncer colorretal.....	27
Tabela 5 — Escore de risco de recorrência .....	30
Tabela 6 — Índice preditivo de Basingstoke para sobrevida de câncer específico .....	31
Tabela 7 — Tabela de conversão para os preditores de sobrevida de câncer específico (continuação da Tabela 6) .....	32
Tabela 8 — Sistema de graduação proposto pela <i>Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network</i> .....	38
Tabela 9 — Classificação das lesões vasculares (Rubia-Brandt).....	41
Tabela 10 — Estudos sobre quimioterapia perioperatória e hepatotoxicidade .	44

**LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

5-FU	5-fluorouracila
ACm	classificação Astler-Coller modificada
ASA	classificação de risco da American Society of Anesthesiology
ASC	área de superfície corporal
BEV	bevacizumabe
CAPEOX	esquema quimioterápico com capecitabina + oxaliplatino
CASH	esteato-hepatite associada à quimioterapia
CD95L	mesmo que FasL
CEA	antígeno carcino-embrionário
CETUXI	cetuximabe
CI	confidence interval
cm	centímetro
CYP2E1	abreviatura do citocromo P450 2E1, que é uma enzima responsável pelo metabolismo oxidativo
DB	ducto biliar
dp	desvio padrão
FasL	proteína ligada ao fator de necrose tumoral e que induz apoptose
FLOX	esquema quimioterápico com 5-fluorouracila+ leucovorina+ oxaliplatino, infusão em bolo
FO	ferida operatória
FOLFORINOX	esquema quimioterápico com 5-fluorouracila+ leucovorina+ oxaliplatino+irinotecano
FOLFOX	esquema quimioterápico com 5-fluorouracila+ leucovorina+ oxaliplatino, infusão contínua
GLUT-1	proteína carreadora de glicose
IC	intervalo de confiança
IMC	índice de massa corporal
IQ	intervalo interquartílico
IQR	interquartile range

IRI	irinotecano
kg	quilograma
Ki67	antígeno marcador de proliferação celular
K-ras	gene associado à sinalização tecidual
LV	leucovorina
m <sup>2</sup>	metro quadrado
ml	mililitro
NAFLD	doença gordurosa hepática não-alcoólica
NAS	escore de atividade da doença gordurosa hepática não-alcoólica
NASH	esteato-hepatite não-alcoólica
OXA	oxaliplatino
p27	proteína que medeia a interrupção do ciclo celular
p53	gene supressor tumoral
QT	quimioterapia
R0	ressecção com margem cirúrgica livre de doença neoplásica
R1	ressecções com margens microscopicamente comprometidas
R2	ressecções com margens macroscopicamente comprometidas
RR	risco relativo
SOS	Síndrome de Obstrução Sinusoidal hepática
VB	vesícula biliar
VH	volume hepático
VHD	veia hepática direita
VHE	veia hepática esquerda
VHM	veia hepática média
VHT	volume hepático total
VP	veia porta

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>14</b>
1.1	Aspectos epidemiológicos do câncer colorretal	14
1.2	“Teoria da cascata” e “Teoria Solo e Semente”	16
1.3	Ressecabilidade da metástase hepática do câncer colorretal	17
1.4	Otimização da ressecabilidade das metástases hepáticas do câncer colorretal	21
1.5	Formas de exposição do fígado aos agentes citotóxicos	26
1.6	As razões e controvérsias da quimioterapia pré-operatória	34
1.7	Padrões da lesão hepatocelular	36
1.8	Fisiopatologia do dano celular	42
1.9	Referencial teórico	43
1.10	Justificativa	54
1.11	Objetivos	55
1.12	Referências	55
<b>2</b>	<b>DESENVOLVIMENTO</b>	<b>74</b>
2.1	Artigo em português	74
	Artigo I — Análise do impacto da quimioterapia pré-operatória na morbidade das hepatectomias por câncer colorretal metastático	74
	Artigo II — Associação da quimioterapia pré-operatória e a prevalência de esteatose hepática em hepatectomias por metástase de câncer colorretal	104
2.2	Artigo em inglês	124
	Article I — Correlation between the use of preoperative chemotherapy and the prevalence of cell damage in hepatectomy for metastatic colorectal cancer: effects on postoperative morbidity	124
	Article II — The association between preoperative chemotherapy and the prevalence of hepatic steatosis in hepatectomy for metastatic colorectal cancer	154
<b>3</b>	<b>CONCLUSÕES</b>	<b>174</b>
<b>4</b>	<b>COMENTÁRIOS</b>	<b>175</b>
<b>5</b>	<b>PERSPECTIVAS FUTURAS</b>	<b>177</b>

**ANEXO A — PLANILHA IMPRESSA PARA EXTRAÇÃO DOS DADOS..... 178**

**ANEXO B — PARECER CONSUBSTANCIADO ..... 180**

## 1 INTRODUÇÃO

### 1.1 Aspectos epidemiológicos do câncer colorretal

O câncer colorretal é a terceira neoplasia mais incidente na população masculina e a segunda nas mulheres na região Sul do Brasil, excluindo os tumores de pele. Suas taxas de incidência têm mostrado um crescimento constante e mais expressivo a partir de 1996. Estima-se que 5.370 casos surgiram em 2012 nessa mesma população, o que corresponde a um risco de 18 casos novos a cada 100 mil homens e 20 casos novos a cada 100 mil mulheres. O câncer retal representa, aproximadamente, 35% do total dessas neoplasias (1-4).

Homens com a idade de 39 anos têm uma probabilidade de 1:1236 de desenvolverem um câncer colorretal, mas na faixa etária entre 40 e 59 anos essa taxa cai para 1:109; na faixa dos 60 aos 69 anos é de 1:70 e, acima de 70 anos, é de 1:23. Entre as mulheres, nas mesmas faixas etárias, as probabilidades são, respectivamente, de 1:1.258, 1:137, 1:99 e 1:25 (5).

Em 2009, 14,9% dos óbitos por neoplasias malignas foram atribuídos a essa patologia, e suas taxas de registros de base populacional brasileira são de maior magnitude e crescentes nas cidades de Porto Alegre e São Paulo e contrapõem os dados da literatura americana (1, 3, 5-7).

No momento do diagnóstico, 30 a 55,6% dos pacientes apresentam linfonodos positivos (ver Tabela 1), e entre 25 e 33,5% dos casos já se manifestam com doença metastática, dos quais entre 38 a 67,9% têm comprometimento hepático. Estima-se que 30% das ressecções curativas do cólon e reto já apresentem metástases hepáticas ocultas. Metade das metástases hepáticas será metacrônica, e 48% se manifestarão já no primeiro ano. Somente 10-20% dessas metástases hepáticas são ressecáveis no momento do diagnóstico (7-13).

A sobrevida global em cinco anos para portadores de câncer de cólon é de 65,2%, variando de 74% para o estágio I, quando a lesão está restrita à parede do órgão, a 5,7% para o estágio IV, que corresponde à doença metastática. No câncer de reto, a sobrevida varia de 74% a 6%, respectivamente, para os mesmos estágios. Esses dados são detalhados na Tabela 1 (14).

Tabela 1 — Classificações TNM, Dukes e Astler-Coller modificada e índices de sobrevida global do câncer colorretal

Estágio	T	N	M	Dukes	ACm	Sobrevida <sup>a</sup>	Sobrevida <sup>a</sup>
						Cólon (%)	Reto (%)
0	Tis	N0	M0	-	-		
I	T1	N0	M0	A	A	74	74,1
	T2	N0	M0	A	B1		
IIA	T3	N0	M0	B	B2	66,5	64,5
IIB	T4a	N0	M0	B	B2	58,6	51,6
IIC	T4b	N0	M0	B	B3	37,3	32,3
IIIA	T1-T2	N1/N1c	M0	C	C1	73,1	74
	T1	N2A	M0	C	C1		
IIIB	T3-T4a	N1/N1c	M0	C	C2	46,3	45
	T2-T3	N2a	M0	C	C1/C2		
	T1-T2	N2b	M0	C	C1		
IIIC	T4a	N2a	M0	C	C2		
	T3-T4a	N2b	M0	C	C2	28	33,4
	T4b	N1-N2	M0	C	C3		
IVA	T <sub>1-4</sub>	N <sub>0-2</sub>	M1a	-	-	5,7	6
IVB	T <sub>1-4</sub>	N <sub>0-2</sub>	M1b	-	-		

Fonte:(14); <sup>a</sup> índice de sobrevida em 5 anos; ACm = Classificação Astler-Coller modificada; Tis = carcinoma *in situ* (intraepitelial ou intramucoso); T1 = tumor invade a camada submucosa; T2 = tumor invade a camada muscular própria; T3 = tumor

continua

invade através da camada muscular própria até os tecidos pericólicas; T4a = tumor penetra na superfície de vísceras peritoneais; T4b = tumor invade ou está aderente a outras estruturas ou vísceras; N0 = sem linfonodos regionais comprometidos; N1= metástases em 1 a 3 linfonodos regionais; N1a = metástase em 1 linfonodo regional; N1b = metástase em 2 a 3 linfonodos regionais; N1c = implantes tumorais na subserosa, mesentério ou tecidos pericólicos ou perirretais não peritonizados sem linfonodos comprometidos; N2 = metástase em 4 ou mais linfonodos regionais; N2a = metástase em 4 a 6 linfonodos regionais; N2b = metástase em 7 ou mais linfonodos regionais; M0 = sem metástase a distância; M1= metástase a distância; M1a = metástase confinada a um órgão; M1b = metástase em mais de um órgão ou peritônio.

Recentemente, Kanas e col. (15) publicaram uma metanálise, com 54 estudos, demonstrando uma sobrevida global, em 5 anos, dos pacientes cujas lesões são ressecadas com margens livres (R0), entre 16-74% (mediana 38%) e, em 10 anos, entre 9-69% (mediana 26%), e uma sobrevida média global de 3,6 anos.

Somente 15 a 20% dos casos são elegíveis para ressecções hepáticas; a recidiva, após ressecção, ocorre entre 65% e 80%, e um terço desse montante é exclusivamente hepática (13, 16-19).

Os pacientes com metástases hepáticas não-tratadas têm um prognóstico reservado e uma sobrevida média de 6 a 12 meses. O advento de novas drogas quimioterápicas tem melhorado os índices de resposta, mas a sobrevida média dos pacientes com metástases do câncer colorretal não-ressecados e submetidos somente à quimioterapia varia entre 12 e 24 meses, sendo incomum a sobrevida acima de 5 anos. Cerca de 90% dos pacientes que morrem de câncer colorretal apresentam metástase hepática e, em 2/3 desses, esta será a causa do óbito (20, 21).

## 1.2 “Teoria da cascata” e “Teoria Solo e Semente”

As ressecções hepáticas completas (R0) representam a única alternativa com potencial de cura para os pacientes portadores de metástases exclusivamente hepáticas do câncer colorretal e têm servido como padrão de comparação para outras opções terapêuticas e ensaios clínicos (19, 20).

Uma abordagem regional agressiva sobre as metástases hepáticas do câncer colorretal se justifica por dois motivos: primeiro porque a presença de metástase hepática exclusivamente no fígado não denota uma doença sistêmica, pois essas lesões exibem um padrão singular de disseminação. Essa peculiaridade se deve ao fato de as células metastáticas do câncer colorretal se disseminarem do tumor primário por via hematogênica através da circulação portal, e o primeiro sítio de implantação, na maioria vezes, é o fígado, para só depois o pulmão e, deste, para finalmente os outros órgãos, caracterizando um modelo hipotético de semeaduras em cascata por etapas distintas. No fígado, essas células encontrariam nichos propícios, determinados pelo efeito angiogênico exacerbado pela maior expressão do gene do fator de crescimento vascular endotelial, nesses locais, por estímulo do tumor primário, segundo a teoria “Solo e Semente”, dando origem às células metastáticas secundárias. De acordo com essa “Teoria da Cascata”, na ausência de metástase hepática, as metástases hematogênicas não seriam esperadas no pulmão e em outros órgãos e, conseqüentemente, o controle efetivo da doença hepática preveniria outros implantes a distância, impediria a disseminação hematogênica e fundamentaria os melhores índices de sobrevida nas ressecções curativas (22-25).

O segundo motivo para justificar uma abordagem agressiva sobre o fígado é que este órgão tem uma grande capacidade de regeneração, permitindo ressecções ampliadas de até 80% do seu volume em pacientes com uma reserva hepática normal (22).

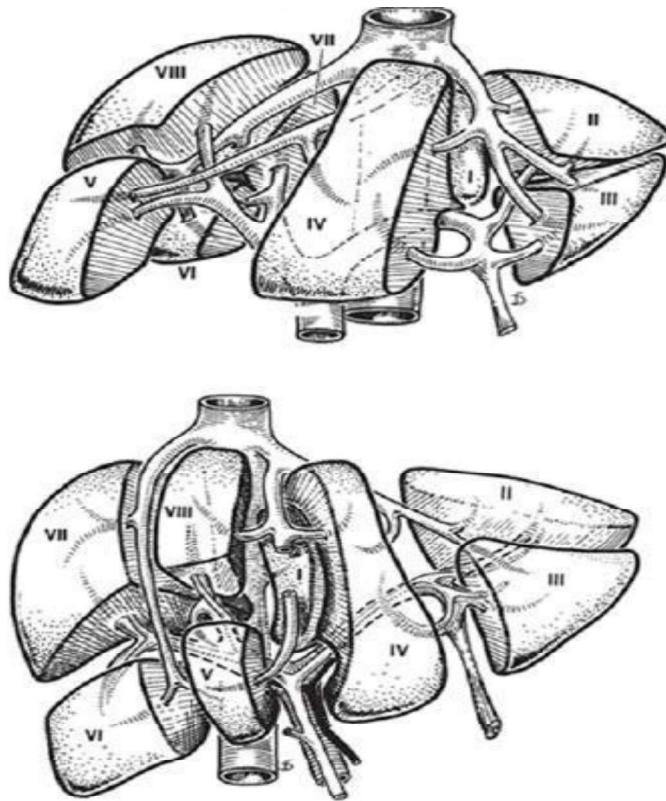
### 1.3 Ressecabilidade da metástase hepática do câncer colorretal

As características epidemiológicas e o padrão de disseminação do câncer colorretal no estágio IV impõem tratamentos agressivos. Estratégias para aumentar a ressecabilidade completa e melhorar resultados envolvem uma equipe multidisciplinar que inclui cirurgião digestivo, oncologista, radiologista e radiologista intervencionista e atingem taxas de 30 a 40%. Avanços nas técnicas cirúrgica e anestésica, nos métodos de imagens mais acurados, empregados no pré e transoperatório, e a adequada avaliação do planejamento pré-operatório, a inclusão de novas tecnologias, os avanços na terapia intensiva e o desenvolvimento de modernos regimes de quimioterapia têm proporcionado mais ressecções com intenção de cura (16, 18, 26-28).

As ressecabilidades das lesões hepáticas foram estabelecidas por reunião de consenso da Associação Americana de Cirurgia Hepato-pancreato-biliar com a Sociedade de Cirurgia do Trato Alimentar e Sociedade de Cirurgia Oncológica em 2006. São definidas pela a) possibilidade de margem negativa (R0), b) preservação de, pelo menos, 2 segmentos hepáticos contíguos com adequado afluxo, efluxo e drenagem biliar e c) um volume de fígado remanescente de 20% a 30% para fígados saudáveis, 30% a 40% para os fígados com fibrose moderada, esteatose e esteato-hepatite e 40% a 50% para os cirróticos (20, 29).

Somam-se aos critérios de ressecabilidade outros adicionais que definem a irressecabilidade, que são a) comprometimento das três veias hepáticas, ou b) da bifurcação da veia porta ou c) ou da veia cava retro-hepática, ou d) do ramo principal direito ou esquerdo da veia porta e da veia hepática contralateral. A existência de lesões de localização abdominal extra-hepática, ou pulmonar, ou extra-abdominal não-pulmonar não ressecáveis constitui contraindicação para hepatectomia (13, 30).

Figura 1 — Divisão funcional do fígado e segmentação hepática (Nomenclatura de Couinaud)



Fonte: (31)

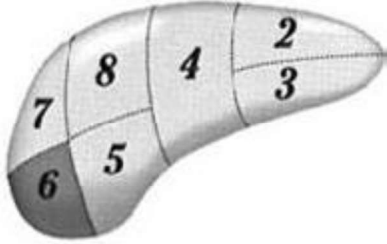
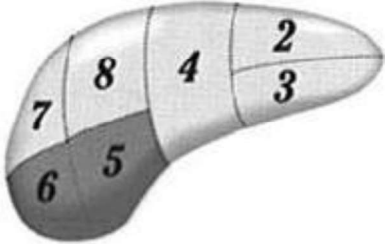
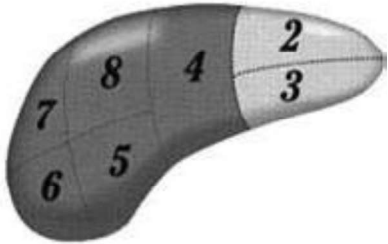

A Associação Internacional Hepato-pancreato-biliar, no encontro de 2.000, em Brisbane, Austrália, definiu uma nova terminologia para as ressecções hepáticas. Essa terminologia, conforme Tabela 2, foi fundamentada nos estudos da segmentação hepática dos cirurgiões e anatomistas Couinaud (1954) e Healey e Schroy (1959). O primeiro utilizou as ramificações da veia porta e das veias hepáticas como base da divisão dos segmentos (Figura 1) e os últimos basearam-se nas ramificações da artéria hepática e ductos biliares (31, 32).

A segmentação hepática de Couinaud (Figura 1) é a mais completa e útil para os cirurgiões hepáticos: as três veias hepáticas correspondem às três cissuras portais que dividem o fígado em quatro setores (segmentos). Cada setor recebe um pedículo portal através da cissura portal e divide-se em anterior e posterior, constituindo-se em oito segmentos, sendo um para o lobo quadrado (segmento I), três à esquerda (segmentos II, III e IV) e quatro à direita (segmentos V,VI, VII e VIII) (33).

Tabela 2 — Nomenclatura das ressecções hepáticas

Terminologia anatômica	Segmentos de Couinaud	Terminologia cirúrgica	Diagrama
Hemifígado direito ou fígado direito	5-8 (com ou sem segmento 1)	Hepatectomia direita ou hemihepatectomia direita	
Hemifígado esquerdo ou fígado esquerdo	2-4 (com ou sem segmento 1)	Hepatectomia esquerda ou hemihepatectomia esquerda	
Secção anterior direita	5 e 8	Bisegmentectomia ou sectorectomia anterior direita	
Secção posterior direita	6 e 7	Bisegmentectomia ou sectorectomia posterior direita	
Secção medial esquerda	4	Sectorectomia ou segmentectomia medial esquerda ou ressecção do segmento 4	
Secção lateral esquerda	2 e 3	Sectorectomia ou segmentectomia lateral esquerda	

Continua

Segmentos de 1 a 8 <sup>a</sup>	Qualquer segmento de 1 a 8	Segmentectomia	
Dois segmentos contíguos	Qualquer segmento de 1 a 8 em continuidade	Bissegmentectomia	
Segmentos de 4 a 8 (com ou sem segmento 1)		Trissectorectomia direita ou hepatectomia direita estendida ou hemi-hepatectomia direita estendida	
Segmentos 2 a 5 e 8		Trissectorectomia esquerda ou hepatectomia esquerda estendida ou hemi-hepatectomia esquerda estendida	

Fonte: (31, 32); <sup>a</sup>excluído segmento 9.

#### 1.4 Otimização da ressecabilidade das metástases hepáticas do câncer colorretal

Vários recursos podem ser utilizados para otimizar a ressecção cirúrgica com intenção curativa (16, 20, 34).

A volumetria hepática é a primeira etapa. É a melhor maneira de assegurar uma adequada reserva hepática pós-operatória. A sua importância se fundamenta no conceito de que as complicações associadas às ressecções estendidas que cursam com insuficiência hepática, como colestase, coagulopatia, disfunção de síntese e óbito, estão vinculadas à quantidade, ou volume, de

parênquima deixada após ressecção, e não da parte ressecada, de modo especial quando implica complexas reconstruções vasculares e biliares. Embora a estimativa do futuro fígado remanescente possa ser empírica, baseando-se em que o hemifígado direito corresponde a 2/3 do volume total, e o esquerdo a 1/3, para fins de estratégia cirúrgica convém um cálculo mais exato, obtido por tomografia computadorizada ou ressonância magnética e baseado em modelos matemáticos que incluem o peso ou a superfície corporal, conforme Tabela 3 (20, 35, 36).

Tabela 3 — Equações para estimar o volume hepático nas ressecções

---


$$VH = 706,2 \times ASC \text{ (m}^2\text{)} + 2,4$$

$$VH = (13 \times \text{altura (cm)}) + (12 \times \text{peso (kg)}) - 1530$$

$$VH = 1072,8 \times ASC \text{ (m}^2\text{)} - \text{peso (kg)}$$

$$VHT = 191,8 + 18,51 \times \text{peso (kg)}$$

$$VHT = - 794,41 + 1267,28 \times ASC \text{ (m}^2\text{)}$$


---

Fonte:(37) VH = volume hepático mínimo; ASC = área de superfície corporal; VHT = volume hepático total.

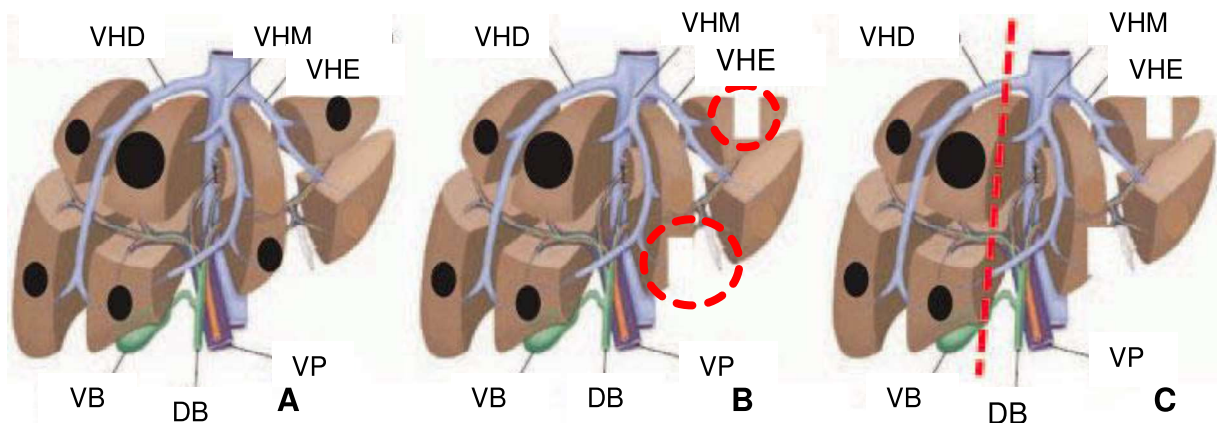
Debarba e col. (38) desenvolveram dois programas chamados *SmartContour* e *LiverSegments* que, instalados em computadores pessoais, e utilizando os dados de uma tomografia computadorizada convencional, reconstroem os segmentos hepáticos em 3 dimensões, permitindo o cirurgião definir melhor os segmentos a serem ressecados, os planos de dissecção e os volumes total e funcional.

Quando os fígados remanescentes são considerados pequenos pelos critérios de ressecabilidade, há indicação de embolização ou ligadura da veia porta a fim de evitar a insuficiência hepática pós-operatória também conhecida por Síndrome do Fígado de Tamanho Pequeno. Essa técnica foi introduzida em 1982 por Masatoshi Makuuchi e Hiroaki Kinoshita. Consiste em realizar a ligadura cirúrgica, ou embolização cirúrgica, ou percutânea do ramo da veia do lado do fígado doente e que será ressecado posteriormente. Esta última envolve o cateterismo do ramo da veia porta do lado da lesão guiada por fluoroscopia ou ultrassonografia e a injeção de materiais embólicos, como cubos de gelfoam, cianoacrilato, microesferas de gelatina de trisacril, álcool polivinílico ou mola. Essa manobra visa a induzir a hipertrofia do fígado contralateral que corresponderá ao

futuro fígado remanescente e, com isso, possibilitar a ressecção de grandes volumes ou múltiplos tumores. O índice de complicações varia entre 5% e 8% e permite aumento de 75% do volume hepático, com intervalo médio entre o procedimento e a ressecção de 17 dias, podendo variar entre 2 a 8 semanas e proporcionando cirurgias curativas entre 70% a 100% em casos selecionados. Uma vantagem secundária do método é evitar o aumento súbito da pressão portal que ocorre nas hepatectomias maiores, devido à desproporção entre o volume do fluxo da veia porta e fígado remanescente, que poderia determinar congestão seguida de disfunção hepática (20, 37, 39-42).

Outra estratégia para otimizar as ressecções das metástases é a hepatectomia sequencial, ou em dois tempos, para casos de doenças extensas e bilobares, conforme Figura 2A (20).

Figura 2 — Representação esquemática da hepatectomia em dois tempos



Fonte (43) VHD = veia hepática direita; VHM = veia hepática média; VHE = veia hepática esquerda; VB = vesícula biliar; DB = ducto biliar; VP = veia porta.

Há duas abordagens dessa técnica: numa, inicialmente retira-se o lado com maior volume de doença e, posteriormente, ressecam-se as lesões do lado contrário ou, então, faz-se o oposto. Quando a abordagem se inicia do lado com menos volume, ou quantidade de doença, que é geralmente o hemifígado esquerdo, as lesões podem ser tratadas com ressecção em cunha (Figura 2B), com ou sem terapia de ablação por radiofrequência. Após um período de 2 a 5 semanas, realiza-se a embolia do ramo direito da veia porta, estimulando a hipertrofia do futuro lado remanescente. Após outro intervalo 5 a 8 semanas, conforme a volumetria hepática, procede-se a segunda hepatectomia (Figura 2C). Os resultados dessa estratégia

mostraram morbidade entre 15% e 56% e sobrevida de 1 ano de 70% e de 3 anos de 54% (43, 44).

Recentemente, um novo conceito de hepatectomia direita estendida em dois tempos com ligadura do ramo direito da veia porta e concomitante com a divisão hepática vem sendo empregado. O diferencial dessa técnica é a rápida hipertrofia do futuro fígado remanescente num tempo médio de 9 dias, de modo que segunda cirurgia pode ser realizada na mesma internação e sem o risco de progressão da doença (41, 42).

A reepatectomia também é um recurso proposto para otimizar o controle das lesões, sendo uma das poucas opções para os pacientes que recidivam com lesões metastáticas ressecáveis e com aumento de sobrevida (20).

Outro recurso técnico importante são as ressecções através do acesso glissoniano intra-hepático que permitem ressecções segmentares bem definidas e econômicas e a preservação de maior volume de parênquima hepático sadio (45-49).

A terapia ablativa com radiofrequência não substitui a ressecção, sendo um procedimento complementar e para lesões de 3 a 4 cm que não são ressecáveis (20).

O tratamento clássico do câncer colorretal avançado consiste na ressecção do tumor primário, seguido de quimioterapia e, após, conforme a resposta, a ressecção das metástases. Essa sequência pode demorar vários meses, especialmente se houver alguma complicação no pós-operatório da ressecção da lesão colorretal, fazendo com que o paciente perca a oportunidade de tratamento curativo das lesões hepáticas. O manejo reverso “fígado primeiro” foi introduzido em 2006 e tem sido uma proposta para abreviar o controle das lesões sincrônicas, sob o fundamento de que as cirurgias colorretais têm maior risco de complicarem que as cirurgias hepáticas. O manejo reverso “fígado primeiro” incluiu a sequência quimioterapia pré-operatória seguida da ressecção hepática das metástases e posterior ressecção do tumor primário. Com este protocolo, Andres e col. relataram índice de sucesso de 80% no manejo reverso contra 30% no manejo clássico, porém

sem diferença na sobrevida global e na sobrevida livre de doença entre os dois grupos (50, 51).

Outra opção é a técnica pelo acesso videolaparoscópico na cirurgia hepática que foi introduzido em nosso meio, em 2002, por Kalil e col. (52). A melhor indicação é para lesões solitárias de até 5 cm em segmentos periféricos. Os principais benefícios dessa via de acesso é menor volume de sangue perdido e menor permanência hospitalar. Esse método tem 3 variantes que são: a videolaparoscopia pura; a videolaparoscopia assistida e a videolaparoscopia híbrida. Na técnica pura, a ressecção é realizada completamente através dos portais laparoscópicos; na técnica assistida, emprega-se um portal para acesso da mão do cirurgião que facilita o procedimento, e, na técnica híbrida, deve-se realizar todo tempo de mobilização dos ligamentos e dissecação do hilo hepáticos por videolaparoscopia, e a transecção do parênquima, por pequena laparotomia. O papel da cirurgia videolaparoscópica aplicada à cirurgia hepática foi estudado por Rao e col. através de uma revisão sistemática que incluiu 10 estudos e 700 pacientes. Os resultados mostraram que o acesso minimamente invasivo esteve associado à redução no volume de sangue perdido, redução nas taxas de transfusão de sangue e redução nos índices de cirurgias não curativas e nos índices de complicações (49, 53-57).

A introdução da cirurgia hepática robótica permite um refinamento técnico na hepatectomia laparoscópica graças à visualização tridimensional do campo cirúrgico e utilização de instrumentais precisos e com grande amplitude de movimentos (58).

Entretanto, o mais significativo avanço no controle do câncer colorretal e das lesões metastáticas foi a introdução de efetivas drogas citotóxicas e de terapia molecular de alvo. A combinação dessas drogas permite índices de respostas de 60% e com taxas de ressecabilidade e sobrevida que até então não eram atingidas, auxiliando o cirurgião na tomada de decisões. A 5-fluorouracila, o irinotecano e o oxaliplatino são as drogas citotóxicas usadas em combinação e com efeitos tóxicos sinérgicos sobre o fígado, e vários autores têm advertido a comunidade científica para a relevância da hepatotoxicidade associada à quimioterapia e seus efeitos sobre a morbidade das ressecções hepáticas (59, 60).

### 1.5 Formas de exposição do fígado aos agentes citotóxicos

A exposição do parênquima hepático aos agentes citotóxicos empregados no tratamento do câncer colorretal avançado verifica-se em duas situações. Primeiramente, a exposição ocorre no tratamento da doença primária colorretal. Nessa indicação, conhecida como quimioterapia adjuvante, emprega-se 5-fluorouracila associada à leucovorina por 6 meses. Constitui tratamento padrão para os casos de câncer de cólon em estágio III (ver Tabela 1). Esse protocolo deve se iniciar até 4 semanas após a intervenção cirúrgica a fim de se obterem as melhores respostas (21, 27, 61-64).

O regime com a inclusão de oxaliplatino, conhecido por FOLFOX (5-fluorouracila+ leucovorina+ oxaliplatino, infusão contínua), resulta em melhor sobrevida livre de doença, mas às custas de maior toxicidade. Nesse esquema, as três drogas são infundidas por 48 horas, a cada duas semanas, por 12 ciclos. Essa combinação tem sido empregada como primeira linha de tratamento em pacientes aptos. O esquema com FLOX (5-fluorouracila+ leucovorina+ oxaliplatino, infusão em bolo) apresenta os mesmos resultados, porém com maior toxicidade. A capecitabina, um pró-fármaco oral da 5-fluorouracila, é uma outra alternativa à infusão contínua (21, 27, 61, 62, 64).

A quimioterapia adjuvante, após ressecção do tumor primário, também está indicada no estágio II (ver Tabela 1), quando houver características clínicas adversas, como níveis elevados (> 200 ng/ml) do marcador tumoral antígeno carcino-embrionário (CEA), estágio T<sub>4</sub> (estágio IIB/IIC), presença de perfuração ou obstrução intestinal, amostra inadequada da peça cirúrgica, margens comprometidas, identificação de menos de 12 linfonodos regionais ressecados, invasão linfo-vascular ou neural, histologia pouco diferenciada, estabilidade microsatélite ou perda da heterozigidade no cromossoma 18q (61, 64, 65). Esses esquemas estão resumidos na Tabela 4.

Tabela 4 — Esquemas de quimioterapia no câncer colorretal

Estágio	Nome	Drogas	Administração
0 e II	Sem quimioterapia - Vigilância		
II <sup>a</sup> e III	Regime Clínica Mayob	5-FU/LV	Bolo, diariamente 5 dias/cada 4 semanas
	Regime Roswell Park	5-FU/LV	Infusão, 48 horas/cada 2 semanas
	FOLFOX	5-FU/LV+OXA	Infusão, 48 horas/cada 2 semanas
	FLOX	5-FU/LV+OXA	Bolo
	Capecitabina	Capecitabina	Diário: 15 dias/cada 21 dias
		FOLFOX	5-FU/LV+OXA
IV - ressecável	FOLFIRI	5-FU/LV+IRI	Infusão, 48 horas/cada 2 semanas
	FOLFOXIRI	FOLFOX+IRI	Infusão, 48 horas/cada 2 semanas
	CAPEOX	Capecitabina+OXA	Diário
IV - irressecável	FOLFOX + BEV	5-FU/LV+ OXA+BEV	Infusão, 48 horas/cada 2 semanas
IV – irressecável KRAS selvagem	FOLFOX + CETUXI	5-FU/LV+ OXA+CETUXI	Infusão, 48 horas/cada 2 semanas

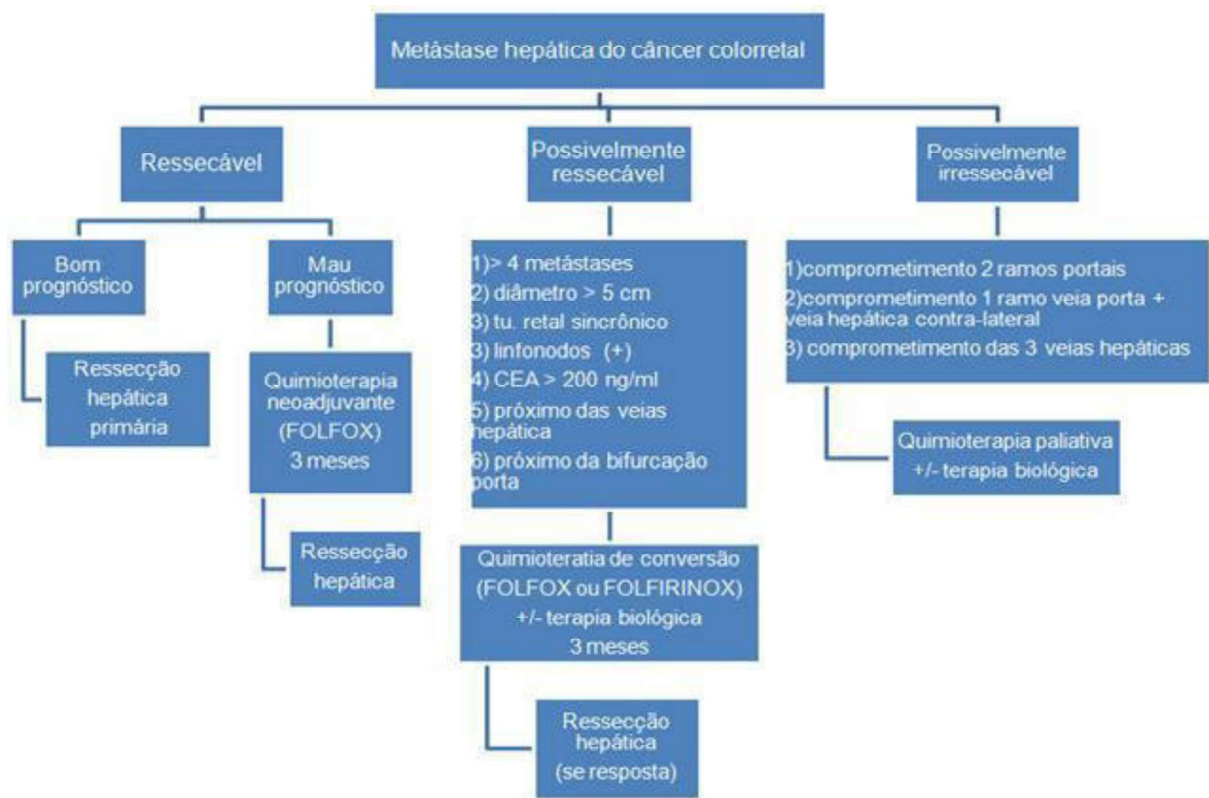
Fonte: (64); <sup>a</sup> com pelo menos 1 fator de risco ( tumores T<sub>4</sub>, ou tumor obstruído ou perfurado, tumores pouco diferenciados, menos de 12 linfonodos regionais na peça cirúrgica, ou nível de CEA > 200 ng/ml, ou invasão vascular ou linfática ou perineural ou margens cirúrgicas comprometidas ); 5-FU = 5-fluorouracila; LV = leucovorina; OXA = oxaliplatino; IRI = irinotecano; BEV = bevacizumabe; CETUXI = cetuximabe.

Os pacientes com câncer de reto nos estágios II e III (ver Tabelas 1 e 4) são elegíveis à quimio e radioterapia antes da ressecção. São conhecidas por tratamento neoadjuvante e visam a controlar a recidiva local. Após a ressecção cirúrgica, a terapia adjuvante por quatro a seis meses complementa a terapia pré-operatória, especialmente nos casos em que houver margens circunferenciais

positivas, perfuração transoperatória ou com fatores de risco similares àqueles do câncer colônico, ou que foram subestadiados no pré-operatório. Os regimes empregados são semelhantes aos indicados para câncer de cólon apresentados na Tabela 4 (4, 64).

A outra exposição do fígado às drogas quimioterápicas verifica-se na doença metastática do câncer colorretal, quando o potencial dano hepático será maior, uma vez que, em geral, já houve uma exposição prévia para tratamento da doença primária com as mesmas drogas citotóxicas e com regimes mais prolongados, e que está resumida na Figura 3 (66).

Figura 3 — Estratégias no tratamento das metástases do câncer colorretal



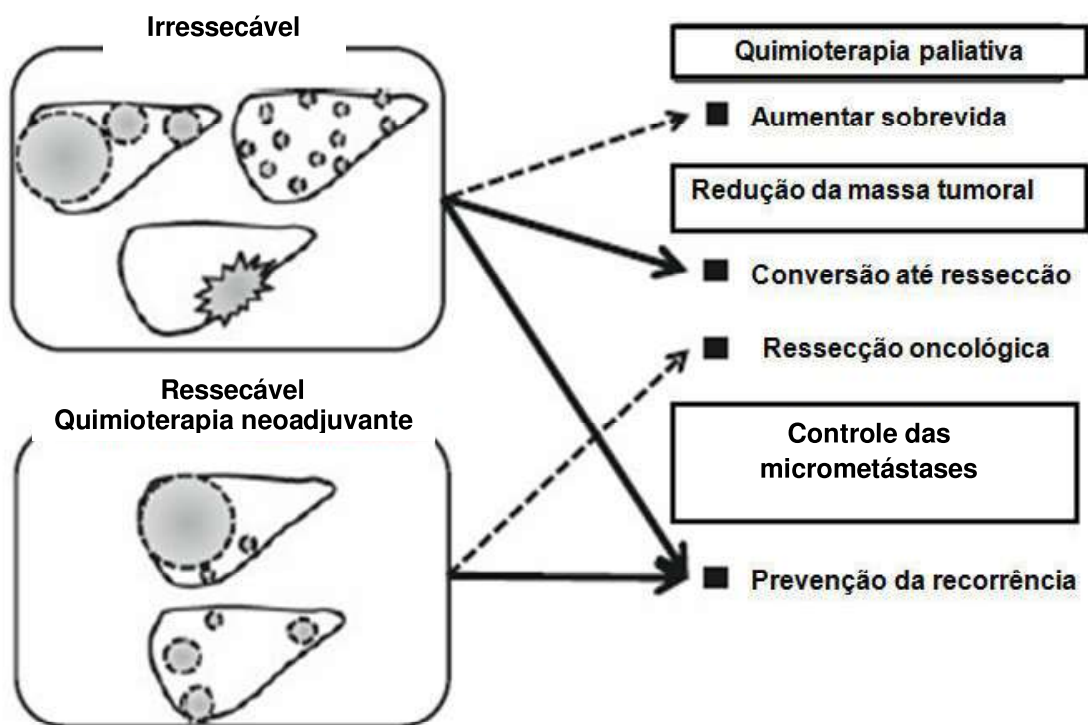
Fonte: (67,68)

A quimioterapia aplicada na doença hepática metastática pode ser indicada no pré-operatório e no pós-operatório, essa última chamada quimioterapia adjuvante. A quimioterapia pré-operatória divide-se em: neoadjuvante; de conversão ou indução; e de resgate. Na quimioterapia perioperatória, o tratamento é

empregado no pré e pós-operatório. Chama-se quimioterapia neoadjuvante quando aplicada em casos passíveis de ressecção primária com ou sem fatores de risco e visa a limitar a extensão da ressecção, reduzir o índice de ressecções com margens comprometidas e avaliar a resposta ao tratamento, entre outras vantagens. A quimioterapia de conversão ou de indução é aplicada em casos inicialmente considerados irressecáveis e visa a diminuir a quantidade de doença metastática para atingir os critérios de ressecabilidade. A quimioterapia de resgate é aquela aplicada nos casos de falta de resposta ao primeiro protocolo e opta-se por outro esquema terapêutico, conforme Tabela 4 (27, 67-71).

As lesões metastáticas no fígado são classificadas em ressecáveis e irressecáveis, e seu manejo e resultados sofreram evoluções relevantes nos últimos anos e com mudança de paradigmas, resumidas nas Figuras 3 e 4 (72).

Figura 4 — Objetivos da quimioterapia na metástase hepática do câncer colorretal



Fonte: (73)

Os casos ressecáveis podem ser qualificados como de bom e mau prognóstico, através de escores clínicos validados. Esses escores visam a

determinar a melhor estratégia terapêutica e referenciar os casos com escores mais elevados para quimioterapia pelo risco de recorrência e menor sobrevida (74).

Um desses escores é de prognóstico clínico e foi desenvolvido por Fong e col. Os fatores adversos são as margens cirúrgicas comprometidas, a doença extra-hepática, os múltiplos nódulos (> 1), o diâmetro maior de 5 cm, a apresentação sincrônica ou intervalo livre de doença <12 meses, os linfonodos regionais primários positivos e o marcador tumoral CEA > 200 ng/m, conforme Tabela 5 (19).

Tabela 5 — Escore de risco de recorrência

Escore*	SOBREVIDA	
	5 anos (%)	Média (meses)
0	60	74
1	44	51
2	40	47
3	20	33
4	25	20
5	14	22

Fonte:(19); \* doença extra-hepática e margens comprometidas não são computadas.

Os escores de risco clínico elevados que contemplam os fatores adversos (escore 4-5) predicam sobrevida de 5 anos de 14% a 25% e, mesmo assim, é melhor que a sobrevida daqueles não ressecados (74).

Rees e col. (75), em 2008, propuseram um outro escore para estratificar a sobrevida pelo seu risco específico do câncer e orientar as melhores práticas e a alocação em ensaios clínicos no pré e pós-operatório, sumarizado nas Tabelas 6 e 7.

Tabela 6 — Índice preditivo de Basingstoke para sobrevida de câncer específico

Fator de Risco		Escore pré-operatório	Escore pós-operatório
Linfonodos regionais do tumor primário positivos		2	2
Diferenciação do tumor primário	Moderado	3	2
	Pouco	5	4
CEA na hepatectomia	< 6 ng/ml	0	0
	6-60 ng/ml	2	1
	> 60 ng/mL	3	3
Número de metástases hepáticas	1-3	0	-
	> 3	4	-
Diâmetro da lesão	< 5 cm	0	0
	5-10 cm	2	2
	> 10 cm	8	7
Margem cirúrgica positiva		-	11
Doença extra-hepática presente		7	4

Fonte: (75); CEA = antígeno carcinoembrionário.

Há ainda um subgrupo de pior prognóstico e com sobrevida menor de 5 anos. Apresentam três ou quatro dos seguintes fatores: (a) lesão primária retal; (b) mais de três nódulos metastáticos; (c) diâmetro da metástase > 10cm e (d) marcador tumoral CA19-9 >100u/l (13).

Outra forma de identificar os pacientes ressecáveis de bom prognóstico, e que seriam alocados para ressecção primária imediata daqueles de mau prognóstico, é através de marcadores que avaliam a ploidia e a expressão de oncogenes e genes supressores, tais como p53, Ki67, GLUT-1 e p27, cujo emprego rotineiro está limitado pelo custo e disponibilidade (76, 77).

Tabela 7 — Tabela de conversão para os preditores de sobrevida de câncer específico (continuação da Tabela 6)

	Escore	Sobrevida de câncer específico	
		5 anos (%)	Média (anos)
Pré-operatório	0	66	7,5
	5	51	5
	10	35	3,4
	15	21	2,2
	20	12	1,4
	25	5	1
	30	2	0,6
Pós-operatório	0	64	7,4
	5	49	4,9
	10	34	3,4
	15	21	2,2
	20	11	1,5
	25	5	1,1
	30	2	0,7

Fonte (75)

Até meados de 1990, a 5-fluorouracila era a única droga disponível para tratamento das metástases hepáticas do câncer colorretal. Com um índice de resposta abaixo de 20% e sem nenhuma vantagem na sobrevida, era indicada na terapia adjuvante em virtude dos índices de recidiva e para controle paliativo. Posteriormente, surgiram duas potentes drogas citotóxicas: irinotecano e oxaliplatino. A primeira aumentou o índice de resposta para 39%, a segunda, para 51%, e o efeito sinérgico de ambas para 78%, quando comparados com 5-fluorouracila isoladamente. Também houve melhora da sobrevida livre de doença de cerca de 7% a 8% em três anos e melhora na sobrevida global, mas com perfis diferentes de citotoxicidade. A indicação de quimioterapia perioperatória com esquema FOLFOX é o esquema padrão na doença ressecável de mau prognóstico (Figura 3), sendo que, em geral, são aplicados 6 ciclos (3 meses) de quimioterapia no pré-operatório e outros 6 ciclos no pós-operatório (22, 27, 62, 64, 65, 78-80).

Nas lesões inicialmente irressecáveis (Figuras 3 e 4), a adição de terapias biológicas moleculares de alvo com anticorpos monoclonais tem sido empregada nas situações em que houve falta de resposta, necessidade de resgate ou terapia de conversão. A terapia alvo tem resultado em índices de resposta entre 66% e 85%; o índice de ressecção de 75%, e a sobrevida em 5 anos de 34%, semelhante aos casos submetidos à ressecção hepática primária e tempo de vida médio de 42-47 meses (27, 65, 74, 78, 81).

Três anticorpos monoclonais são aprovados para uso no tratamento do câncer colorretal avançado em combinação com o tratamento padrão com 3 drogas citotóxicas. Um desses é bevacizumabe, um anticorpo monoclonal humanizado que age contra o antígeno do fator de crescimento vascular, inibindo neoangiogênese e mostrando melhora no tempo livre de doença em pacientes portadores de doença metastática. Quando os tumores apresentam gene *K-ras* selvagem, o emprego de anticorpos monoclonais antifator de crescimento epidérmico, como cetuximabe e panitumumabe, tem permitido ressecções hepáticas entre 9% a 40% dos casos inicialmente considerados inoperáveis, com melhores índices de cirurgias com intenção de cura, taxas de resposta de 24 a 36%, e de sobrevida global e de sobrevida livre de doença semelhantes aos casos ressecáveis (27, 65, 74, 78, 81).

Em consequência desses avanços da quimioterapia, um número crescente de pacientes com indicação de ressecção hepática passou a ser submetido a regimes de neoadjuvância (72, 82).

Viganò e col. (83), em 2012, ao analisarem sua série de 376 pacientes, agruparam-na em 3 períodos: de 1985 a 1994; de 1995 a 2000 e de 2001 a 2005. A quimioterapia pré-operatória não foi oferecida no 1º grupo e foi indicada em 19,1% do segundo e em 43,8% do último.

Entretanto, se, por um lado, os casos de metástases hepáticas irressecáveis têm recomendação formal de regimes pré-operatórios por converterem lesões inicialmente consideradas irressecáveis em lesões ressecáveis com margens livres (Figura 4), por outro lado a indicação liberal de quimioterapia no pré-operatório dos pacientes portadores de metástases hepáticas, inicialmente ressecáveis, sem os fatores prognósticos adversos, é motivo de debate com argumentos favoráveis e desfavoráveis, pois seus resultados são, ainda, incertos (22, 59, 82).

## 1.6 As razões e controvérsias da quimioterapia pré-operatória

Embora a lesão hepatocelular associada à quimioterapia seja bem conhecida há muitos anos, sua relevância era secundária até os anos 90, quando a quimioterapia era empregada exclusivamente em caráter adjuvante para fins de profilaxia da recidiva ou controle paliativo das metástases hepáticas do câncer colorretal (24).

A importância da hepatotoxicidade associada à quimioterapia passou a ser motivo de estudos a partir da publicação de Bismuth e col. (84), em 1996, quando propuseram empregar quimioterapia pré-operatória, criando o conceito da quimioterapia com intenção de conversão. Nesse artigo, 53 pacientes (16%), inicialmente considerados irressecáveis e submetidos à quimioterapia por um período médio de 8 meses, passaram a preencher critérios de ressecabilidade. Dessa amostra, 87% tiveram ressecções macroscopicamente curativas com 26% de complicações reversíveis, nenhum óbito, sobrevida global de 54% e 40% em 3 e 5 anos, respectivamente, e 36% dessa amostra livre de doença após seguimento médio de 42 meses. Essa publicação suscitou duas importantes mensagens no manejo das metástases hepáticas: a necessidade de reavaliação da resposta à quimioterapia a cada 3 ciclos, criando o conceito de respondedores e não-respondedores, e o papel da quimioterapia pré-operatória, mudando paradigmas. Como consequência dessa estratégia terapêutica, fígados com metástases hepáticas e com possível dano hepatocelular, associado à quimioterapia, seriam expostos à ressecção cirúrgicas com respectivo impacto nas complicações perioperatórias (85)

Outro marco foi em 2008, quando Nordlinger e col. (17) publicaram seus resultados com um protocolo de quimioterapia perioperatória para pacientes com metástases hepáticas ressecáveis sem fatores de risco. Mostraram acréscimo de 10% no índice de sobrevida livre de progressão, quando comparados com ressecção primária exclusiva. A crítica a esse trabalho foi a ausência de um grupo controle exposto somente à quimioterapia adjuvante.

A partir dessas publicações, recrudesceram argumentos favoráveis para fundamentar a quimioterapia pré-operatória em pacientes ressecáveis e sem fatores adversos. Entre esses benefícios, citam-se (82):

1. reduzir o volume das lesões, preservando maior porção de fígado não tumoral, diminuindo a magnitude da ressecção e o índice de margens comprometidas;
2. controlar as micrometástases a distância, não detectadas pelos métodos de imagem;
3. prevenir a disseminação transoperatória;
4. excluir pacientes que passam a apresentar doença metastática extra-hepática na vigência da terapia neoadjuvante;
5. melhorar a seleção dos pacientes em respondedores e não-respondedores que apresentariam uma doença mais agressiva e que não se beneficiariam com a ressecção posterior por apresentarem progressão da doença na vigência de tratamento, o que corresponde a cerca de 10% dos casos;
6. avaliar o índice de resposta (quimiosensibilidade) à agressividade da doença previamente à ressecção, de modo a optar pelo mesmo protocolo no pós-operatório, ou por um esquema alternativo de 2<sup>a</sup> ou 3<sup>a</sup> linha no pós-operatório em caso de falta de resposta ao regime do período pré-operatório;
7. planejar um esquema mais eficiente no pós-operatório pelo conhecimento do seu efeito antes da ressecção;
8. otimizar os regimes com doses plenas, mais bem toleradas na fase pré-ressecção por permitirem doses mais elevadas que têm maior impacto na doença microscópica e dificilmente seriam aplicadas no pós-operatório em tempo hábil;
9. melhorar a sobrevida livre de progressão da doença.

Não obstante, o critério de classificar os pacientes entre respondedores e não-respondedores, excluindo da ressecção cirúrgica aqueles casos em que há progressão da doença metastática na vigência de tratamento, precisa ser analisado com cautela.

Essa ressalva se fundamenta em um subgrupo de pacientes que apresenta progressão na vigência de tratamento neoadjuvante, mas que permanece com lesões ressecáveis e com índice de sobrevida acima de 50% em 5 anos. Assim, a hepatectomia, na vigência de progressão, deve ser evitada somente quando

houver mais de três nódulos metastáticos e diâmetro maior de 5 cm, ou sempre que CEA for maior que 200 ng/ml (86).

No contraponto, estão os argumentos que desaconselham a quimioterapia pré-operatória, como (69, 79, 82, 87):

1. risco de progressão da doença durante o tratamento, perdendo-se a oportunidade de ressecção e o aparecimento de outros sítios metastáticos durante esse período;
2. desaparecimento das lesões por resposta completa à quimioterapia, dificultando ressecção cirúrgica com caráter curativo;
3. dificuldades de hemostasia do parênquima e defeitos na regeneração hepática, aumentando o risco de complicações e óbito, pelo aparecimento de toxicidade hepática ligada à quimioterapia.

#### 1.7 Padrões da lesão hepatocelular

A hepatotoxicidade da quimioterapia neoadjuvante e da quimioterapia de conversão para tratamento das lesões ressecáveis e irressecáveis, respectivamente, e seu impacto nos resultados operatórios das hepatectomias têm sido motivo de preocupação e controvérsias, pois são associações observacionais e inferenciais, com fatores de confusão e amostragem (27, 69, 74, 82).

Padrões variáveis e não mutuamente excludentes de toxicidade hepática ligados à quimioterapia incluem a doença hepática gordurosa não-alcoólica e a lesão dos sinusoides hepáticos. Há estudos mostrando associação entre 5-fluorouracila e esteatose, irinotecano e esteato-hepatite e oxaliplatino e dilatação sinusoidal. Entretanto, os dados sugerem que a 5-fluorouracila induz à esteatose, mas não à progressão para esteato-hepatite, ao contrário do irinotecano que afeta a progressão, mas não a indução (66, 69, 82, 88).

A doença hepática gordurosa não-alcoólica compreende um espectro de doenças associadas ao acúmulo de gordura no fígado, dando-lhe um aspecto amarelado em casos avançados, o que ocorre em pacientes sem relato de consumo excessivo de álcool. Essa abrange desde a esteatose e a esteato-hepatite com e sem fibrose e que podem evoluir para cirrose e carcinoma hepatocelular. São classificadas de acordo com o Sistema de graduação proposto pela *Nonalcoholic*

*Steatohepatitis Clinical Research Network*, conhecida como Classificação de Kleiner-Brunt e demonstrada na Tabela 8 (69, 82, 89-91).

Na literatura de língua inglesa, a doença hepática gordurosa não alcoólica é conhecida pela sigla NAFLD (*nonalcoholic fatty liver disease*) e a esteato-hepatite pela sigla NASH (*nonalcoholic steatohepatitis*). Quando esta última estiver associada ao emprego de quimioterapia, recebe uma designação específica por CASH (*chemotherapy-associated steatohepatitis*) (92, 93).

Histologicamente, a esteatose é definida como a presença de gordura excedendo 5% dos hepatócitos. Classifica-se como leve, quando apresenta menos de 33% dos hepatócitos com infiltração gordurosa; moderada, quando houver de 33 a 66% de infiltração, e acentuada, quando mais de 66% das células hepáticas estiverem comprometidas (82, 94), conforme Tabela 8.

A distinção entre esteatose e esteato-hepatite é relevante e não puramente acadêmica, porque a esteato-hepatite pré-operatória é fator de risco preditivo para complicações pós-operatórias, especialmente a insuficiência hepática, impondo mudanças na abordagem terapêutica. O risco de mortalidade pós-operatória é 10 vezes maior no grupo portador de esteato-hepatite, e esse grupo também tem um risco 6 vezes maior de óbito por insuficiência hepática (66, 70, 95).

A esteato-hepatite é caracterizada quando atinge 5 pontos no escore da Classificação de Kleiner-Brunt, que leva em consideração a presença da esteatose associada à balonização hepatocelular, envolvendo a zona 3, o infiltrado inflamatório lobular, corpos de Mallory, fibrose e mesmo cirrose, conforme Tabela 8 (69, 82, 89-91).

Tabela 8 — Sistema de graduação proposto pela *Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network*

Variável	Escore*	Definição
Esteatose	0	< 5% dos hepatócitos
	1	5% a 33% dos hepatócitos
	2	> 33% a 66% dos hepatócitos
	3	> 66% dos hepatócitos
Inflamação lobular	0	Sem focos de inflamação
	1	< 2 focos/campo microscópio 200x
	2	2 a 4 focos/campo microscópio 200x
	3	> 4 focos/campo microscópio 200x
Balonização	0	Ausência de balonização
	1	Poucas células balonizadas
	2	Balonização proeminente ou muitas células balonizadas
Fibrose <sup>a</sup>	0	Ausência de fibrose
	1a	Fibrose perissinusoidal leve em zona 3
	2b	Fibrose perissinusoidal moderada em zona 3
	1c	Fibrose portal/periportal
	2	Perissinusoidal e portal/periportal
	3	Pontes de fibrose
	4	Cirrose

Fonte: (90, 91); <sup>a</sup> analisada em separado; \* índice de atividade (NAS) resulta da soma dos escores; NAS = *NAFLD Activity Score* (escore de atividade doença gordurosa hepática não-alcoólica); NAS  $\geq$  5 correlaciona com o diagnóstico de esteato-hepatite.

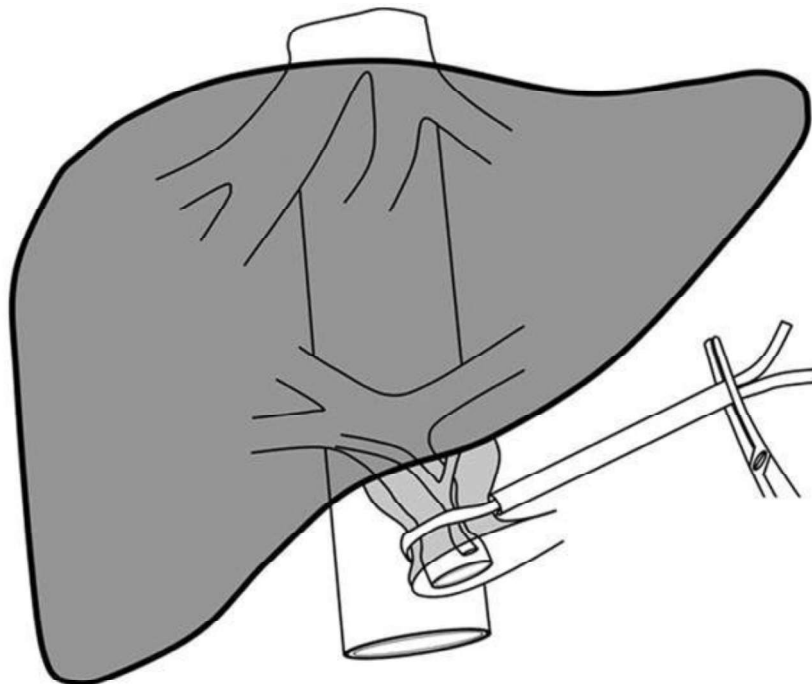
Os padrões epidêmicos da obesidade, da resistência insulínica e da Síndrome Metabólica têm determinado um aumento na prevalência da doença hepática gordurosa não-alcoólica e afetam de 10% a 31% da população geral e cerca de 58% a 75% daqueles com Índice de Massa Corporal maior ou igual a 30 kg/m<sup>2</sup>, sendo um fator de confusão nas análises estatísticas entre toxicidade hepática e quimioterapia (82).

Outro fator de confusão decorre da doença hepática gordurosa não-alcoólica ser um fator de risco independente para neoplasia colorretal, inferindo uma esteatose preexistente ao tratamento adjuvante da doença primária (96).

A consciência do efeito nocivo da esteatose nas ressecções hepáticas resulta das observações sobre sua associação com a disfunção primária de fígados transplantados. Supõe-se que para cada acréscimo de 1% de infiltração gordurosa haja um decréscimo de 1% na massa hepática funcional (88, 95, 97).

Fígados gordurosos mostram maior suscetibilidade às injúrias de reperfusão após exclusões vasculares como as que ocorrem na manobra de Pringle (Figura 5), empregadas no controle de sangramentos em ressecções hepáticas maiores (18, 69, 82).

Figura 5 — Manobra de Pringle: clampeamento do pedículo hepático oclui o influxo arterial e portal



Fonte:(98)

O fígado com esteatose é mais macio e friável, dificultando a hemostasia do parênquima, e motiva maior perda de sangue transoperatória, um risco relativo entre 1,24 a 3,84 de complicações pós-operatórias, uma estada maior na unidade

terapia intensiva, um risco relativo de mortalidade 2,79 ( $p=0,02$ ) (18, 60, 69, 82, 94, 95).

O parênquima congesto e fibroso compele ressecções mais limitadas que as previamente planejadas, em virtude do maior risco de insuficiência hepática pós-operatória (99, 100).

A regeneração hepática em fígados saudáveis está completa em 1 mês e retardada na presença de esteatose (95).

Hamady e col (101) analisaram uma amostra de 2.715 pacientes submetidos à hepatectomia por metástase de câncer colorretal. Observaram que a presença de esteatose hepática foi um fator preditivo independente de recidiva local.

A esteatose hepática é geralmente um processo difuso, mas pode se apresentar de forma focal e heterogênea. O órgão está menos denso e se mostra como uma área mais escura na tomografia computadorizada em virtude da diminuição do valor de atenuação, podendo ser confundida com uma massa tumoral (94, 102).

Aceita-se que a esteatose seja um processo não progressivo, ao contrário da esteato-hepatite, caracterizada pela presença de esteatose associada com atividade necro-inflamatória e balonização, que pode ter caráter progressivo, contraindicando ressecções hepáticas alargadas (17, 69, 82, 89, 103).

A prevalência de esteato-hepatite é de, aproximadamente, 3% na população geral, mas esse índice sobe para 18% nos obesos e 50% nos obesos mórbidos. A esteato-hepatite também está associada com a Síndrome Metabólica. O emprego de irinotecano deveria ser indicado com muita cautela em pacientes com índice de massa corporal acima de  $30 \text{ kg/m}^2$  ou Síndrome Metabólica quando houver planejamento de hepatectomia após quimioterapia, em virtude do risco de insuficiência hepática (95).

O outro padrão de hepatotoxicidade associado às drogas quimioterápicas é representado pelas lesões vasculares que variam desde a dilatação sinusoidal à Síndrome de Obstrução Sinusoidal Hepática (SOS) e hiperplasia nodular regenerativa (82, 104).

A hiperplasia nodular regenerativa é considerada o estágio final das lesões vasculares induzidas por quimioterapia. O surgimento da hipertensão portal secundária determinará esplenomegalia e plaquetopenia com consequências adversas no pós-operatório das ressecções, ou mesmo contraindicando-as. Essas lesões se manifestam clinicamente por hepatomegalia, ascite e icterícia. Macroscopicamente, o fígado apresenta uma cor azulada e aparência e consistência espongiiforme, ao que se chamou Síndrome do Fígado Azul, e está associado à maior necessidade de transfusão de sangue nas ressecções (69, 82, 103-106).

As características histológicas incluem congestão e dilatação dos sinusoides hepáticos, descontinuidade na membrana sinusoidal e depósitos de colágeno nos espaços perissinusoidais (68) e são classificadas conforme Tabela 9.

Tabela 9 — Classificação das lesões vasculares (Rubia-Brandt)

<b>Grau</b>	<b>Severidade</b>	<b>Descrição</b>
0	Nenhuma	Ausência de dilatação
1	Leve	Dilatação centrolobular limitada a 1/3 da superfície lobular
2	Moderada	Dilatação centrolobular estendendo a 2/3 da superfície lobular
3	Severa	Comprometimento completo da superfície lobular

Fonte: (99)

A presença de lesões vasculares está associada ao aumento da morbidade, mas não com a mortalidade após ressecções hepáticas. Dados indicam que maior sangramento transoperatório e necessidade de transfusão de sangue estão associados a eventos adversos no pós-operatório e são descritos como preditores da falência hepática pós-operatória. Pacientes transfundidos têm maior dificuldade de desmame da ventilação mecânica, sepse e maior risco de mortalidade hospitalar (95, 100, 107, 108).

As complicações pós-operatórias mostram um efeito adverso nos resultados oncológicos das hepatectomias por metástases de câncer colorretal, e a sobrevida é inversamente proporcional à gravidade das complicações (109-112).

Apesar da sua significância, a detecção da lesão hepatocelular na fase pré-operatória é difícil. As provas de função hepática não são elucidativas. Estes e os métodos de imagem não-invasivos não conseguem diferenciar esteato-hepatite

da esteatose e identificar a injúria sinusoidal. Os métodos de imagens só detectam esteatose acima de 25% de gordura. A tomografia computadorizada tem uma sensibilidade de 50% e deve ser suspeitada quando o índice de atenuação do fígado estiver inferior ao do baço, acompanhado de esplenomegalia. A biópsia hepática por agulha sofre o revés da heterogeneidade na distribuição das lesões no parênquima, da variabilidade interobservador e da pouca acurácia e sensibilidade para diagnóstico pré-operatório da esteato-hepatite e das lesões vasculares (70, 82, 93, 95, 113, 114).

### 1.8 Fisiopatologia do dano celular

A associação causal entre 5-fluorouracila e esteatose hepática secundária é intuitiva, e seu mecanismo pouco entendido. Segundo a teoria dos dois insultos hepáticos, proposta por Day e James, haveria, inicialmente, um excesso de ácidos graxos no hepatócito com esteatose (1º insulto) que seriam oxidados na mitocôndria com liberação de espécies reativas de oxigênio, as quais, cumulativamente, determinariam, nos hepatócitos com esteatose, uma susceptibilidade ao estresse oxidativo e o dano à própria estrutura celular, em decorrência da exposição à toxicidade dos quimioterápicos como a 5-fluorouracila e o irinotecano correspondendo ao segundo insulto no hepático. Como consequência desse dano causado pelos dois insultos hepáticos, um sistema de oxidação de ácidos graxos extramitocondrial é ativado em microsomas e peroxissomos com produção adicional de espécies reativas de oxigênio. Essa carga adicional de íons de oxigênio e peróxidos levaria a uma peroxidação da membrana celular e seu consequente colapso, comprometendo ainda mais a oxidação dos ácidos graxos. Com maior acúmulo de espécies reativas de oxigênio no hepatócito e com a liberação e ativação da cascata de citocinas pró-inflamatórias haveria expressão dos receptores de morte celular conhecidos por FasL ou CD95L, o que provocaria a apoptose da célula hepática (82). Essa soma de eventos pode resultar em ativação das células estreladas hepáticas e subsequente síntese de colágeno e fibrose, com geração adicional de espécies reativas de oxigênio. A intensificação do estresse oxidativo interferiria na circulação dos sinusoides e na inibição da regeneração hepática. Da mesma forma, supõe-se que o estresse oxidativo possa ser intensificado pela associação de 5-fluorouracila à produção de espécies reativas de oxigênio pelo sistema enzimático citocromo p-450 (CYP2E1) dos microsomas do hepatócito,

mediada pela hiperinsulinemia. Igualmente, no catabolismo da 5-fluorouracila, há liberação de fluoro-beta-alanina que compromete o metabolismo do hepatócito sobre outras drogas e lipídios, exacerbando o estresse oxidativo e fechando um círculo vicioso. A progressão da esteatose para esteato-hepatite não está completamente compreendida, mas sugere-se haver a mesma cascata de eventos adversos desde colapso da mitocôndria hepatocitária, em decorrência do excesso de ácidos graxos livres, até exacerbação do estresse oxidativo que se segue aos vários insultos celulares (69, 82, 89).

Nas situações em que ocorrem lesões vasculares, o insulto inicial resulta da exposição do hepatócito à droga oxaliplatino. Esta leva a uma depleção na concentração de glutathione que é um importante antioxidante, resultando em aumento nas espécies reativas de oxigênio, desencadeando o estresse oxidativo e danificando o hepatócito. A exposição determinaria despolimerização da actina nas células endoteliais sinusoidais e decréscimo na concentração de óxido nítrico, e ambos os eventos favoreceriam a liberação de metaloproteinases de matriz, enzimas capazes de degradar as proteínas da matriz extracelular. Essas enzimas determinariam o espessamento do revestimento das células endoteliais sinusoidais, causando o extravasamento de hemácias no espaço perissinusoidal de Disse, e consequente embolia de sinusoides, bloqueio do fluxo venoso, dilatação sinusoidal, congestão hepática e ativação das células estreladas de Ito. Por fim, sucedem-se reação fibrosa e obliteração da veia central que caracteriza a Síndrome de Obstrução Sinusoidal, ou Doença Venoso-oclusiva. Várias substâncias endógenas e vasoativas são coadjuvantes na sequência causal. A baixa concentração de óxido nítrico e os aumentos nas concentrações da endotelina-1, do fator de crescimento vascular endotelial e do ativador-1 de plasminogênio têm um importante papel na patogênese da injúria sinusoidal. O óxido nítrico tem efeito vasodilatador, a endotelina-1 determina a constrição sinusoidal e agrava a impedância do fluxo venoso, levando a uma circulação esplâncnica hiperdinâmica e hipertensão portal. O ativador-1 de plasminogênio é uma das causas de trombose de veia hepática (82, 99).

### 1.9 Referencial teórico

Vários autores têm estudado o efeito da quimioterapia pré-operatória sobre o parênquima hepático e a associação com os resultados perioperatórios das ressecções hepáticas. Seus artigos são cronologicamente sumariados na Tabela 10.

**Tabela 10 — Estudos sobre quimioterapia perioperatória e hepatotoxicidade**

<b>AUTOR, ANO</b>	<b>PATOLOGIA (%)</b>			<b>COMPLICAÇÕES</b>	
	<b>ESTEATOSE</b>	<b>ESTEATO- HEPATITE</b>	<b>SOS</b>	<b>MORBIDADE</b>	<b>MORTALIDADE</b>
<b>Regime à base de 5FU</b>					
Moertel, 1993	40	na	na	na	na
Kooby, 2003	58	na	na	↑	=
<b>Regime à base de irinotecano</b>					
Parikh, 2003	9	na	na	=	=
<b>Regime à base de irinotecano+oxaliplatino</b>					
Rubbia-Brandt, 2004	48	na	51	na	na
Fernandez, 2005	na	40	na	↑	↑
Karoui, 2006	45	na	49	↑	=
Vauthey, 2006	39,3	31,3	23,2	=	↑
Pawlik, 2007	50,9	5,1	16,3	=	=
Welsh, 2007	na	na	na	↑	=
Mehta, 2008	81	na	46	↑	=
Brouquet, 2009	21,9	10,3	34,2	↑	na
Scoggins, 2009	na	na	na	=	=
Hubert, 2010	54	2,6	49	↑	=
Wicherts, 2011	8	1	56	↑	=
Viganò, 2012	30	19	28	↑	↑
Cucchetti, 2012	38	na	na	=	=
Wolf, 2012	38	6	10	=	=
<b>Regime à base de oxaliplatino (FOLFOX)</b>					
Adam, 2005	na	na	52	↑	na
Nordlinger, 2005	na	na	na	↑	=
Welsh, 2005	na	na	na	=	=
Aloia, 2006	34	na	54	↑	=
Gomez, 2007	49	na	na	↑	=
Hewes, 2007	11	0	0	↑	=
Nordlinger,	na	na	na	↑	=

continua

2007

Kandutsch,	14	na	78	=	=
------------	----	----	----	---	---

2008

Nakano, 2008	48,4	na	51,6	↑	na
--------------	------	----	------	---	----

Soubrane, 2010	12	0	59	↑	=
----------------	----	---	----	---	---

Kishi, 2010	na	na	42	↑	=
-------------	----	----	----	---	---

---

SOS: Síndrome de Obstrução Sinusoidal; na: não avaliado.

Moertel e col. (115), em 1993, relataram 40% de toxicidade hepática em pacientes submetidos à quimioterapia adjuvante à base de 5-fluorouracila para câncer de cólon. Ressaltaram que a esteatose poderia persistir por vários anos e confundir os exames laboratoriais e de imagem no seguimento desses pacientes.

Behrns e col. (94), em 1998, foram os primeiros a estudarem a morbidade das ressecções hepáticas maiores em fígados com esteatose, motivados pelas observações prévias de que enxertos hepáticos, com esteatose acentuada, mostrariam piores resultados pela maior intolerância ao tempo de isquemia quente e disfunção primária. Esses autores analisaram 135 pacientes que foram submetidos a ressecções de 4 ou mais segmentos por doença benigna ou maligna e confrontaram graus de esteatose e as complicações perioperatórias. O trabalho demonstrou que pacientes com esteatose acentuada tinham maiores taxas de mortalidade associada à insuficiência hepática e 3 vezes mais chance de complicações como fístula biliar (RR=4,6), maior percentual de transfusão sanguínea (RR=1,3) e maior tempo operatório por dificuldades técnicas ( $p<0,05$ ).

Da mesma forma, Belghiti e col. (116), em publicação de 2000, analisaram 747 hepatectomias, encontrando 37 ressecções com esteatose moderada com um risco relativo 2,7 (CI 95% 1,4-5,4) para complicações infecciosas, fístula biliar, hemorragia e insuficiência hepática. Nesse artigo, o escore ASA, a extensão de ressecção e a presença de esteatose foram fatores de risco independentes para complicações pós-operatórias, entretanto não houve controle para variáveis de confusão como obesidade e diabetes melito.

Pocard e col. (117), em 2001, mostraram uma prevalência de 85% de esteatose microvacuolar e 60% de infiltração macrovacuolar das ressecções

hepáticas por metástases de câncer da mama após quimioterapia neoadjuvante, refletindo um maior risco de insuficiência hepática e retardo na regeneração.

Em estudo de caso-controle em 2003, Kooby e col. (85) mostraram forte associação entre a exposição prévia à quimioterapia e o grau de esteatose em fígados ressecados. Nesse estudo, a severidade da esteatose esteve associada a um risco relativo três vezes maior de complicações infecciosas e da ferida cirúrgica, fístulas biliares, coleções peri-hepáticas, íleo adinâmico e transfusão de sangue, e um risco relativo 2,24 de mortalidade por insuficiência hepática.

Contrariamente, e na mesma edição da publicação citada, o artigo de Parikh e col. (118) não evidenciou diferença na morbi-mortalidade numa amostra de 108 pacientes submetidos a ressecções hepáticas de mais de quatro segmentos. Nesse relato, os autores compararam 47 pacientes sem quimioterapia neoadjuvante contra os outros 56% com quimioterapia à base de 5-fluorouracila e leucovorina com e sem irinotecano. A prevalência de complicações infecciosas, hepato-biliares e insuficiência hepática foi semelhante nos 3 grupos ( $p=0,15$ ), e não houve relato de óbito intra-hospitalar.

Rubbia-Brandt e col. (99), em 2004, foram os primeiros a relataram a associação entre o dano sinusoidal com regimes à base de oxaliplatino, ao revisarem uma amostra de 153 pacientes submetidos à hepatectomia por metástase de câncer colorretal. Esse grupo de patologistas propôs uma classificação da dilatação sinusoidal posteriormente utilizada por outros autores. Comparou, também, um controle de 66 pacientes sem quimioterapia prévia e que não apresentaram dano hepatocitário, em contraste com 56% da amostra que recebeu quimioterapia neoadjuvante. Houve correlação no grupo submetido à quimioterapia com e sem a adição de oxaliplatino, sendo que 79% desenvolveram lesões hepáticas contra 23% que não receberam a droga, e a diferença foi significativa ( $p<0,001$ ). Quando o regime incluiu três drogas citotóxicas, a prevalência da toxicidade foi 88%. Os autores também observaram o caráter progressivo das lesões, identificando 9 casos com hiperplasia nodular regenerativa de uma amostra de 15 pacientes submetidos a reepatectomias. Nesse trabalho, não houve diferença na prevalência da esteatose entre os 2 grupos, e os índices de morbi-mortalidade não foram cotejados. Secundariamente, os autores constataram áreas de regeneração hepática no padrão

histológico de nódulos de regeneração em 15% dos casos expostos e que poderiam comprometer o fluxo vascular intra-hepático e contribuir nos sinais de hipertensão portal, colestase e retardo na regeneração do parênquima.

No encontro anual da Sociedade Americana de Oncologia Clínica, em 2005, dois relatos foram apresentados. Em um desses, Adam e col. (119) relataram uma prevalência de 52% contra 18% ( $p<0,01$ ) de alterações vasculares num grupo de 75 pacientes submetidos à neoadjuvância com regimes à base de 5-fluorouracila e leucovorina, com ou sem oxaliplatino, e comparados com 17 pacientes submetidos somente à ressecção hepática. Esse relato mostrou maior necessidade de transfusão de sangue no grupo exposto, mas nenhum impacto clínico relevante nos resultados.

Outra exposição foi apresentada por Nordlinger e col. (120) e mostraram dados preliminares do regime neoadjuvante à base de FOLFOX com maiores índices de complicações no grupo exposto com 172 pacientes.

Fernandes e col. (103), nesse mesmo ano, publicaram uma revisão de 37 pacientes submetidos à ressecção e/ou biópsia hepáticas. Desse grupo, 14 foram submetidos à neoadjuvância em esquemas de mono, dupla ou tripla terapia citotóxica, sendo os primeiros a chamarem atenção para a associação de escores maiores de esteato-hepatite com a insuficiência hepática pós-operatória, que implicaram mudança na conduta em cinco pacientes. Nesse relato, o tempo médio de exposição à quimioterapia foi de 6 (de 1 a 11 meses) meses, e um período de descontinuidade de 3,5 meses no grupo em monoterapia e 4,5 meses (de 1 a 9 meses) e 2 meses (de 1 a 30 meses) nos outros dois regimes, respectivamente. Os autores propuseram o protocolo de biópsia hepática pré-ressecção nos casos de tripla terapia citotóxica, restringindo as ressecções aos baixos escores de dano hepático e esteato-hepatite e mudança da conduta terapêutica no grupo de risco, como na obesidade.

Também em 2005, Welsh e col. (121) mostraram uma série de 607 pacientes submetidos a hepatectomias, dos quais 215 receberam neoadjuvância. Os autores não observaram diferença nos índices de morbidade geral, complicações infecciosas e mortalidade no primeiro mês e correlação com o período de descanso

entre os dois grupos. Entretanto, houve uma associação positiva entre o número de ciclos e os índices de morbidade ( $p=0,035$ ).

Esses resultados também foram observados por Aloia e col. (87), em 2006, ao analisarem uma amostra de 303 pacientes portadores de metástase hepática por câncer colorretal elegíveis para primeira hepatectomia. Os autores observaram risco 2,26 vezes de maior volume de transfusão de sangue no grupo de 144 pacientes expostos a oxaliplatino em infusão contínua, quando comparados com o grupo não tratado. O grupo exposto exibiu maior prevalência de lesões vasculares hepáticas, hemorragia pós-operatória, com necessidade de reoperações, e maior dificuldade de recuperação quando recebeu esquemas com mais de 12 ciclos ( $p=0,04$ ). Da mesma forma, no grupo que se submeteu à quimioterapia, havia um subgrupo de 42 pacientes (29%) que recebeu terapia de conversão até obter margem de ressecção. Também observaram que a esteatose e fibrose foram significativamente maiores naqueles que foram expostos a 5-fluorouracila associada à leucovorina sem oxaliplatino, mas o período de descanso não foi contemplado.

Karoui e col (122) confirmaram esses achados, analisando 45 pacientes (67% da amostra) que receberam regime de neoadjuvância com esquemas que incluíam as 3 drogas citotóxicas, dos quais 53% eram terapia de conversão. A prevalência de dilatação sinusoidal foi de 49% no grupo exposto e 25% no grupo não exposto ( $p=0,005$ ). Houve uma associação positiva entre o grau de severidade da esteatose e o número de ciclos. Essa publicação também mostrou que as complicações pós-operatórias no grupo exposto foram 2,7 vezes mais frequentes que no grupo controle ( $p=0,03$ ), mais significativas no subgrupo que havia recebido mais de 6 ciclos e atingiram cerca de 61,5% daqueles que receberam mais de 10 ciclos. Da mesma forma, a falência hepática transitória ocorreu em 11% no grupo exposto e em nenhum caso no grupo controle.

Em 2006, Vauthey e col. (123) revisaram, retrospectivamente, 406 pacientes portadores de metástases hepáticas por câncer colorretal submetidos à ressecção hepática, dos quais 204 receberam quimioterapia neoadjuvante e 44 receberam terapia de conversão com duas das três drogas citotóxicas. O tempo médio do tratamento foi de 16 semanas, e o intervalo médio entre a exposição e a ressecção foi de 6,4 semanas e houve diferença estatística entre os grupos. A

prevalência de lesões hepáticas atingiu 22,7%. Foi o primeiro trabalho a quantificar o risco de associação entre hepatotoxicidade específica e a morbi-mortalidade em 90 dias. Esse estudo mostrou associação positiva entre o emprego de oxaliplatino e dilatação sinusoidal, com razão de chances 8,3 (95% CI 2,9-23,6), e o emprego de irinotecano e a esteato-hepatite, com razão de chances 5,4 (95% CI 2,2-13,5), porém não identificou associação entre os grupos e a presença de esteatose e nem associação entre os diferentes graus de lesões hepáticas e o tempo de exposição às drogas, o tempo operatório, a necessidade de transfusão de sangue e as complicações cirúrgicas. A mortalidade geral do período analisado foi de 2,7%, sendo 6,5% com lesão hepática, contra 1,6% no grupo sem lesão hepática ( $p=0,01$ ) e esteve associada ao volume de transfusão de sangue, à presença de esteatose maior de 30% e à esteato-hepatite com escore Kleiner  $> 4$ . A mortalidade foi 10,5 vezes maior nos casos com lesão hepatocelular, principalmente secundária à insuficiência hepática pós-operatória. Os autores recomendaram cautela nos pacientes obesos expostos a irinotecano e candidatos a ressecções hepáticas alargadas, sugerindo o emprego de laparoscopia no grupo de risco para fígados amarelos e azuis. Esses autores também analisaram um subgrupo de 19 pacientes expostos à bevacizumabe e não encontraram diferença na morbi-mortalidade. Esses resultados, depois, foram confirmados por D'Angelica e col., em 2007 (124), e Reddy e col. (125), em 2008, quando foi respeitado o intervalo mínimo de oito semanas entre o término da exposição e a ressecção.

O impacto da neoadjuvância à base de oxaliplatino entre 3 e 11 meses na hepatotoxicidade foi documentado por Hubert e col. (126), em 2007, ao analisarem três pacientes que desenvolveram hiperplasia nodular regenerativa. Nessa publicação, como no artigo de Fernandes e col. (103), a identificação do dano celular contraindicou a ressecção em pacientes previamente elegíveis.

Também em 2007, Pawlik e col. (127) analisaram 212 pacientes, dos quais 72,2% receberam quimioterapia neoadjuvante. A prevalência de lesões hepáticas foi de 22,9%. O risco de esteatose hepática moderada com emprego de oxaliplatino, 5-fluorouracila e irinotecano foi de 3,1 ( $p=0,04$ ), 5 ( $p=0,03$ ), e 10,7 ( $p<0,001$ ) vezes maior, respectivamente, quando comparados com grupo controle ressecados sem quimioterapia neoadjuvante. A dilatação sinusoidal esteve associada ao uso de oxaliplatino ( 9,7% contra 0%  $p=0,017$ ). Esses autores não

evidenciaram diferença na incidência de esteatose moderada com o tempo de duração da quimioterapia, cujo ponto de corte foi de 12 semanas, intervalo entre esta e a cirurgia, e com o índice de resposta. Igualmente não observaram diferença estatística no índice de morbi-mortalidade intra e inter-grupos ( $p=0,79$ ).

Gomez e col (128) publicaram, nesse mesmo ano, um artigo analisando os efeitos da esteatose nos resultados das hepatectomias. No grupo em que 67 pacientes foram expostos ao esquema à base de oxaliplatino, a esteatose foi um fator independente de morbidade, com maior permanência hospitalar, admissão em U.T.I. e infecção pós-operatória ( $p=0,001$ ).

Welsh e col. (129) também, em 2007, analisaram 252 pacientes submetidos à ressecção hepática com exposição prévia à quimioterapia à base de 5-fluorouracila, leucovorina e oxaliplatino ou irinotecano. Esse grupo apresentou maior tempo operatório ( $p=0,014$ ), maior volume de sangramento ( $p=0,046$ ), maior índice de complicações de causas respiratórias ( $p=0,027$ ) e infecciosas ( $p=0,016$ ), quando comparado com um grupo controle de não-expostos.

Não observaram diferença na incidência de insuficiência hepática e mortalidade entre os grupos, e identificaram redução nas complicações cirúrgicas com progressivo aumento no hiato entre o término da quimioterapia e a cirurgia ( $p=0,009$ ).

Hewes e col (130) analisaram 80 pacientes submetidos à quimioterapia neoadjuvante com 21 pacientes sem tratamento antes da ressecção e não observaram diferença na morbidade e mortalidade entre os grupos, porém a avaliação subjetiva de maior dificuldade técnica de dissecção foi maior no grupo exposto ( $p=0,03$ ).

Nordlinger e col. (17), em 2008, analisaram 364 pacientes, sendo metade submetida a regime de 6 ciclos de FOLFOX. O objetivo do trabalho foi avaliar o efeito da quimioterapia perioperatória em pacientes portadores de metástases hepáticas ressecáveis, quando comparados com cirurgia exclusivamente. No grupo exposto, 182 pacientes foram submetidos até 6 ciclos no período pré-operatório, e um (13%) não pode ser submetido à ressecção em virtude de dano hepático macroscópico associado à quimioterapia. A mortalidade foi igual nos 2 grupos e

inferior a 1%, e as complicações reversíveis ocorreram em 25% do grupo exposto contra 16% do grupo não-exposto ( $p=0,04$ ). Os autores concluíram que o moderado aumento nas complicações não compromete os potenciais benefícios da neoadjuvância.

Kandutsch e col. (92) publicaram, em 2008, um estudo sobre os padrões de hepatotoxicidade associados à quimioterapia neoadjuvante. Analisaram 50 pacientes submetidos a dois regimes à base de 5-fluorouracila, leucovorina e oxaliplatino, e compararam-nos com um grupo de 13 pacientes ressecados e não-expostos. Nesse artigo, os autores constataram um efeito independente da terapia neoadjuvante nos graus de dilatação sinusoidal ( $p=0,005$ ), porém sem correlação com o escore de atividade da esteato-hepatite. Foi observado que a fibrose esteve associada à maior necessidade de transfusão de sangue ( $p=0,002$ ). Não houve mortalidade na população examinada nos primeiros dois meses. As complicações pós-operatórias foram descritas em seis casos (12%) expostos, mas em nenhum do grupo não-exposto ( $p=0,462$ ).

Outra publicação, em 2008, foi de Mehta e col. (131) que compararam 70 pacientes expostos a regime à base de oxaliplatino com um grupo de 60 pacientes que receberam esquema padrão, e um terceiro grupo com ressecção exclusivamente. O primeiro grupo apresentou maior prevalência de dano hepatocitário ( $p=0,007$ ) e necessitou de mais transfusão de sangue ( $p=0,01$ ), maior tempo de hospitalização ( $p=0,04$ ) e teve maior número de complicações ( $p=0,06$ ).

Nesse mesmo ano, Nakano e col. (105) publicaram trabalho retrospectivo, tentando responder se a injúria hepática induzida pela oxaliplatino afetaria o resultado de hepatectomia. Os autores também observaram 51,6% de lesão sinusoidal no grupo que recebeu oxiplatino contra 21,4% no grupo que não foi exposto ao fármaco ( $p=0,011$ ) e uma associação da exposição ao oxaliplatino e à injúria sinusoidal ( $p=0,003$ ). Também relataram piora na reserva hepática e maior tempo de hospitalização ( $p=0,006$ ) e morbidade ( $p=0,026$ ). Essa publicação foi a primeira a demonstrar que o sexo feminino, o número de ciclos igual ou maior a 6 e os níveis de alanina aminotransferase maiores que 36 UI/L foram fatores preditivos de lesão sinusoidal.

Brouquet e col. (114), em 2009, publicaram um estudo no qual 146 pacientes foram submetidos à ressecção hepática após três meses de quimioterapia pré-operatória. O objetivo era identificar fatores de risco independentes para hepatotoxicidade associada à quimioterapia. As lesões hepáticas foram identificadas em 51% dos casos, com um risco relativo de 1,4 ( $p=0,045$ ) de complicações pós-operatórias. Foi a primeira publicação a estabelecer que o índice de massa corporal  $> 27 \text{ kg/m}^2$ , hiperglicemia  $> 7 \text{ mmol/L}$ , lesões irressecáveis no momento do diagnóstico, período de repouso menor de 4 semanas e níveis anormais de gama-glutamiltanspeptidases no pré-operatório são fatores de risco independentes do dano hepatocitário, e a aspirina, em baixas doses, um fator protetor.

Scoggins e col (132) não evidenciaram impacto da quimioterapia neoadjuvante na morbidade e mortalidade após ressecção hepática quando compararam 112 pacientes expostos a regime com uma ou duas drogas citotóxicas com um grupo de 74 pacientes submetidos exclusivamente à cirurgia. Da mesma forma, não observaram diferença na histologia do parênquima hepático ( $p=0,18$ ).

Klinger e col. (133), em 2009, ao estudarem o efeito do bevacizumabe no parênquima hepático, publicaram um artigo mostrando a redução da dilatação sinusoidal grau III de 23;9% para 1,9 % ( $p<0,05$ ), ao contrário de outros que não identificaram essa diferença ( $p=0,3$ )(123). Nessa mesma linha de pesquisa, Delis e col (134), nesse mesmo ano, relataram o primeiro caso de colangite esclerosante atribuído ao emprego de bevacizumabe.

Outra publicação de Hubert e col (135), em 2010, mostrou os resultados de um grupo de 24 pacientes expostos à quimioterapia até um semestre antes da ressecção; um grupo de 72 expostos no semestre da ressecção e outro grupo de 18 pacientes não-expostos. Esses autores observaram que somente as lesões vasculares foram mais prevalentes ( $p=0,005$ ), sem nenhuma associação com o tipo de droga empregada, mas não tiveram impacto nos resultados. Saliaram, igualmente, a persistência do dano celular vários meses após a interrupção do regime.

Soubrane e col. (136) publicaram, em 2010, uma análise de 78 pacientes submetidos à quimioterapia neoadjuvante com esquema à base de oxaliplatino. Os autores identificaram 59% lesões sinusoidais severas, 12% de esteatose e nenhum

caso de esteato-hepatite. O grupo com lesões vasculares mais severas apresentou maior número de óbitos e maior morbidade, porém sem diferença estatística. Entretanto, houve maior disfunção hepática ( $p < 0,005$ ) e ascite ( $p < 0,05$ ) nesse grupo, quando comparado com aquele com lesões vasculares de baixo grau.

Kishi e col. (137) publicaram um artigo, em 2010, em que avaliaram o impacto da quimioterapia pré-operatória à base de oxaliplatino no índice de resposta, no risco de dano celular hepático e complicações cirúrgicas. Os autores concluíram que o risco de insuficiência hepática e lesão sinusoidal tem associação positiva com o tempo de exposição.

Em 2011, Wicherts e col. (106) analisaram a incidência de hiperplasia nodular regenerativa e seu impacto no pós-operatório de ressecções hepáticas por metástases de câncer colorretal em 146 pacientes expostos a 6 ou mais ciclos de quimioterapia neoadjuvante, com esquema de uma a três drogas citotóxicas.

Os autores observaram 56% de lesões vasculares, 8% de esteatose e 1% de esteato-hepatite. Em 15% dos casos analisados, havia hiperplasia nodular regenerativa no segmento de fígado não-tumoral, e esse grupo mostrou maior índice de complicações hepáticas ( $p = 0,04$ ).

Viganò e col. (113), em 2012, realizaram um estudo prospectivo com 100 pacientes submetidos à quimioterapia pré-operatória comparando os resultados da biópsia hepática percutânea guiada por ultrassom com os resultados da análise do parênquima hepático não tumoral da peça cirúrgica. Esses autores identificaram uma prevalência de 30% de esteatose moderada e severa, 19% esteato-hepatite severa, cujo índice subiu para 33% nos pacientes obesos, e 28% de dilatação sinusoidal moderada e severa. O número de ciclos e período de descanso não influenciaram os resultados. A mortalidade foi de 2%, e a morbidade, 33%. Nesse estudo a biópsia hepática pré-operatória não foi adequada para avaliação da dilatação sinusoidal e da esteato-hepatite.

Robinson e col. (138), em 2012, publicaram uma revisão sistemática e metanálise sobre a associação de hepatotoxicidade e quimioterapia em pacientes com metástase hepática do câncer colorretal. Não contemplaram os resultados pós-operatórios. Foram identificados 28 artigos com bom nível de evidência para análise.

Nos resultados, não foi encontrada associação entre a esteatose e o emprego da quimioterapia pré-operatória, ao contrário da esteato-hepatite, que mostrou um risco 3,4 vezes maior quando houve exposição a regimes à base de irinotecano. A injúria sinusoidal mostrou um risco 4,36 vezes maior nos expostos a regimes com oxaliplatino.

Também em 2012, Spelt e col. (139), Cucchetti e col.(70) e Wolf e col (140) publicaram suas séries individualmente e não mostraram associação entre o emprego de quimioterapia pré-operatória e as complicações cirúrgicas. Para os dois últimos, entretanto, as complicações estavam associadas à extensão da ressecção e transfusão de sangue, mas não ao emprego de quimioterapia pré-operatória.

Para determinar o efeito da quimioterapia pré-operatória sobre parênquima hepático e se há associações com as complicações pós-operatórias, estudou-se a presença de dano celular nas peças cirúrgicas provindas de hepatectomias por metástases de câncer colorretal e correlacionou-se com a ocorrência de complicações pós-operatórias.

#### 1.10 Justificativa

As metástases do câncer colorretal apresentam grande importância epidemiológica por estarem associadas a um tumor primário bastante prevalente, e sua forma de disseminação apresenta um padrão peculiar.

As ressecções hepáticas completas são a única opção terapêutica com potencial de cura dessas lesões no momento atual. Seu efetivo controle está associado a altos índices de sobrevida global e sobrevida livre de doença.

Os avanços da técnica cirúrgica, da anestesia e da terapia intensiva aplicados à cirurgia hepática têm permitido que as hepatectomias sejam indicadas com maior frequência, liberalidade e segurança.

Várias estratégias para aumentar a ressecabilidade das lesões surgiram nos últimos anos, independente do tamanho e ou do número das lesões, mas foi a quimioterapia perioperatória, com advento de novas drogas citotóxicas e terapia de alvo, que determinaram o maior impacto na conduta cirúrgica e seus resultados, fazendo com que novos paradigmas fossem estabelecidos na cirurgia hepática.

Esses bons resultados também têm determinado aumento na indicação de quimioterapia pré-operatória que, se por um lado, permite ressecções mais econômicas e maior possibilidade de margens livres, gera fígados com parênquimas distorcidos pelo dano celular, que dificultam a técnica cirúrgica e aumentam a morbidade.

Conhecer o padrão desse dano celular, suas implicações e formas de seu manejo no trans e pós-operatório justifica o presente estudo.

### 1.11 Objetivos

1. Verificar as alterações anátomo-patológicas, no parênquima hepático não tumoral, de peças cirúrgicas obtidas de ressecções hepáticas por metástases de câncer colorretal de pacientes submetidos ou não à quimioterapia pré-operatória.
2. Identificar a associação entre os regimes de quimioterapia aplicados e o padrão de hepatotoxicidade.
3. Analisar a associação do padrão histológico do parênquima hepático não tumoral com as dificuldades transoperatórias e com o desfecho pós-operatório.

### 1.12 Referências

1. Silva APR, Noronha CP, Silva JLO, Ferreira JMO, Oliveira JFP, Santos MO, et al. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação Geral de Ações Estratégicas. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2012: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2012 [acesso em 07/12/2012]; Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2012>.
2. Felipe CFP, Ferreira JMO, Lima RJC, Oliveira JFP, Rebelo MS, Reis RS, et al. Incidência de câncer no Brasil e no mundo. Rio de Janeiro: INCA; 2008 [acesso em 07/12/2012]; Disponível em: <Http://www1.inca.gov.br/vigilancia/doc>.

3. Silva GA, Gamarra CJ, Girianelli VR, Valente JG. Tendência da mortalidade por câncer nas capitais e interior do Brasil entre 1980 e 2006. *Rev Saude Publica*. 2011;45(6):1009-18.
4. Glimelius B, Oliveira J. Rectal cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2009;20 Suppl 4(5):54-6.
5. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2012;62(1):10-29.
6. Felipe CFP, Ferreira JMO, Lima RJC, Oliveira CR, Rebelo MS, Reis RS, et al. Evolução temporal da mortalidade por câncer no Brasil - 1979 a 2005. Rio de Janeiro: INCA; 2008 [acesso em 07/12/2012]; Disponível em: [Http://www1.inca.gov.br/vigilancia/docs](http://www1.inca.gov.br/vigilancia/docs).
7. Torres Neto JR, Teixeira FR, Prudente ACL, Silvino CJ, Arciere JS, Vieira Filho MC. Estudo demográfico do câncer de cólon e reto no estado de Sergipe. *Rev Bras Coloproct*. 2008;28(2):215-22.
8. Valadão M, Leal RA, Barbosa LC, Carneiro M, Muharre RJ. Perfil dos pacientes portadores de câncer colorretal operados em um hospital geral: necessitamos de um programa de rastreamento acessível e efetivo. *Rev Bras Coloproct*. 2010;30(2):160-6.
9. Saad-Hossne R, Prado RG, Neto AB, Lopes PS, Nascimento SM, Santos CRV, et al. Estudo retrospectivo de pacientes portadores de câncer colorretal atendidos na Faculdade de Medicina de Botucatu no período de 2000-2003. *Rev Bras Coloproct*. 2005;25(1):31-7.
10. Cruz EC, Kajikawa MM, Barão MA, Gil JZ, Forones NM. Aspectos clínicos e epidemiológicos dos pacientes com câncer colorretal no Hospital São Paulo. *GED*. 2000;19(3):133-6.

11. Gordon PH. Malignant neoplasms of the colon. In: Gordon PH, Nivatvongs S, editors. Principles and practice of surgery for the colon, rectum and anus. 3<sup>a</sup> ed. New York: Informa Healthcare; 2007. p. 489-643.
12. Dawood O, Mahadevan A, Goodman KA. Stereotactic body radiation therapy for liver metastases. *Eur J Cancer*. 2009;45(17):2947-59. Epub 2009/09/24.
13. Kemeny N. Presurgical chemotherapy in patients being considered for liver resection. *Oncologist*. 2007;12(7):825-39.
14. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, editors. Cancer staging manual. 7th ed. Chicago: Springer; 2010.
15. Kanas GP, Taylor A, Primrose JN, Langeberg WJ, Kelsh MA, Mowat FS, et al. Survival after liver resection in metastatic colorectal cancer: review and meta-analysis of prognostic factors. *Clinical Epidemiol*. 2012;4:283-301.
16. Perini MV, Coelho FF, Makdissi FF, Lupinacci RM, Machado MA, Herman P. Estratégias para aumentar a ressecabilidade em pacientes com metástases hepáticas de tumores colorretais. *ABCD arq bras cir dig*. 2011;24(4):324-7.
17. 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.
18. Morris-Stiff G, Tan YM, Vauthey JN. Hepatic complications following preoperative chemotherapy with oxaliplatin or irinotecan for hepatic colorectal metastases. *Eur J Surg Oncol*. 2008;34(6):609-14.

19. Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg.* 1999;230(3):309-18; discussion 18-21.
20. Mayo SC, Pawlik TM. Current management of colorectal hepatic metastasis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2009;3(2):131-44.
21. Gordon PH. Malignant neoplasms of the colon. In: Gordon PH, Nivatvongs S, editors. *Principles and practice of surgery for the colon, rectum and anus.* 3rd ed. New York: Informa Healthcare; 2007. p. 555-61.
22. Taylor R, Fong Y. Surgical treatment of hepatic metastases from colorectal cancer. In: Blumgart LH, editor. *Surgery of the liver, biliary tract, and pancreas.* 4 ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007. p. 1178--94.
23. Weiss L, Grundmann E, Torhorst J, Hartveit F, Moberg I, Eder M, et al. Haematogenous metastatic patterns in colonic carcinoma: an analysis of 1541 necropsies. *J Pathol.* 1986;150(3):195-203.
24. Taylor I. Liver metastases from colorectal cancer: lessons from past and present clinical studies. *Br J Surg.* 1996;83(4):456-60.
25. van der Wal GE, Gouw AS, Kamps JA, Moorlag HE, Bulthuis ML, Molema G, et al. Angiogenesis in synchronous and metachronous colorectal liver metastases: the liver as a permissive soil. *Ann Surg.* 2012;255(1):86-94.
26. Andreou A, Aloia TA, Brouquet A, Vauthey JN. Recent advances in the curative treatment of colorectal liver metastases. *Gastrointest Cancer Res.* 2011;4(4 Suppl 1):S2-8.

27. Quan D, Gallinger S, Nhan C, Auer RA, Biagi JJ, Fletcher GG, et al. The role of liver resection for colorectal cancer metastases in an era of multimodality treatment: a systematic review. *Surgery*. 2012;151(6):860-70.
28. Paes-Barbosa FC, Ferreira FG, Szutan LA. Planejamento pré-operatório em hepatectomias. *Rev Col Bras Cir*. 2010;37(5):370-5.
29. Brown RE, Bower MR, Martin RC. Hepatic resection for colorectal liver metastases. *Surg Clin North Am*. 2010;90(4):839-52.
30. Chiche L. Quelles métastases hépatiques sont résécables d'emblée. *Gastroenterol Clin Biol*. 2003;27(2):B11-2, B41-61.
31. Skandalakis JE, Skandalakis LJ, Skandalakis PN, Mirilas P. Hepatic surgical anatomy. *Surg Clin North Am*. 2004;84(2):413-35, viii.
32. Strasberg SM. Nomenclature of hepatic anatomy and resections: a review of the Brisbane 2000 system. *Journal Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2005;12(5):351-5.
33. Blumgart LH. Surgical and radiologic anatomy. In: Blumgart LH, Corvera CU, editors. *Video atlas: liver, biliary, and pancreatic surgery*. 1st ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011. p. 2-34.
34. Grundmann RT. Current state of surgical treatment of liver metastases from colorectal cancer. *World J Gastroint Surg*. 2011;3(12):183-96.
35. Vauthey JN, Abdalla EK, Doherty DA, Gertsch P, Fenstermacher MJ, Loyer EM, et al. Body surface area and body weight predict total liver volume in Western adults. *Liver Transpl*. 2002;8(3):233-40.

36. Hemming AW, Reed AI, Howard RJ, Fujita S, Hochwald SN, Caridi JG, et al. Preoperative portal vein embolization for extended hepatectomy. *Ann Surg.* 2003;237(5):686-91.
37. Tucker ON, Heaton N. The 'small for size' liver syndrome. *Curr Opin Crit Care.* 2005;11(2):150-5.
38. Debarba MA, Zanchet DJ, Fracaro D, Maciel A, Kalil AN, editors. Efficient liver surgery planning in 3D based on functional segment classification and volumetric information. 32nd Annual International Conference of the IEEE EMBS; 2010 08/31/2010-09/04/2010; Buenos Aires - Argentina.
39. Makuuchi M, Thai BL, Takayasu K, Takayama T, Kosuge T, Gunven P, et al. Preoperative portal embolization to increase safety of major hepatectomy for hilar bile duct carcinoma: a preliminary report. *Surgery.* 1990;107(5):521-7.
40. Kinoshita H, Sakai K, Hirohashi K, Igawa S, Yamasaki O, Kubo S. Preoperative portal vein embolization for hepatocellular carcinoma. *World J Surg.* 1986;10(5):803-8.
41. de Santibanes E, Clavien PA. Playing Play-Doh to prevent postoperative liver failure: the "ALPPS" approach. *Ann Surg.* 2012;255(3):415-7.
42. Schnitzbauer AA, Lang SA, Goessmann H, Nadalin S, Baumgart J, Farkas SA, et al. Right portal vein ligation combined with in situ splitting induces rapid left lateral liver lobe hypertrophy enabling 2-staged extended right hepatic resection in small-for-size settings. *Ann Surg.* 2012;255(3):405-14.
43. Chua TC, Liauw W, Chu F, Morris DL. Summary outcomes of two-stage resection for advanced colorectal liver metastases. *J Surg Oncol.* 2013;107(2):211-6.

44. Jaeck D, Oussoultzoglou E, Rosso E, Greget M, Weber JC, Bachellier P. A two-stage hepatectomy procedure combined with portal vein embolization to achieve curative resection for initially unresectable multiple and bilobar colorectal liver metastases. *Ann Surg.* 2004;240(6):1037-49.
45. Machado MA, Herman P, Machado MC. Intrahepatic Glissonian approach for pedicle control during anatomic mesohepatectomy. *Surgery.* 2007;141(4):533-7.
46. Machado MA, Herman P, Figueira ER, Bacchella T, Machado MC. Intrahepatic Glissonian access for segmental liver resection in cirrhotic patients. *Am J Surg.* 2006;192(3):388-92.
47. Machado MA, Herman P, Meirelles RF, Jr., Bacchella T, Machado MC. How I do it: bi-segmentectomy V-VIII as alternative to right hepatectomy: an intrahepatic approach. *J Surg Oncol.* 2005;90(1):43-5.
48. Machado MA, Herman P, Machado MC. A standardized technique for right segmental liver resections. *Arch Surg.* 2003;138(8):918-20.
49. Nguyen KT, Geller DA. Laparoscopic liver resection--current update. *Surg Clin North Am.* 2010;90(4):749-60.
50. Mentha G, Majno PE, Andres A, Rubbia-Brandt L, Morel P, Roth AD. Neoadjuvant chemotherapy and resection of advanced synchronous liver metastases before treatment of the colorectal primary. *Br J Surg.* 2006;93(7):872-8.
51. Andres A, Toso C, Adam R, Barroso E, Hubert C, Capussotti L, et al. A Survival Analysis of the Liver-First Reversed Management of Advanced Simultaneous Colorectal Liver Metastases: A LiverMetSurvey-Based Study. *Ann Surg.* 2012;256(5):772-9.

52. Kalil AN, Mastalir ET. Laparoscopic hepatectomy for benign liver tumors. *Hepatogastroenterology*. 2002;49(45):803-5.
53. Rao A, Rao G, Ahmed I. Laparoscopic vs. open liver resection for malignant liver disease. A systematic review. *Surgeon*. 2012;10(4):194-201.
54. Rao A, Rao G, Ahmed I. Laparoscopic or open liver resection? Let systematic review decide it. *Am J Surg*. 2012;204(2):222-31.
55. Mbah NA, Brown RE, Bower MR, Scoggins CR, McMasters KM, Martin RCG. Differences between bipolar compression and ultrasonic devices for parenchymal transection during laparoscopic liver resection. *HPB (Oxford)*. 2012;14(2):126-31.
56. Buell JF, Cherqui D, Geller DA, 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.
57. Vanounou T, Steel JL, Nguyen KT, Tsung A, Marsh JW, Geller DA, et al. Comparing the clinical and economic impact of laparoscopic versus open liver resection. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(4):998-1009.
58. Machado MAC, Makdissi FF, Surjan RCT, Abdalla RZ. Ressecção hepática robótica. Relato de experiência pioneira na América Latina. *Arq Gastroenterol*. 2009;46:78-80.
59. Lehmann K, Rickenbacher A, Weber A, Pestalozzi BC, Clavien PA. Chemotherapy before liver resection of colorectal metastases: friend or foe? *Ann Surg*. 2012;255(2):237-47.
60. de Meijer VE, Kalish BT, Puder M, Ijzermans JN. Systematic review and meta-analysis of steatosis as a risk factor in major hepatic resection. *Br J Surg*. 2010;97(9):1331-9.

61. Van Cutsem E, Oliveira J. Primary colon cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2009;20 Suppl 4:49-50.
62. Trudel JL, Pahlman LA. Adjuvant therapy for colorectal cancer. In: Wolff BG, Fleshmann JW, Beck DE, Pemberton JH, Wexner SD, editors. *The ASCRS textbook of colon and rectal surgery.* 1 ed. New York: Springer Science; 2007. p. 437-49.
63. Biagi JJ, Raphael MJ, Mackillop WJ, Kong W, King WD, Booth CM. Association between time to initiation of adjuvant chemotherapy and survival in colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2011;305(22):2335-42.
64. Manchon Walsh P, Borrás JM, Ferro T, Espinas JA. Colorectal Cancer OncoGuia. *Clin Transl Oncol.* 2010;12(3):188-210.
65. Wolpin BM, Mayer RJ. Reviews in basic and clinical gastroenterology - systemic treatment of colorectal cancer. *Gastroenterol.* 2008;134(5):1296-310.
66. Bilchik AJ, Poston G, Curley SA, Strasberg S, Saltz L, Adam R, et al. Neoadjuvant chemotherapy for metastatic colon cancer: a cautionary note. *J Clin Oncol.* 2005;23(36):9073-8.
67. Ismaili N. Treatment of colorectal liver metastases. *World J Surg Oncol.* 2011;9:154-66.
68. Pessaix P, Chenard MP, Bachellier P, Jaeck D. Consequences of chemotherapy on resection of colorectal liver metastases. *J Vis Surg.* 2010;147(4):e193-201.
69. Choti MA. Chemotherapy-associated hepatotoxicity: do we need to be concerned? *Ann Surg Oncol.* 2009;16(9):2391-4.

70. Cucchetti A, Ercolani G, Cescon M, Di Gioia P, Peri E, Brandi G, et al. Safety of hepatic resection for colorectal metastases in the era of neo-adjuvant chemotherapy. *Langenbecks Arch Surg.* 2012;397(3):397-405.
71. Hasegawa K, Takahashi M, Ohba M, Kaneko J, Aoki T, Sakamoto Y, et al. Perioperative chemotherapy and liver resection for hepatic metastases of colorectal cancer. *J Hepatobiliary Pancreati Sci.* 2012;19(5):503-8.
72. Kopetz S, Chang GJ, Overman MJ, Eng C, Sargent DJ, Larson DW, et al. Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2009;27(22):3677-83.
73. Sugihara K, Uetake H. Therapeutic strategies for hepatic metastasis of colorectal cancer: overview. *J Hepatobiliary Pancreati Sci.* 2012;19(5):523-7.
74. Nordlinger B, Cutsem EV, Gruenberger T, Glimelius G, Poston G, Rougier P, et al. Combination of surgery and chemotherapy and the role of target agents in the treatment of patients with colorectal liver metastases: recommendations from an expert panel. *Ann Oncol.* 2009;20(6):985-92.
75. Rees M, Tekkis PP, Welsh FK, O'Rourke T, John TG. Evaluation of long-term survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: a multifactorial model of 929 patients. *Ann Surg.* 2008;247(1):125-35.
76. 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):309-21.
77. Charnsangavej C, Clary B, Fong Y, Grothey A, Pawlik TM, Choti MA. Selection of patients for resection of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol.* 2006;13(10):1261-8.

78. Cutsem E, Oliveira J. Advanced colorectal cancer: ESMO Clinical recommendation for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2009;20(5):iv61-3.
79. Benoist S, Nordlinger B. The role of preoperative chemotherapy in patients with resectable colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol.* 2009;16(9):2385-90.
80. Leonard GD, Brenner B, Kemeny NE. Neoadjuvant chemotherapy before liver resection for patients with unresectable liver metastases from colorectal carcinoma. *J Clin Oncol.* 2005;23(9):2038-48.
81. Saif MW. Secondary hepatic resection as a therapeutic goal in advanced colorectal cancer. *World J Gastroenterol.* 2009;15(31):3855-64.
82. Chun YS, Laurent A, Maru D, Vauthey JN. Management of chemotherapy-associated hepatotoxicity in colorectal liver metastases. *Lancet Oncol.* 2009;10(3):278-86.
83. Vigano L, Russolillo N, Ferrero A, Langella S, Sperti E, Capussotti L. Evolution of long-term outcome of liver resection for colorectal metastases: analysis of actual 5-year survival rates over two decades. *Ann Surg Oncol.* 2012;19(6):2035-44.
84. Bismuth H, Adam R, Levi F, Farabos C, Waechter F, Castaing D, et al. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg.* 1996;224(4):509-20; discussion 20-2.
85. Kooby DA, Fong Y, Suriawinata A, Gonen M, Allen PF, Klimstra DS, et al. Impact of steatosis on perioperative outcome following hepatic resection. *J Gastrointest Surg.* 2003;7(8):1034-44.
86. Vigano L, Capussotti L, Barroso E, Nuzzo G, Laurent C, Ijzermans JN, et al. Progression while Receiving Preoperative Chemotherapy Should Not Be an Absolute

Contraindication to Liver Resection for Colorectal Metastases. *Ann Surg Oncol*. 2012.

87. Aloia T, Sebah M, Plasse M, Karam V, Lévi F, Giacchetti S, et al. Liver histology and surgical outcomes after chemotherapy with fluorouracil plus oxaliplatin in colorectal cancer liver metastase. *J Clin Oncol*. 2006;24(31):4983-90.
88. Zorzi D, Laurent A, Pawlik TM, Lauwers GY, Vauthey JN, Abdalla EK. Chemotherapy-associated hepatotoxicity and surgery for colorectal liver metastases. *Br J Surg*. 2007;94(3):274-86.
89. Zamin I, Jr. Esteatose. In: Mattos AA, Dantas-Correa EB, editors. *Tratado de hepatologia*. 1st ed. Rio de Janeiro: Editora Rubio; 2010. p. 621-25.
90. Cotrim HP, Oliveira CPMS. Doença hepática gordurosa não alcoólica - fatores de risco secundários. In: Mattos AA, Dantas-Correa EB, editors. *Tratado de hepatologia*. 1ª ed. Rio de Janeiro: Editora Rubio; 2010. p. 639-44.
91. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005;41(6):1313-21.
92. Kandutsch S, Klinger M, Hacker S, Wrba F, Gruenberger T. Patterns of hepatotoxicity after chemotherapy for colorectal cancer liver metastase. *Eur J Sur Oncol*. 2008;34(11):1231-6.
93. Fong Y, Bentrem DJ. CASH (Chemotherapy-Associated Steatohepatitis) Costs. *Ann Surg*. 2005;243(1):8-9.
94. Behrns KE, Tsiotos GG, DeSouza NF, Krishna MK, Ludwig J, Nagorney DM. Hepatic steatosis as pontential risk factor for major hepatic resection. *J Gastrointest Surg*. 1998;2(3):292-7.

95. Pilgrim CH, Thomson BN, Banting S, Phillips WA, Michael M. The developing clinical problem of chemotherapy-induced hepatic injury. *ANZ J Surg.* 2012;82(1-2):23-9.
96. Stadlmayr A, Aigner E, Steger B, Scharinger L, Lederer D, Mayr A, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: an independent risk factor for colorectal neoplasia. *J Intern Med.* 2011;270(1):41-9.
97. D'Alessandro AM, Kalayoglu M, Sollinger HW, Hoffmann RM, Reed A, Knechtle SJ, et al. The predictive value of donor liver biopsies on the development of primary nonfunction after orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc.* 1991;23(1 Pt 2):1536-7.
98. Belghiti J, Scatton O, Varma D. Vascular isolation techniques in liver resection. In: Blumgart LH, Belghiti J, Jarnagin WR, DeMatteo RP, Chapman WC, Büchler MM, et al., editors. *Surgery of the liver, biliary tract, and pancreas.* 4th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007. p. 1417-26.
99. Rubbia-Brandt L, Audard V, Sartoretti P, Roth AD, Brezault C, Charpentier ML, et al. Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxiplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2004;15(3):460-6.
100. van den Broek MA, Olde Damink SW, Dejong CH, Lang H, Malago M, Jalan R, et al. Liver failure after partial hepatic resection: definition, pathophysiology, risk factors and treatment. *Liver Int.* 2008;28(6):767-80.
101. Hamady ZZ, Rees M, Welsh FK, Toogood GJ, Prasad KR, John TK, et al. Fatty liver disease as a predictor of local recurrence following resection of colorectal liver metastases. *Br J Surg.* 2013.

102. Merkle EM, Fleiter TR, Boll DT, Brambs H-J. Liver:normal anatomy, imaging techniques, and diffuse diseases. In: Haaga JR, Lanzieri CF, Gilkeson RC, editors. CT and MR Imaging of the Whole Body. 4th ed. Philadelphia: Mosby; 2003. p. 1329.
103. Fernandez FG, Ritter J, Goodwin JW, Linehan DC, Hawkins WG, Strasberg SM. Effect of steatohepatitis associated with irinotecan or oxaliplatin pretreatment on resectability of hepatic colorectal metastases. *J Am Coll Surg.* 2005;200(6):845-53.
104. DeLeve LD, Shulman HM, McDonald GB. Toxic injury to hepatic sinusoids: sinusoidal obstruction syndrome (veno-occlusive disease). *Semin Liver Dis.* 2002;22(1):27-42.
105. Nakano H, Oussoultzoglou E, Rosso E, Casnedi S, Chenard-Neu M-P, Dufour P, et al. Sinusoidal injury increases morbidity after major hepatectomy in patients with colorectal liver metastases receiving preoperative chemotherapy. *Ann Surg.* 2008;247(1):118-24.
106. Wicherts DA, de Haas RJ, Sebahg M, Ciaccio O, Levi F, Paule B, et al. Regenerative nodular hyperplasia of the liver related to chemotherapy: impact on outcome of liver surgery for colorectal metastases. *Ann Surg Oncol.* 2011;18(3):659-69.
107. Paugam-Burtz C, Wendon J, Belghiti J, Mantz J. Case scenario: postoperative liver failure after liver resection in a cirrhotic patient. *Anesthesiology.* 2012;116(3):705-11.
108. Wu WC, Smith TS, Henderson WG, Eaton CB, Poses RM, Uttley G, et al. Operative blood loss, blood transfusion, and 30-day mortality in older patients after major noncardiac surgery. *Ann Surg.* 2010;252(1):11-7.
109. Al-Refaie WB, Parsons HM, Markin A, Abrams J, Habermann EB. Blood transfusion and cancer surgery outcomes: a continued reason for concern. *Surgery.* 2012;152(3):344-54.

110. Ribeiro HS, Stevanato-Filho PR, Costa WL, Jr., Diniz AL, Herman P, Coimbra FJ. Prognostic factors for survival in patients with colorectal liver metastases: experience of a single brazilian cancer center. *Arq Gastroenterol.* 2012;49(4):266-72.
111. Mavros MN, de Jong M, Dogeas E, Hyder O, Pawlik TM. Impact of complications on long-term survival after resection of colorectal liver metastases. *Br J Surg.* 2013.
112. Tanaka K, Kumamoto T, Nojiri K, Matsuyama R, Takeda K, Endo I. Impact of Postoperative Morbidity on Long-Term Survival After Resection for Colorectal Liver Metastases. *Ann Surg Oncol.* 2010.
113. Vigano L, Ravarino N, Ferrero A, Motta M, Torchio B, Capussotti L. Prospective Evaluation of Accuracy of Liver Biopsy Findings in the Identification of Chemotherapy-Associated Liver Injuries. *Arch Surg.* 2012:1-7.
114. Brouquet A, Benoist S, Julie C, Penna C, Beauchet A, Rougier P, et al. Risk factors for chemotherapy-associated liver injuries: A multivariate analysis of a group of 146 patients with colorectal metastases. *Surgery.* 2009;145(4):362-71.
115. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, Haller DG, Laurie JA. Hepatic toxicity associated with fluorouracil plus levamisole adjunct therapy. *J Clin Oncol.* 1993;11(12):2386-90.
116. Belghiti J, Hiramatsu K, Benoist S, Massault PP, Sauvanet A, Farges O. Seven hundred forty-seven hepatectomies in the 1990s: an update to evaluate the actual risk of liver resection. *J Am Coll Surg.* 2000;191(1):38-46.
117. Pocard M, Vicent-Salomon A, Girodet J, Salmon R-J. Effects of preoperative chemotherapy on liver function tests after hepatectomy. *Hepatoastroenterology.* 2001;48(41):1406-8.

118. Parikh AA, Gentner B, Wu T-T, Curley SA, Ellis LM, Vauthey J-N. Perioperative complications in patients undergoing major liver resection with or without neoadjuvant chemotherapy. *J Gastrointest Surg.* 2003;7(8):1082-8.
119. Adam R, Sebagh M, Plasse M, Karam V, Giachetti S, Azoulay D, et al. Impact of preoperative systemic chemotherapy on liver histology and outcome of hepatic resection for colorectal cancer liver metastases (CRLM). *J Clin Oncol.* 2005;23(16 - suppl):3529.
120. Nordlinger B, Sorbye H, Debois M, Praet M, Glimelius B, Poston GJ, et al. Feasibility and risks of pre-operative chemotherapy (CT) with Folfox 4 and surgery for resectable colorectal cancer liver metastases (LM). Interim results of the EORTC Intergroup randomized phase III study 40983. *J Clin Oncol.* 2005;23(16 - suppl):3528.
121. Welsh FKS, Rees M, Shaw I, Bygrave S, G jT. The impact of neoadjuvant chemotherapy on morbidity and mortality following liver resection for colorectal metastases. *Colorectal Dis.* 2005;7(suppl 1):1-42.
122. Karoui M, Penna C, Amin-Hashem M, Mitry E, Benoist S, Franc B, et al. Influence of preoperative chemotherapy on the risk of major hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann Surg.* 2006;243(1):1-7.
123. Vauthey J-N, Pawlik TM, Ribero D, Wu T-T, Zorzi D, Hoff PH, et al. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol.* 2006;24(13):2065-72.
124. D'Angelica M, Kornprat P, Gonen M, Chung KY, Jarnagin WR, DeMatteo RP, et al. Lack of evidence for increased operative morbidity after hepatectomy with perioperative use of bevacizumab: a matched case-control study. *Ann Surg Oncol.* 2007;14(2):759-65.

125. Reddy SK, Morse MA, Hurwitz HI, Bendell JC, Gan TJ, Hill SE, et al. Addition of bevacizumab to irinotecan- and oxaliplatin-based preoperative chemotherapy regimens does not increase morbidity after resection of colorectal liver metastases. *J Am Coll Surg*. 2008;206(1):96-106.
126. Hubert C, Sempoux C, Horsmans Y, Rahier J, Humblet Y, Machiels J-P, et al. Nodular regenerative hyperplasia: a deleterious consequence of chemotherapy for colorectal liver metastases? *Liver Int*. 2007;27(7):938-43.
127. Pawlik TM, Olin K, Gleisner AL, Torbenson M, Schulick R, Choti MA. Preoperative chemotherapy for colorectal liver metastases: impact on hepatic histology and postoperative outcome. *J Gastrointest Surg*. 2007;11(7):860-8.
128. Gomez D, Malik HZ, Bonney GK, Wong V, Toogood GJ, Lodge JP, et al. Steatosis predicts postoperative morbidity following hepatic resection for colorectal metastasis. *Br J Surg*. 2007;94(11):1395-402.
129. Welsh FKS, Tilney HS, Tekkis PP, John TG, Rees M. Safe liver resection following chemotherapy for colorectal metastases is a matter of timing. *Br J Cancer*. 2007;96(7):1037-42.
130. Hewes JC, Dighe S, Morris RW, Hutchins RR, Bhattacharya S, Davidson BR. Preoperative chemotherapy and the outcome of liver resection for colorectal metastases. *World J Surg*. 2007;31(2):353-64.
131. Mehta NN, Ravikumar R, Coldham CA, Buckels JA, Hubscher SG, Bramhall SR, et al. Effect of preoperative chemotherapy on liver resection for colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol*. 2008;34(7):782-6.
132. Scoggins CR, Campbell ML, Landry CS, Slomiany BA, Woodall CE, McMasters KM, et al. Preoperative chemotherapy does not increase morbidity or mortality of hepatic resection for colorectal cancer metastases. *Ann Surg Oncol*. 2009;16(1):35-41.

133. Klinger M, Eipeldauer S, Hacker S, Herberger B, Tamandl D, Dorfmeister M, et al. Bevacizumab protects against sinusoidal obstruction syndrome and does not increase response rate in neoadjuvant XELOX/FOLFOX therapy of colorectal cancer liver metastases. *Eur J Surg Oncol.* 2009;35(5):515-20.
134. Delis S, Triantopoulou C, Bakoyiannis A, Tassopoulos N, Athanasiou K, Dervenis C. Sclerosing cholangitis in the era of target chemotherapy: a possible anti-VEGF effect. *Dig Liver Dis.* 2009;41(1):72-7.
135. Hubert C, Fervaille C, Sempoux C, Horsmans Y, Humblet Y, Machiels JP, et al. Prevalence and clinical relevance of pathological hepatic changes occurring after neoadjuvant chemotherapy for colorectal liver metastases. *Surgery.* 2010;147(2):185-94.
136. Soubrane O, Brouquet A, Zalinski S, Terris B, Brezault C, Mallet V, et al. Predicting high grade lesions of sinusoidal obstruction syndrome related to oxaliplatin-based chemotherapy for colorectal liver metastases: correlation with post-hepatectomy outcome. *Ann Surg.* 2010;251(3):454-60.
137. Kishi Y, Zorzi D, Contreras CM, Maru DM, Kopetz S, Ribero D, et al. Extended preoperative chemotherapy does not improve pathologic response and increases postoperative liver insufficiency after hepatic resection for colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol.* 2010;17(11):2870-6.
138. Robinson SM, Wilson CH, Burt AD, Manas DM, White SA. Chemotherapy-Associated Liver Injury in Patients with Colorectal Liver Metastases: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg Oncol.* 2012;19(13):4287-99.
139. Spelt L, Hermansson L, Tingstedt B, Andersson R. Influence of preoperative chemotherapy on the intraoperative and postoperative course of liver resection for colorectal cancer metastases. *World J Surg.* 2012;36(1):157-63.

140. Wolf PS, Park JO, Bao F, Allen PJ, Dematteo RP, Fong Y, et al. Preoperative Chemotherapy and the Risk of Hepatotoxicity and Morbidity after Liver Resection for Metastatic Colorectal Cancer: A Single Institution Experience. *J Am Coll Surg*. 2012.

## **2 DESENVOLVIMENTO**

### 2.1 Artigo em português

Artigo I — Análise do impacto da quimioterapia pré-operatória na morbidade das hepatectomias por câncer colorretal metastático

## ARTIGO – I

Análise do impacto da quimioterapia pré-operatória na morbidade das hepatectomias por câncer colorretal metastático

Autores:

Antonio Nocchi Kalil

Gabriela Perdomo Coral

Félix Antônio Insaurriaga dos Santos

Trabalho realizado Serviço de Cirurgia Oncológica Hepato-Biliar do Hospital Santa Rita, do Complexo Hospitalar da Irmandade Santa Casa de Porto Alegre (Rio Grande do Sul-Brasil) e no Programa de Pós-graduação em Hepatologia (UFCSPA).

## RESUMO

**Objetivo:** Analisar os efeitos da quimioterapia pré-operatória nos resultados das hepatectomias por metástase de câncer colorretal. **Métodos:** O delineamento do estudo foi uma coorte histórica. Identificaram-se 166 pacientes submetidos a 185 hepatectomias por metástase de câncer colorretal, agrupados em “expostos” e “não-expostos” à quimioterapia pré-operatória. O período de análise foi de 2004 a 2011. Os dados foram extraídos da revisão dos prontuários e do laudo do patologista referente à parte não-tumoral da peça cirúrgica. Os dados foram analisados por programa estatístico Stata 11.2. O teste exato de Fischer foi aplicado para dados dicotômicos, o teste t de Student, para os dados contínuos de distribuição gaussiana e o teste de Mann-Whitney, para os dados contínuos de distribuição anormal. A regressão de Poisson foi utilizada para análise multivariada, e valores  $p < 0,05$  foram considerados significativos. **Resultados:** Das hepatectomias, 136 casos (73,5%) receberam quimioterapia pré-operatória, e o regime mais utilizado (62,5%) foi 5-fluorouracila + leucovorina. A lesão hepatocelular foi 40% mais frequente no grupo exposto, e a média do volume de sangramento transoperatório dobrou nos casos com esteatose. As complicações ocorreram em 31,9% das hepatectomias. A idade acima de 60 anos, sangramento transoperatório maior de 300 ml e necessidade de transfusão foram os fatores de risco para as complicações. **Conclusões:** Pacientes expostos à quimioterapia tiveram um risco 2,2 maior de desenvolver esteatose hepática, que esteve associado a maior sangramento transoperatório. O sangramento transoperatório e a necessidade de transfusão foram fatores de risco para complicações pós-operatórias.

Descritores: Hepatectomia; Quimioterapia; Lesão hepática induzida por drogas; Neoplasias colorretais.

## INTRODUÇÃO

Estima-se que 30% das ressecções curativas do cólon e do reto já apresentem metástases hepáticas ocultas no momento da ressecção. Metade será metacrônica, e 48% se manifestarão já no primeiro ano. Somente 15-20% dessas metástases hepáticas são ressecáveis no momento do diagnóstico (1-4).

A sobrevida global em 5 anos dos pacientes, cujas lesões são ressecadas com margens livres (R0), está entre 16-74% (mediana 38%) e, em 10 anos, entre 9-69% (mediana 26%). A média global é de 3,6 anos. Em contrapartida, pacientes não ressecados, mesmo tratados com quimioterapia exclusiva, têm uma sobrevida entre 12 a 24 meses e raramente sobrevivem mais de 5 anos (5-7).

As ressecções hepáticas completas (R0) representam a única alternativa potencialmente curável para os pacientes portadores de metástases exclusivamente hepáticas do câncer colorretal (8).

Uma abordagem regional agressiva sobre essas metástases se justifica porque a sua presença somente no fígado não denota uma doença sistêmica. Essas lesões exibem um padrão singular de disseminação. Essa peculiaridade se deve ao fato de as células metastáticas do câncer colorretal se disseminarem do tumor primário por via hematogênica através da circulação portal. O primeiro sítio de implantação, na maioria vezes, é o fígado, para só depois o pulmão e, deste, para finalmente os outros órgãos. Essa sequência caracteriza um modelo hipotético de semeaduras em cascata por etapas distintas. De acordo com essa “Hipótese de Cascata”, na ausência de metástase hepática, as metástases hematogênicas não seriam esperadas no pulmão e em outros órgãos. O controle efetivo da doença hepática preveniria outros implantes a distância, impediria a disseminação hematogênica e fundamentaria os melhores índices de sobrevida nas ressecções curativas (9).

A preferência pela implantação hepática foi estudada por van der Wal e col. que mostraram que o parênquima hepático adjacente às metástases apresenta maior expressão dos fatores angiogênicos, criando um ambiente propício que passou a ser conhecido pela “Teoria do Solo e Semente” (10).

Várias estratégias de aplicabilidade prática visam a otimizar a ressecabilidade hepática como a volumetria hepática baseada em modelos matemáticos e tomografia computadorizada (11, 12), a embolia seletiva de ramo da veia porta pré-ressecção (13), o acesso glissoniano (14), a técnica videolaparoscópica (15, 16), a hepatectomia em 2 tempos (17), a reepatectomia (18), o manejo reverso fígado primeiro (19), o emprego de grampeadores (20), a ressecção hepática robótica (21), a abordagem “ALPPS” (divisão hepática associada a ligadura de veia porta) (22, 23) e avanços nos cuidados perioperatórios (24).

Entretanto, o mais significativo avanço no controle efetivo das metástases do câncer colorretal foi a introdução de drogas citotóxicas e de terapia de alvo. A combinação dessas drogas empregadas no pré-operatório das ressecções hepáticas tem permitido índices de resposta de 60% e com taxas de ressecabilidade e de sobrevida até então não atingidas (25).

Os quimioterápicos empregados são 5-fluorouracila, irinotecano e oxaliplatino. Essas drogas citotóxicas, usadas em combinação e com efeitos tóxicos sinérgicos e não excludentes sobre o fígado, podem determinar fenótipos de lesão hepatocelular (26-28).

O impacto da hepatotoxicidade secundária à quimioterapia pré-operatória, para tratamento das metástases hepáticas do câncer colorretal ressecáveis e irressecáveis nos resultados operatórios, tem sido motivo de preocupação e controvérsias. As associações são baseadas em estudos observacionais e inferenciais, com fatores de confusão e amostragem difíceis de serem controladas (7, 29).

O objetivo dos autores foi estudar a associação entre as intercorrências transoperatórias e morbidade pós-operatória com a lesão hepatocelular secundária à quimioterapia pré-operatória por metástases de câncer colorretal.

## **MÉTODO**

O delineamento do estudo foi observacional de coorte retrospectiva. Analisou-se o grupo de pacientes consecutivos submetidos à hepatectomia por

metástase de câncer colorretal, com e sem quimioterapia pré-operatória no período de março de 2004 a março 2011, no Serviço de Cirurgia Oncológica Hepato-Biliar do Hospital Santa Rita, do Complexo Hospitalar da Irmandade Santa Casa de Porto Alegre (Rio Grande do Sul - Brasil).

A estratégia de amostragem consistiu na pesquisa digital através dos seguintes termos de busca: “hepatectomia”, “ressecção hepática”, “lobectomia hepática”, “nodulectomia hepática”, “segmentectomia hepática”, “bissegmentectomia hepática” e “trisegmentectomia hepática”, utilizando-se os recursos do Departamento de Tecnologia da Informação da instituição hospitalar.

Uma vez composta a nominata, os respectivos prontuários foram revisados de acordo com os critérios de inclusão e exclusão para compor a amostra do estudo.

Os critérios de inclusão foram: a) pacientes submetidos à hepatectomia por metástase de câncer colorretal; b) exposição ou não à quimioterapia nos 12 meses precedentes; c) dados do prontuário suficientes para os objetivos do estudo.

Foram excluídos os pacientes: a) com metástase hepática de origem não-colônica; b) submetidos à quimioterapia com esquemas alternativos; c) os pacientes portadores de metástase de origem colônica ou retal não-ressecáveis; d) com dados incompletos.

Os dados dos prontuários selecionados foram extraídos por um único investigador, registrados numa planilha impressa e, posteriormente, arquivados numa planilha eletrônica do Excel (Microsoft Office Home and Student 2010, Microsoft Corporation, Redmond, WA 98052 USA). Cada hepatectomia foi registrada como um novo caso, de modo que um paciente poderia ter mais de uma entrada na planilha. Após concluída a construção do banco de dados, estes foram organizados, classificados, filtrados e checados e, em caso de conflito ou discordância, os respectivos prontuários foram novamente revistos manualmente.

Os dados obtidos foram transformados em variáveis categóricas dicotômicas, ordinais e nominais, e essas duas últimas, para análise de associação, também em dicotômicas. Posteriormente, os dados foram analisados pelo programa estatístico STATA 11.2 (Copyright 1985-2009 Stata Corp LP, Texas 77845 USA). As

variáveis preditoras e de desfecho foram alocadas numa estrutura hierárquica do modelo teórico, conforme Figura 1.

Figura 1 — Estrutura hierárquica das variáveis para o modelo teórico da análise multivariada considerando  $p \leq 0,2$

<b>Nível 1 – Características dos pacientes</b>
Idade; gênero masculino; obesidade; comorbidades
<b>Nível 2 – Características das metástases</b>
Aparecimento das metástases
<b>Nível 3 – Característica da quimioterapia</b>
Exposição; regime
<b>Nível 4 – Lesão hepatocelular</b>
Lesão hepatocelular; patologia
<b>Nível 5 – Características da cirurgia</b>
Segmentos ressecados; procedimentos associados; número de hepatectomias; intervalo das reepatectomias; radicalidade; procedimentos complementares
<b>Nível 6 – Impacto no transoperatório</b>
Tempo operatório; sangramento transoperatório; necessidade de transfusão
<b>Nível 7 – Complicações</b>
Complicações cirúrgicas; complicações maiores; tempo de hospitalização; óbito
<b>Nível 8 – Desfechos estudados</b>
Complicações cirúrgicas; complicações cirúrgicas maiores; tempo de hospitalização

A análise de associação foi obtida pelo teste exato de Fischer, para os dados categóricos, pelo teste t de Student, para os dados contínuos com distribuição gaussianas, e pelo teste de Mann-Whitney, para os dados contínuos de distribuição anormal.

As variáveis que apresentaram  $p < 0,2$ , na análise bivariada, foram consideradas, na análise multivariada, pelo teste regressão de Poisson. Os resultados com  $p < 0,05$  foram considerados significativos.

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética da Irmandade Santa Casa de Porto Alegre, conforme protocolo de nº 3498/11 de 11/03/2011.

As variáveis preditoras referentes ao paciente foram: idade, gênero, obesidade (30) e presença de comorbidades. Entre as comorbidades, a variável Diabetes incluiu os dois tipos de Diabetes Melito. A variável Cardiopatia correspondeu às várias cardiopatias, como hipertensiva, isquêmica e congestiva que foram os tipos identificados. A variável Pneumopatia correspondeu aos casos de fumantes regulares, referência no prontuário de alterações clínicas ou radiológicas, ou uso de medicação. As variáveis Nefropatia e Vasculopatia incluíram qualquer referência às doenças associadas. A variável Desnutrição foi extraída da avaliação nutricional no momento da admissão hospitalar para a ressecção hepática. A variável Hepatopatia incluiu qualquer referência nos prontuários sugestiva de hepatopatia, como consumo regular de álcool, medicações hepatotóxicas (exceto quimioterapia) e hepatite B ou C (31).

As variáveis relacionadas à quimioterapia e à hepatotoxicidade foram exposição, protocolo empregado, lesão hepatocelular e patologia. Não houve distinção, neste estudo, entre os casos expostos à quimioterapia em virtude da doença primária, em caráter de terapia adjuvante, daqueles casos com indicação de terapia neoadjuvante ou de conversão para a doença metastática.

Os dados da variável Patologia foram extraídos do laudo original da descrição histológica da parte não-tumoral do exame anátomo-patológico da peça cirúrgica. Os achados foram categorizados em 4 variáveis nominais: esteatose, vascular, ambas ou normal. Os níveis de gravidade do dano celular não puderam ser quantificados. Como variável Esteatose, foram incluídos os achados de esteatose macro e microvacuolar e mista. Como variável Vascular, foram incluídos os achados de ectasia sinusoidal, congestão e focos de hiperplasia regenerativa descritos no laudo. A variável Ambas correspondeu aos achados concomitantes de ambas as categorias acima, e a variável Nenhuma, quando não houve descrição de dano celular ou houve citação de normal ou sem alterações.

As características das hepatectomias foram definidas pelas variáveis: segmentos ressecados; procedimentos associados (colecistectomia, colectomia), número de hepatectomias por paciente, intervalo das reintervenções, tempo operatório, radicalidade, procedimentos complementares (terapia ablativa e

clampeamento vascular), sangramento transoperatório e necessidade de bolsas de sangue.

As variáveis de desfecho foram complicações, classe das complicações, conforme a Classificação de Dindo-Clavien (32), complicações maiores e tempo de hospitalização. A hospitalização de 9 ou mais dias foi considerada hospitalização prolongada (33).

A variável Complicação maior correspondeu aos casos de complicações de III a V da Classificação de Dindo-Clavien.

Foram considerados fatores de risco, para eventos adversos, as seguintes variáveis com seus respectivos pontos de corte: idade igual ou acima de 60 anos, gênero masculino, obesidade, aparecimento de metástase em menos de 1 ano, exposição à quimioterapia, presença de dano hepático, presença de esteatose, presença de lesão vascular, número de segmentos ressecados maior ou igual a 3, procedimentos associados, número de hepatectomia igual ou maior que 2, intervalo entre as reepatectomias menor de 12 meses, ressecção não curativa, procedimentos complementares, tempo operatório maior de 3 horas, sangramento transoperatório igual ou maior que 300 ml e necessidade de transfusão (34-39).

## **RESULTADOS**

A busca eletrônica identificou 178 pacientes que foram submetidos à hepatectomia por metástase de câncer colorretal. Doze prontuários com dados incompletos foram excluídos, resultando em 166 pacientes submetidos a um total de 185 ressecções hepáticas.

Das 185 hepatectomias analisadas, houve *missing* em 5 casos de segmentos ressecados (2,7%) e em 19 casos (10,3%) da variável radicalidade.

Tabela 1 — Características dos pacientes no momento da hepatectomia n=185

Variável	n	%
<b>Idade</b>		
< 60	102	55,1
≥ 60	83	44,9
<b>Gênero</b>		
Feminino	79	42,7
Masculino	106	57,3
<b>Obesidade<sup>a</sup></b>		
IMC < 30	141	77,5
IMC ≥ 30	41	22,5
<b>Comorbidades</b>		
Não	119	64,3
Sim	66	35,7
<b>Tipos de comorbidades<sup>b</sup></b>		
Cardiopatia	85	45,9
Hepatopatia	39	21,1
Diabetes	27	14,6
Pneumopatia	24	12,9
Desnutrição	8	4,3
Nefropatia	5	2,7
Vasculopatia	2	1,1
<b>Aparecimento da metástase</b>		
<1 Ano	117	63,2
≥ 1 Ano	68	36,8
<b>Exposição à quimioterapia</b>		
Não	49	26,5
Sim	136	73,5
<b>Protocolo de quimioterapia</b>		
5FU/LV	85	62,5
Oxaliplatino	39	28,7
Irinotecano	5	3,7
Terapia alvo	7	5,1
<b>Lesão hepatocelular</b>		
Não	78	42,2
Sim	107	57,8
<b>Patologia</b>		
Esteatose	41	22,2
Vascular	46	24,9
Ambas	20	10,8
Nenhuma	78	42,1

Obesidade =  $IMC \geq 30$  kg/m<sup>2</sup>; IMC = índice de massa corporal; 5FU/LV = 5-fluorouracila+leucovorina; <sup>a</sup> 3 casos não informados; <sup>b</sup> mais de um evento/caso.

A Tabela 1 mostra as características dos pacientes no momento de hepatectomia. A idade média era de 57,6 anos, e 57,3% eram homens. Cerca de 20% dessa amostra apresentava obesidade, e o Índice de Massa Corporal (IMC)

médio foi 26 kg/m<sup>2</sup>. Em 3 casos não foi possível a identificação do peso e ou altura no prontuário.

As comorbidades estavam presentes em 35,7%, sendo a cardiopatia a mais prevalente, em 45,9% dos casos. Alguns pacientes apresentavam mais de uma comorbidade.

As metástases sincrônicas corresponderam a 42,1% da amostra, e cerca de 2/3 surgiram antes do primeiro ano após a ressecção do tumor primário.

A quimioterapia pré-operatória foi aplicada em 73,5%, e o regime mais empregado foi à base de 5-fluorouracila+leucovorina em 62,5%, seguido pelo regime 5-fluorouracila+leucovorina+oxaliplatino, em 28,7%. Pela análise dos prontuários, não foi possível diferenciar a quimioterapia neoadjuvante daquela de conversão.

A lesão hepatocelular foi observada em 57,8% dos casos. Entre os pacientes com lesão hepatocelular, 38,3% apresentavam somente esteatose, e 43,9% exibiam lesão vascular exclusiva.

Tabela 2 — Características das hepatectomias n=185

Variável	n	%
<b>Segmentos ressecados</b>		
<3	88	47,6
≥ 3	92	49,7
Não informado	5	2,7
<b>Procedimentos associados</b>		
Colecistectomia	56	30,3
Colectomia	17	9,2
Outros	10	5,4
Nenhum	102	55,1
<b>Número de hepatectomias</b>		
1	166	89,7
2	17	9,2
3	2	1,1
<b>Intervalo das reepatectomias<sup>a</sup></b>		
≥ 12 Meses	13	68,4
<12 Meses	6	31,6
<b>Tempo operatório</b>		
<3 Horas	27	14,6
≥ 3 Horas	158	85,4
Média: 236,7 ± 69,9 minutos		
<b>Radicalidade</b>		
R0	110	59,5
R1	44	23,8
R2	12	6,4
Não informado	19	10,3
<b>Procedimentos complementares<sup>bc</sup></b>		
<b>Radiofrequência</b>		
Não	174	94,1
Sim	11	5,9
<b>Exclusão vascular</b>		
Não	145	78,4
Sim	40	21,6
<b>Tempo de exclusão</b>		
<30 minutos	16	40
> 30 minutos	24	60
<b>Sangramento transoperatório</b>		
<300 ml	65	35,1
≥ 300 ml	120	64,9
Mediana: 400 (IQ:200,800) ml		
<b>Bolsas de sangue transfundidas</b>		
0	131	70,8
≤ 2	42	22,7
> 3	12	6,5

R0 = margens livres; R1 = margens microscópicas comprometidas; R2 = margens macroscópicas comprometidas; IQ = intervalo interquartil; ml = mililitro; <sup>a</sup> sobre 19 eventos; <sup>b</sup> mais de 1 evento/caso; <sup>c</sup> 49 eventos.

A Tabela 2 demonstra as variáveis contempladas na hepatectomia. O número de segmentos hepáticos ressecados igual ou maior que 3 contabilizou 49,7%. Pelo desenho do estudo, não foi possível diferenciar as hepatectomias maiores ( $\geq 3$  segmentos) das estendidas ( $\geq 5$  segmentos).

Procedimentos associados como colecistectomia (n=56) e cirurgia colorretal (n=17) ocorreram em 39,5%.

A reepatectomia ocorreu em 19 casos, e o intervalo médio entre as intervenções foi de 15 meses, sendo 68,4% após 1 ano da primeira ressecção, e somente em 2 casos foi feita uma terceira reintervenção.

O tempo operatório médio foi de  $236,7 \pm 69,9$  minutos (de 120 a 540 minutos). Em 59,5%, a cirurgia foi curativa, com ressecções tipo R0. Em 19 casos (10,3%) não foi possível identificar a radicalidade da cirurgia.

A terapia ablativa complementar com radiofrequência terapia foi realizada em 11 casos, e a exclusão vascular em 40 casos, com tempo médio de  $29,9 \pm 9,8$  minutos (de 15 a 51 minutos).

A mediana do volume estimado de sangramento transoperatório foi de 400 ml (IQ:200,800), sendo que 26,2% sangraram mais de 900 ml e 64,9% igual ou mais de 300 ml. Em 70,8% não houve necessidade de transfusão de sangue.

Tabela 3 — Características das complicações cirúrgicas n= 59

Variável	n	%
<b>Classe das complicações<sup>a</sup></b>		
I = Sem tratamento	10	5,4
II = Com tratamento clínico	20	10,8
III = Com tratamento invasivo	15	8,1
IV = U.T.I.	6	3,3
V = Óbito	8	4,3
<b>Complicações maiores (III a V)<sup>b</sup></b>		
Não	156	84,3
Sim	29	15,7
<b>Tipos de complicações<sup>c</sup></b>		
Cardiovasculares	11	5,9
Respiratórias	11	5,9
Íleo adinâmico	2	1,1
Fístula biliar	10	5,4
Coleção abdominal	17	9,2
Infecção da F.O.	6	3,2
Infecção do sítio cirúrgico	20	10,8
Ascite	1	0,5
Transfusão pós-operatória	16	8,6
<b>Tempo de hospitalização</b>		
<9 dias	69	37,3
≥ 9 dias	116	62,7
<b>Transfusão pós-operatória</b>		
Não	169	91,4
Sim	16	8,6

<sup>a</sup> Classificação de Dindo-Clavien; <sup>b</sup> Classificação de Dindo-Clavien de III a V; <sup>c</sup> mais de um evento/caso F.O. = ferida operatória.

A tabela 3 mostra as variáveis de desfecho. As complicações cirúrgicas ocorreram em 31,9% dos casos e, em 15,7%, essas complicações foram mais graves, segundo a Classificação de Dindo-Clavien (32) de III a V e incluíram 8 óbitos (4,3%) hospitalares. O tempo médio de internação foi de 13 dias, sendo que 15 casos (8,1%) permaneceram até 5 dias, e 62,7% permaneceram de 9 a mais dias.

Tabela 4 — Perfil dos pacientes expostos ou não à quimioterapia pré-operatória no momento da hepatectomia por metástase do câncer colorretal n=185

Nível	Variável	Sem QT n=49(%)	Com QT n=136(%)	RR(IC 95%)	Valor p*
1	<b>Idade</b>				
	≥ 60 anos	28(57)	55(40)	0,7 (0,5-0,9)	<b>0,04</b>
	Média (anos)	60,2±10,4	56,6±11,2		<b>0,02**</b>
4	<b>Lesão hepatocelular</b>				
	Sim	22(45)	85(62)	1,4 (1-1,9)	<b>0,04</b>
	<b>Patologia</b>				
	Esteatose	8(23)	53(51)	2,2 (1,2-4,2)	<b>0,005</b>
	Vascular	17(38)	49(49)	1,2 (0,8-1,9)	0,2
5	<b>Segmentos ressecados<sup>a</sup></b>				
	≥ 3	19(41)	73(54)	1,3 (0,9-1,9)	0,1
	<b>Procedimentos associados</b>				
	Sim	27(41)	56(41)	0,7 (0,5-1)	0,09
7	<b>Complicações cirúrgicas</b>				
	Sim	20(28)	39(40)	0,7 (0,5-1,1)	0,15
	<b>Complicações maiores<sup>b</sup></b>				
	Sim	13(27)	16(12)	0,4 (0,2-0,8)	<b>0,02</b>
	<b>Tempo de hospitalização</b>				
	≥ 9 dias	35(59)	81(71)	0,8 (0,6-1)	0,16
	<b>Óbito</b>				
	Sim	2(4)	6(4)	1 (0,2-5,2)	1

QT = quimioterapia; RR = risco relativo; IC = intervalo de confiança; \* teste exato de Fischer; \*\* teste t de Student; <sup>a</sup> 5 casos não informados; <sup>b</sup> Classificação de Dindo-Clavien de III a V.

A análise da Tabela 4 mostra a associação das variáveis estudadas e o uso de quimioterapia como fator de risco. Somente as variáveis com  $p \leq 0,2$  foram contempladas, conforme modelo teórico da Figura 1.

O emprego da quimioterapia pré-operatória foi mais frequente nos pacientes com menos de 60 anos.

A lesão hepatocelular e a presença de esteatose foram mais frequentes no grupo exposto à quimioterapia cujos riscos relativos foram 1,4(1-1,9) e 2,2(1,2-4,2), respectivamente.

A prevalência das complicações foi maior no grupo exposto, mas sem significado estatístico, e houve uma associação inversa com as complicações maiores.

Tabela 5 — Fatores de risco para complicações pós-operatórias n=59

Nível	Variável	Complicações		Valor <i>p</i> *
		n=59(%)	RR (IC 95%)	
1	<b>Idade</b>			
	< 60 anos	26(25)	1	
	≥ 60 anos	33(40)	1,6 (1-2,4)	<b>0,04</b>
2	<b>Aparecimento da metástase</b>			
	≥ 1 ano	18(26)	1	
	< 1 ano	41(35)	1,3 (0,8-2,1)	0,2
3	<b>Quimioterapia</b>			
	Não	20(41)	1	
	Sim	39(29)	0,7 (0,5-1,1)	0,1
4	<b>Lesão hepatocelular</b>			
	Não	29(37)	1	
	Sim	30(28)	0,8 (0,5-1,1)	0,2
	<b>Patologia</b>			
	Esteatose			
	Não	44(35)	1	
	Sim	15(25)	0,7 (0,4-1,1)	0,1
	Vascular			
	Não	38(32)	1	
	Sim	21(32)	1 (0,6-1,5)	1
5	<b>Procedimentos associados</b>			
	Não	26(26)	1	
	Sim	33(40)	1,6 (1-2,4)	<b>0,04</b>
	<b>Número de hepatectomias</b>			
	< 2	50(30)	1	
	≥ 2	9(47)	1,6 (0,9-2,7)	0,1
	<b>Radicalidade R0<sup>a</sup></b>			
	Não	30(54)	1	
	Sim	27(25)	0,5 (0,3-0,7)	<b>0,0003</b>
6	<b>Tempo operatório</b>			
	< 3 horas	5(19)	1	
	≥ 3 horas	54(34)	1,8 (0,8-4,2)	0,1
	<b>Sangramento transoperatório</b>			
	< 300 ml	14(22)	1	
	≥ 300 ml	45(38)	1,7 (1-2,9)	<b>0,03</b>
	Sem complicações	300 ml (IQ=150-600)		
	Com complicações	650 ml (IQ=300-1200)		<b>&lt; 0,001**</b>
	<b>Necessidade de transfusão</b>			
	Não	34(26)	1	
	Sim	25(46)	1,8 (1,2-2,7)	<b>0,009</b>

RR = risco relativo; IC = intervalo de confiança; ml= mililitros; IQ = intervalo interquartil; \* teste exato de Fischer; \*\* teste de Mann-Whitney R0; ressecção com margens livres; <sup>a</sup> 19 casos não informados.

A tabela 5 mostra o resultado da análise bivariada com as complicações cirúrgicas. Foram contempladas somente as variáveis com  $p \leq 0,2$ , conforme modelo teórico da Figura 1. Essa análise evidenciou que os pacientes mais velhos apresentaram maiores complicações. Os procedimentos associados, como colecistectomia e colectomia, sangramento transoperatório acima de 300 ml e necessidade de transfusão de sangue aumentaram o risco das complicações cirúrgicas com índices de 60 a 80%. O volume médio de sangramento transoperatório foi o dobro nos casos que complicaram. Da mesma forma, as ressecções não curativas tiveram maior risco de complicarem.

O gênero, a obesidade, o número de segmentos ressecados, a reepatectomia e o intervalo entre elas, os procedimentos complementares, como terapia ablativa e manobra de exclusão vascular, e o tempo operatório não estiveram associados com as complicações.

Tabela 6 — Fatores de risco para as complicações cirúrgicas maiores<sup>a</sup> n=29  
Complicações

Nível	Variável	Maiores n=29(%)	RR (IC 95%)	Valor p*
1	<b>Idade</b>			
	< 60 anos	12(12)	1	
	≥ 60 anos	17(20)	1,7 (0,8-3,4)	0,1
	<b>Gênero</b>			
	Feminino	16(20)	1	
	Masculino	13(12)	0,6 (0,3-1,2)	0,1
3	<b>Quimioterapia</b>			
	Não	13(27)	1	
	Sim	16(12)	0,4 (0,2-0,9)	<b>0,02</b>
4	<b>Lesão hepatocelular</b>			
	Não	18(23)	1	
	Sim	11(10)	0,4 (0,2-0,9)	<b>0,02</b>
	<b>Patologia</b>			
	Esteatose			
	Não	24(19)	1	
	Sim	5(8)	0,4 (0,1-1,1)	<b>0,05</b>
	Vascular			
	Não	21(17)	1	
	Sim	8(12)	0,7 (0,3-1,4)	0,4
5	<b>Radicalidade R0<sup>b</sup></b>			
	Não	13(23)	1	
	Sim	14(12)	0,5 (0,2-1,1)	0,1
	<b>Procedimentos complementares<sup>cd</sup></b>			
	Não	18(13)	1	
	Sim	11(22)	1,7 (0,8-3,3)	0,1
6	<b>Tempo operatório</b>			
	< 3 horas	2(7)	1	
	≥ 3 horas	27(17)	2,3 (0,6-9,1)	<b>0,2</b>
	<b>Sangramento transoperatório</b>			
	< 300 ml	5(8)	1	
	≥ 300 ml	24(20)	2,6 (1-6,5)	<b>0,03</b>
	<b>Necessidade de transfusão</b>			
	Não	14(11)	1	
	Sim	15(28)	2,6 (1,3-5)	<b>0,006</b>

RR = risco relativo; IC = intervalo de confiança; ml = mililitro; \* teste exato de Fischer; <sup>a</sup> Classificação de Dindo-Clavien de III a V; <sup>b</sup> 19 casos não informados; <sup>c</sup> análise sobre 49 eventos; <sup>d</sup> mais de 1 evento/caso.

A tabela 6 mostra o resultado da análise bivariada com as complicações cirúrgicas mais graves. Foram contempladas somente aquelas com  $p \leq 0,2$ , conforme modelo teórico da Figura 1. As complicações maiores mostraram uma

associação inversa com o dano hepático, esteatose e exposição à quimioterapia, e associação positiva com sangramento transoperatório maior que 300 ml e necessidade de transfusão de sangue.

Tabela 7 — Fatores de risco para a internação hospitalar  $\geq 9$  dias n=116

Nível	Variável	Internação $\geq 9$ dias		Valor $p^*$
		n=116(%)	RR (IC95%)	
1	<b>Idade</b>			
	< 60 anos	60(58)	1	0,2
$\geq 60$ anos	56(67)	1,1 (0,9-1,4)		
	<b>Gênero</b>			
	Feminino	55(69)	1	0,1
Masculino	61(57)	0,8 (0,6-1)		
	<b>Obesidade<sup>a</sup></b>			
	I.M.C. < 30	84(59)		0,1
I.M.C. $\geq 30$	30(73)	1,2 (0,9-1,5)		
3	<b>Quimioterapia</b>			
	Não	35(71)	1	0,1
Sim	81(59)	0,8 (0,6-1)		
4	<b>Patologia</b>			
	<b>Esteatose</b>			
	Não	79(63)	1	0,7
	Sim	37(60)	0,9 (0,7-1,2)	
<b>Vascular</b>				
Não	71(59)	1	0,2	
Sim	45(68)	1,1 (0,9-1,4)		
5	<b>Segmentos ressecados<sup>b</sup></b>			
	< 3	59(67)	1	0,2
$\geq 3$	54(58)	0,8 (0,6-1,1)		
	<b>Procedimentos complementares<sup>cd</sup></b>			
	Não	93(68)	1	<b>0,009</b>
Sim	23(46)	0,6 (0,4-0,9)		
6	<b>Sangramento transoperatório</b>			
	< 300 ml	35(53)	1	0,08
	$\geq 300$ ml	81(67)	1,2 (0,9-1,6)	
	<b>Necessidade de transfusão</b>			
Não	81(61)	1	0,7	
Sim	35(64)	1 (0,8-1,3)		

RR = risco relativo; IC = intervalo de confiança; ml = mililitro; \* teste exato de Fischer; Obesidade =  $IMC \geq 30$  kg/m<sup>2</sup>; I.M.C.= índice de massa corporal; <sup>a</sup> 3 casos não informados; <sup>b</sup> 5 casos não informados; <sup>c</sup> 49 eventos; <sup>d</sup> mais de 1 evento/caso.

A tabela 7 mostra o resultado da análise bivariada com a permanência hospitalar prolongada. Foram contempladas somente aquelas variáveis com  $p \leq 0,2$ ,

conforme modelo teórico da Figura 1. O emprego de terapia ablativa e exclusão vascular estiveram associados a um tempo de internação menor de 9 dias.

Tabela 8 — Análise multivariada dos desfechos estudados

Variável	RR (IC 95%)	Valor p*
<b>Complicações cirúrgicas</b>		
Idade $\geq$ 60 anos	1,7 (1,1 – 2,5)	<b>0,009</b>
Sangramento transoperatório > 300 ml	1,7 (1 – 2,9)	<b>0,04</b>
Necessidade de transfusão	1,4 (1 – 2,2)	<b>0,04</b>
<b>Complicações cirúrgicas maiores</b>		
Necessidade de transfusão	2,7 (1,4 – 5,1)	<b>0,002</b>
<b>Tempo de hospitalização &gt; 9 dias</b>		
Sangramento transoperatório $\geq$ 300 ml	1,2 (1,4 – 5,1)	<b>0,002</b>

RR = risco relativo; IC = intervalo de confiança; ml = mililitro \* Regressão de Poisson.

A tabela 8 mostra a regressão de Poisson para controle das variáveis de confundimento. Idade de 60 anos ou mais, sangramento transoperatório maior de 300 ml e necessidade de transfusão de sangue foram fatores de risco para complicações cirúrgicas e internação prolongada.

Tabela 9 — Análise da associação com esteatose n=61

Nível	Variável	Esteatose n=61(%)	RR (IC 95%)	Valor p*
1	<b>Idade</b>			
	< 60 anos	41(40)	1	
	≥ 60 anos	20(24)	0,6 (0,4-0,9)	<b>0,02</b>
	<b>Comorbidades</b>			
	Não	12(18)	1	
	Sim	49(41)	2,3 (1,3-3,9)	<b>0,001</b>
	<b>Diabetes</b>			
	Não	46(29)	1	
	Sim	15(55)	1,9(1,3-2,9)	<b>0,01</b>
	<b>Hepatopatia</b>			
	Não	28(19)		
	Sim	33(84)	4,4 (3,1-6,3)	<b>&lt;0,001</b>
3	<b>Quimioterapia</b>			
	Não	9(18)	1	
	Sim	52(38)	2,1 (1,1-3,9)	<b>0,01</b>
6	<b>Tempo operatório</b>			
	Sem esteatose (min)	232,58 ± 66		
	Com esteatose (min)	245,24 ± 76		0,8**
	<b>Sangramento transoperatório<sup>a</sup></b>			
	Sem esteatose (ml)	300 (IQ = 150 – 700)		
	Com esteatose (ml)	600 (IQ = 300-1000)		<b>0,02***</b>

RR = risco relativo; IC = intervalo de confiança; \* teste exato de Fischer; \*\* teste T de Student; \*\*\* teste de Mann-Whitney; IQ = intervalo interquartil; <sup>a</sup> volume estimado de sangramento transoperatório; min = minutos; ml = mililitros.

A tabela 9 mostra que a esteatose hepática foi mais prevalente nos casos mais jovens. Comorbidades como Diabetes Melitos e hepatopatia e a exposição à quimioterapia foram os fatores de risco para esteatose na análise bivariada. Não houve diferença no tempo operatório entre os casos com e sem esteatose, sugerindo que a presença da esteatose não aumentou a dificuldade técnica da ressecção. Entretanto, os casos com esteatose apresentaram um volume médio de sangramento duas vezes maior.

## DISCUSSÃO

A predominância de casos expostos à quimioterapia pré-operatória seguiu a tendência corrente no manejo das metástases hepáticas do câncer colorretal (25).

Viganò e col. (27), em 2012, ao analisarem sua série de 376 pacientes, agruparam-na em 3 períodos: de 1985 a 1994; de 1995 a 2000, e de 2001 a 2005. A

quimioterapia pré-operatória não foi oferecida no 1º grupo e foi indicada em 19,1% do segundo grupo e em 43,8% do último. Da mesma forma, na casuística de Wolf e col. (35), o percentual foi 65% de tratados, e, na de Pawlik e col. (30), de 72,2%, similares a este estudo.

Neste trabalho, o grupo de idade inferior a 60 anos foi mais exposto à quimioterapia pré-operatória (57%,  $p=0,04$ ) e apresentou maior prevalência de esteatose (40%,  $p=0,02$ ). Pawlik e col. (30), Spelt e col. (40) e Cook e col. (41) também mostraram, nos seus relatos, o maior emprego de quimioterapia em pacientes mais jovens.

A associação de 5-fluorouracila + leucovorina com a esteatose e do emprego de oxaliplatino e lesão vascular tem sido relatada por alguns autores (26, 28).

Os regimes aqui aplicados foram 5-fluorouracila + leucovorina em 62,5% dos casos e oxaliplatino em 28,7%, muito semelhante à casuística de Chan e col. (42). Esses autores mostraram o emprego de 5-fluorouracila + leucovorina em 54% antes de 2003, e o regime 5-fluorouracila + leucovorina + oxaliplatino em 23,8% dos casos após 2003.

Hubert e col. (43) empregaram 5-fluorouracila + leucovorina em 75%. Na casuística de Spelt e col (40), a oxaliplatino foi empregada em 73,7%, seguindo a tendência atual para os tratamentos de 1ª linha para casos avançados. Essa discrepância na nossa casuística poderia ser atribuída à inclusão dos casos submetidos à quimioterapia adjuvante à ressecção do tumor primário (40, 43, 44).

Nossa análise mostrou que os casos expostos à quimioterapia tiveram um risco 40% a mais de desenvolverem lesão hepatocelular, e a esteatose foi o padrão histológico preponderante (51%) e um risco 2,2 vezes maior. A prevalência da lesão vascular também foi maior no grupo exposto (49%), porém sem diferença estatística. Somente 1/3 dos expostos recebeu oxaliplatino.

A prevalência das complicações pós-operatórias foi de 31,8% dos casos. Houve uma associação inversa do emprego da quimioterapia, esteatose e dano hepático com as complicações pós-operatórias. Essa contradição também foi observada por Wolf e col. (35). Segundo esses autores, seria necessário que outros

fatores, tais como comorbidades, extensão da ressecção e sangramento pós-operatório estivessem presentes para que as complicações pós-operatórias fossem significativamente aumentadas com o emprego da quimioterapia (35).

Lehman e col. (25) e Chun e col. (26) sugerem que o dano celular associado à quimioterapia segue a mesma sequência de insultos mediada pelo estresse oxidativo, e a segunda fase só se estabeleceria em fígados susceptíveis pelo comprometimento mitocondrial determinado por algumas comorbidades.

Nosso estudo mostrou que Diabetes Melito, hepatopatia e exposição à quimioterapia pré-operatória foram fatores de risco para presença de esteatose na análise bivariada. Quando a amostra foi submetida a teste de regressão, a hepatopatia foi a única variável marcadora de esteatose, e a exposição à quimioterapia perdeu força de associação.

Nesta pesquisa, a análise de regressão múltipla de Poisson mostrou que a idade de 60 ou mais anos, sangramento transoperatório acima de 300ml e necessidade de transfusão aumentaram o risco de complicações cirúrgicas 20%, 70% e 40%, respectivamente.

A necessidade de transfusão aumentou em quase 3 vezes o risco de complicações maiores, e em 20% de internação prolongada. Esses dados também foram corroborados por Wolf e col.(35) e Gomez e col. (45).

Meijer e col. (29) publicaram uma metanálise, em 2010, com 6 estudos observacionais e 1.000 pacientes. Concluíram que pacientes com esteatose hepática tinham duas vezes mais risco de complicações pós-operatórias e 2,7 vezes mais risco de óbito.

Hubert e col. (43) mostraram dados contrários e concluíram que a quimioterapia pré-operatória estaria associada à lesão vascular, mas sem impacto nos resultados clínicos pós-operatórios. Da mesma forma, Spelt e col. (40) não encontraram diferenças no curso pós-operatório.

Lehmann e col. (25) publicaram uma metanálise em 2012 com 81 estudos e concluíram que quimioterapia pré-operatória aumenta o risco de complicações, e que o dano celular dependeria da susceptibilidade do parênquima.

Al-Refaia e col. (33) mostraram que a necessidade de transfusão afeta diretamente os resultados da cirurgia oncológica, aumentando o tempo de internação, presença de complicações maiores e reintervenções.

Paugam-Burtz e col. (24) relataram que a perda de sangue e a necessidade de transfusão seriam fatores preditores da insuficiência hepática pós-operatória.

Wu e col. (46) constataram que pacientes transfundidos têm maior dificuldade de desmame da ventilação mecânica, sepse e intubações não planejadas, e a necessidade de transfusão aumenta o risco mortalidade hospitalar.

A importância de controlar as complicações pós-operatórias das ressecções hepáticas foi mais bem fundamentada por Tanaka e col. (47), em 2010. Esses autores relataram que as complicações pós-operatórias impactam, negativamente, na sobrevida, e que o índice de sobrevida é inversamente proporcional à gravidade das complicações.

Ocorreram 8 (4,8%) óbitos neste estudo, com igual prevalência no grupo exposto e não exposto, corroborando os achados de Kooby e col. (48), em 2003, Gomez e col. (45), em 2007, e Hewes e col. (49) também em 2007, com índices de 3,9%, 6,9% e 3,9%, respectivamente.

Este estudo apresentou algumas falhas. Por ser uma pesquisa retrospectiva, não foi possível controlar a qualidade das variáveis preditoras. Houve carência de informações de algumas variáveis que não foram maiores que 3% da amostra, com exceção da radicalidade com 19 *missing*.

Outro aspecto a considerar foi a qualidade na extração dos dados a partir de laudos já emitidos, fora de um protocolo de pesquisa específica.

Igualmente, a avaliação do efeito da quimioterapia pré-operatória na morbidade das hepatectomias está comprometida, pois são estudos retrospectivos, e a quimioterapia teria sido indicada nos casos mais avançados, que necessitariam cirurgias mais extensas e com maior risco de complicarem (36).

Não foi possível mostrar uma associação positiva entre a lesão hepatocelular e a esteatose com as complicações cirúrgicas e permanência

hospitalar prolongada, no entanto, sabe-se que os fígados amarelos são mais difíceis de serem manipulados, sangram mais, apresentam uma regeneração retardada, e os pacientes permanecem mais tempo nas unidades de terapia intensiva e hospitalizados (28).

Os dados deste estudo permitem a mesma inferência, uma vez que o volume estimado de sangramento transoperatório do grupo com esteatose foi o dobro daquele sem esteatose  $p = 0,02$ . O mesmo ocorreu no grupo que apresentou complicações pós-operatórias, comparado com aquele sem complicações  $p < 0,001$ .

### **CONCLUSÃO**

O sangramento no transoperatório maior que 300 ml e a necessidade de transfusão de sangue aumentaram em 70% e 40%, respectivamente, o risco de complicações após ressecções hepáticas por metástases de câncer colorretal. A presença de esteatose foi mais prevalente nos casos expostos à quimioterapia pré-operatória e esteve associada ao maior volume de sangramento transoperatório.

É possível, portanto, que a esteatose, associada à quimioterapia pré-operatória, tenha-se comportado como uma variável marcadora das complicações pós-operatórias e, como marcadora, não seria a causa das complicações, mas marcaria a probabilidade aumentada delas.

Nossas observações sugerem uma associação causal indireta entre a quimioterapia pré-operatória e as complicações cirúrgicas e internação prolongada, de acordo com a estrutura hierárquica do modelo teórico deste estudo pela qual a esteatose seria uma causa interveniente.

### **REFERÊNCIAS**

1. Valadão M, Leal RA, Barbosa LC, Carneiro M, Muharre RJ. Perfil dos pacientes portadores de câncer colorretal operados em um hospital geral: necessitamos de um programa de rastreamento acessível e efetivo. Rev bras Coloproct. 2010;30(2):160-6.
2. Torres Neto JR, Teixeira FR, Prudente ACL, Silvino CJ, Arciere JS, Vieira Filho MC. Estudo demográfico do câncer de cólon e reto no estado de Sergipe. Rev bras Coloproct. 2008;28(2):215-22.

3. Saad-Hossne R, Prado RG, Neto AB, Lopes PS, Nascimento SM, Santos CRV, et al. Estudo retrospectivo de pacientes portadores de câncer colorretal atendidos na Faculdade de Medicina de Botucatu no período de 2000-2003. *Rev bras Coloproct.* 2005;25(1):31-7.
4. Cruz EC, Kajikawa MM, Barão MA, Gil JZ, Forones NM. Aspectos clínicos e epidemiológicos dos pacientes com câncer colorretal no Hospital São Paulo. *GED.* 2000;19(3):133-6.
5. Langenhoff BS, Krabbe PF, Ruers TJ. Efficacy of follow-up after surgical treatment of colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol.* 2009;35(2):180-6. Epub 2008/08/12.
6. Kanas GP, Taylor A, Primrose JN, Langeberg WJ, Kelsh MA, Mowat FS, et al. Survival after liver resection in metastatic colorectal cancer: review and meta-analysis of prognostic factors. *Clin Epidemiol.* 2012;4:283-301.
7. Quan D, Gallinger S, Nhan C, Auer RA, Biagi JJ, Fletcher GG, et al. The role of liver resection for colorectal cancer metastases in an era of multimodality treatment: a systematic review. *Surgery.* 2012;151(6):860-7.
8. Mayo SC, Pawlik TM. Current management of colorectal hepatic metastasis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2009;3(2):131-44.
9. Sugihara K, Uetake H. Therapeutic strategies for hepatic metastasis of colorectal cancer: overview. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2012;19(5):523-7.
10. van der Wal GE, Gouw AS, Kamps JA, Moorlag HE, Bulthuis ML, Molema G, et al. Angiogenesis in synchronous and metachronous colorectal liver metastases: the liver as a permissive soil. *Ann Surg.* 2012;255(1):86-94.
11. Tucker ON, Heaton N. The 'small for size' liver syndrome. *Curr Opin Crit Care.* 2005;11(2):150-5.
12. Debarba MA, Zanchet DJ, Fracaro D, Maciel A, Kalil AN, editors. Efficient liver surgery planning in 3D based on functional segment classification and volumetric information. 32nd Annual International Conference of the IEEE EMBS; 2010 08/31/2010-09/04/2010; Buenos Aires - Argentina.
13. Hemming AW, Reed AI, Howard RJ, Fujita S, Hochwald SN, Caridi JG, et al. Preoperative portal vein embolization for extended hepatectomy. *Ann Surg.* 2003;237(5):686-91.
14. Machado MA, Kalil AN. Glissonian approach for laparoscopic mesohepatectomy. *Surg Endosc.* 2011;25(6):2020-2.

15. Kalil AN, Mastalir ET. Laparoscopic hepatectomy for benign liver tumors. *Hepatogastroenterology*. 2002;49(45):803-5.
16. Machado MAC, Makdissi FF, Almeida FARd, Luiz-Neto M, Martins ACdA, Machado MCC. Hepatectomia laparoscópica no tratamento das metástases hepáticas. *Arq Gastroenterol*. 2008;45:330-2.
17. Jaeck D, Oussoultzoglou E, Rosso E, Greget M, Weber JC, Bachellier P. A two-stage hepatectomy procedure combined with portal vein embolization to achieve curative resection for initially unresectable multiple and bilobar colorectal liver metastases. *Ann Surg*. 2004;240(6):1037-49.
18. Perini MV, Coelho FF, Makdissi FF, Lupinacci RM, Machado MA, Herman P. Estratégias para aumentar a ressecabilidade em pacientes com metástases hepáticas de tumores colorretais. *ABCD arq bras cir dig*. 2011;24(4):324-7.
19. Andres A, Toso C, Adam R, Barroso E, Hubert C, Capussotti L, et al. A Survival Analysis of the Liver-First Reversed Management of Advanced Simultaneous Colorectal Liver Metastases: A LiverMetSurvey-Based Study. *Ann Surg*. 2012;256(5):772-9.
20. Machado MAC, Herman P, Amico EC, Makdissi FF, Bacchella T, Machado MCC. O uso do grampeador vascular nas ressecções hepáticas. *Arq Gastroenterol*. 2005;42:107-10.
21. Machado MAC, Makdissi FF, Surjan RCT, Abdalla RZ. Ressecção hepática robótica. Relato de experiência pioneira na América Latina. *Arq Gastroenterol*. 2009;46:78-80.
22. de Santibanes E, Clavien PA. Playing Play-Doh to prevent postoperative liver failure: the "ALPPS" approach. *Ann Surg*. 2012;255(3):415-7.
23. Schnitzbauer AA, Lang SA, Goessmann H, Nadalin S, Baumgart J, Farkas SA, et al. Right portal vein ligation combined with in situ splitting induces rapid left lateral liver lobe hypertrophy enabling 2-staged extended right hepatic resection in small-for-size settings. *Ann Surg*. 2012;255(3):405-14.
24. Paugam-Burtz C, Wendon J, Belghiti J, Mantz J. Case scenario: postoperative liver failure after liver resection in a cirrhotic patient. *Anesthesiology*. 2012;116(3):705-11.
25. Lehmann K, Rickenbacher A, Weber A, Pestalozzi BC, Clavien PA. Chemotherapy before liver resection of colorectal metastases: friend or foe? *Ann Surg*. 2012;255(2):237-47.

26. Chun YS, Laurent A, Maru D, Vauthey JN. Management of chemotherapy-associated hepatotoxicity in colorectal liver metastases. *Lancet Oncol.* 2009;10(3):278-86.
27. Vigano L, Russolillo N, Ferrero A, Langella S, Sperti E, Capussotti L. Evolution of long-term outcome of liver resection for colorectal metastases: analysis of actual 5-year survival rates over two decades. *Ann Surg Oncol.* 2012;19(6):2035-44.
28. Pilgrim CH, Thomson BN, Banting S, Phillips WA, Michael M. The developing clinical problem of chemotherapy-induced hepatic injury. *ANZ J Surg.* 2012;82(1-2):23-9.
29. de Meijer VE, Kalish BT, Puder M, Ijzermans JN. Systematic review and meta-analysis of steatosis as a risk factor in major hepatic resection. *Br J Surg.* 2010;97(9):1331-9.
30. Pawlik TM, Olin K, Gleisner AL, Torbenson M, Schulick R, Choti MA. Preoperative chemotherapy for colorectal liver metastases: impact on hepatic histology and postoperative outcome. *J Gastrointest Surg.* 2007;11(7):860-8.
31. Brouquet A, Benoist S, Julie C, Penna C, Beauchet A, Rougier P, et al. Risk factors for chemotherapy-associated liver injuries: A multivariate analysis of a group of 146 patients with colorectal metastases. *Surgery.* 2009;145(4):362-71.
32. 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.
33. Al-Refaie WB, Parsons HM, Markin A, Abrams J, Habermann EB. Blood transfusion and cancer surgery outcomes: a continued reason for concern. *Surgery.* 2012;152(3):344-54.
34. van den Broek MA, Olde Damink SW, Dejong CH, Lang H, Malago M, Jalan R, et al. Liver failure after partial hepatic resection: definition, pathophysiology, risk factors and treatment. *Liver Int.* 2008;28(6):767-80.
35. Wolf PS, Park JO, Bao F, Allen PJ, Dematteo RP, Fong Y, et al. Preoperative Chemotherapy and the Risk of Hepatotoxicity and Morbidity after Liver Resection for Metastatic Colorectal Cancer: A Single Institution Experience. *J Am Coll Surg.* 2012.
36. Cucchetti A, Ercolani G, Cescon M, Di Gioia P, Peri E, Brandi G, et al. Safety of hepatic resection for colorectal metastases in the era of neo-adjuvant chemotherapy. *Langenbecks Arch Surg.* 2012;397(3):397-405.
37. Grundmann RT. Current state of surgical treatment of liver metastases from colorectal cancer. *World J Gastrointest Surg.* 2011;3(12):183-96.

38. Kishi Y, Zorzi D, Contreras CM, Maru DM, Kopetz S, Ribero D, et al. Extended preoperative chemotherapy does not improve pathologic response and increases postoperative liver insufficiency after hepatic resection for colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(11):2870-6.
39. Soubrane O, Brouquet A, Zalinski S, Terris B, Brezault C, Mallet V, et al. Predicting high grade lesions of sinusoidal obstruction syndrome related to oxaliplatin-based chemotherapy for colorectal liver metastases: correlation with post-hepatectomy outcome. *Ann Surg*. 2010;251(3):454-60.
40. Spelt L, Hermansson L, Tingstedt B, Andersson R. Influence of preoperative chemotherapy on the intraoperative and postoperative course of liver resection for colorectal cancer metastases. *World J Surg*. 2012;36(1):157-63.
41. Cook EJ, Welsh FK, Chandrakumaran K, John TG, Rees M. Resection of colorectal liver metastases in the elderly: does age matter? *Colorectal Dis*. 2012;14(10):1210-6.
42. Chan KM, Chiang JM, Lee CF, Yu MC, Lee WC, Chen JS, et al. Outcomes of resection for colorectal cancer hepatic metastases stratified by evolving eras of treatment. *World J Surg Oncol*. 2011;9:174.
43. Hubert C, Fervaille C, Sempoux C, Horsmans Y, Humblet Y, Machiels JP, et al. Prevalence and clinical relevance of pathological hepatic changes occurring after neoadjuvant chemotherapy for colorectal liver metastases. *Surgery*. 2010;147(2):185-94.
44. Manchon Walsh P, Borrás JM, Ferro T, Espinas JA. Colorectal Cancer OncoGuia. *Clin Transl Oncol*. 2010;12(3):188-210.
45. Gomez D, Malik HZ, Bonney GK, Wong V, Toogood GJ, Lodge JP, et al. Steatosis predicts postoperative morbidity following hepatic resection for colorectal metastasis. *Br J Surg*. 2007;94(11):1395-402.
46. Wu WC, Smith TS, Henderson WG, Eaton CB, Poses RM, Uttley G, et al. Operative blood loss, blood transfusion, and 30-day mortality in older patients after major noncardiac surgery. *Ann Surg*. 2010;252(1):11-7.
47. Tanaka K, Kumamoto T, Nojiri K, Matsuyama R, Takeda K, Endo I. Impact of Postoperative Morbidity on Long-Term Survival After Resection for Colorectal Liver Metastases. *Ann Surg Oncol*. 2010.
48. Kooby DA, Fong Y, Suriawinata A, Gonen M, Allen PF, Klimstra DS, et al. Impact of steatosis on perioperative outcome following hepatic resection. *J Gastrointest Surg*. 2003;7(8):1034-44.

49. Hewes JC, Dighe S, Morris RW, Hutchins RR, Bhattacharya S, Davidson BR. Preoperative chemotherapy and the outcome of liver resection for colorectal metastases. *World J Surg.* 2007;31(2):353-64.

Artigo II — Associação da quimioterapia pré-operatória e a prevalência de esteatose hepática em hepatectomias por metástase de câncer colorretal

ARTIGO – II

Associação da quimioterapia pré-operatória e a prevalência de esteatose hepática em hepatectomias por metástase de câncer colorretal

Autores:

Antonio Nocchi Kalil

Gabriela Perdomo Coral

Félix Antônio Insaurriaga dos Santos

Trabalho realizado Serviço de Cirurgia Oncológica Hepato-Biliar do Hospital Santa Rita, do Complexo Hospitalar da Irmandade Santa Casa de Porto Alegre (Rio Grande do Sul-Brasil) e no Programa de Pós-graduação em Hepatologia (UFCSPA).

## RESUMO

**Objetivo:** Analisar a prevalência de esteatose hepática em fígados de pacientes expostos à quimioterapia pré-operatória por metástase de câncer colorretal.

**Métodos:** O delineamento do estudo foi observacional de coorte retrospectivo, no qual 166 pacientes foram submetidos a 185 hepatectomias por metástase de câncer colorretal, com e sem quimioterapia pré-operatória, no período de 2004 a 2011. Os dados foram extraídos da revisão dos prontuários e da análise do laudo anátomo-patológico da parte não tumoral da peça cirúrgica. A amostra foi dividida em grupo exposto e não-exposto à quimioterapia. Os dados foram analisados por programa estatístico Stata 11.2, e aplicado o teste exato de Fischer para análise bivariada, e a regressão de Poisson, para análise multivariada; valores  $p < 0,05$  foram considerados como significativos.

**Resultados:** Das hepatectomias, 136 casos (73,5%) receberam quimioterapia pré-operatória, e o regime mais utilizado (62,5%) foi 5-fluorouracila + leucovorin. No grupo exposto, a lesão hepatocelular esteve presente em 62% dos casos e correspondeu a um risco de 40% em relação ao grupo não-exposto. O padrão histológico da lesão hepatocelular predominante foi a esteatose, em 51% de casos do grupo exposto. A exposição à quimioterapia aumentou em 2,2 vezes a possibilidade de esteatose. Entretanto, quando foram controlados os fatores de risco, somente a hepatopatia prévia esteve associada à presença de esteatose após quimioterapia com risco relativo de 4 (2,7-5,9).

**Conclusões:** Pacientes expostos à quimioterapia têm um risco 2,2 maior de desenvolver esteatose, e sua prevalência está associada à presença de fatores predisponentes, como hepatopatia prévia.

Descritores: Hepatectomia; Quimioterapia; Lesão hepática induzida por drogas; Neoplasias colorretais

## INTRODUÇÃO

As ressecções hepáticas das metástases do câncer colorretal são a única modalidade de tratamento com potencial sobrevida a longo prazo e possibilidade de cura (1).

Até meados dos anos 90, 5-fluorouracila era a única droga disponível para tratamento das metástases hepáticas do câncer colorretal. Com um índice de sobrevida abaixo de 20% e sem nenhuma vantagem na sobrevida, era indicada como terapia adjuvante e com índices de recidiva que ocorriam entre 60-70% dos casos (2, 3).

Posteriormente, surgiram duas potentes drogas citotóxicas: irinotecano e oxaliplatino. A primeira aumentou o índice de resposta para 39%, e a segunda, para 51%, quando comparadas com 5-fluorouracila isoladamente. Também houve melhora de sobrevida livre de doença de cerca de 7-8% em três anos e melhora da sobrevida global, mas com perfis diferentes de citotoxicidade (4, 5).

Benefícios adicionais ocorreram com advento da terapia molecular de alvo através do emprego de anticorpos monoclonais, como bevacizumabe, cetuximabe e panitumumabe. Desde então, têm sido descritos índices de resposta de 66 a 85%, índice de ressecção de 75%, sobrevida em 5 anos de 34% e tempo de vida média de 42 a 47 meses, semelhantes aos resultados das ressecções primárias (1, 6).

Entretanto, os estudos têm mostrado a associação entre o emprego de 5-fluorouracila e esteatose, irinotecano e esteato-hepatite e oxaliplatino e dilatação sinusoidal. Os dados sugerem que 5-fluorouracila induz à esteatose, mas não à progressão para esteato-hepatite, ao contrário das duas outras que afetam a progressão, mas não a indução (7, 8).

A esteatose é o fenótipo mais comum de resposta do parênquima hepático à injúria celular. A consciência do efeito nocivo da esteatose nas ressecções hepáticas resulta das observações sobre sua associação com a disfunção primária de fígados transplantados. Supõe-se que, para cada acréscimo de 1% de infiltração gordurosa, haja um decréscimo de 1% na massa hepática funcional (9-11).

Fígados gordurosos mostram maior suscetibilidade às injúrias de reperfusão após exclusões vasculares. Entre estas está a manobra de Pringle, empregada em ressecções hepáticas maiores para controle de sangramento (11, 12).

O fígado com esteatose é mais macio e friável, dificultando a hemostasia do parênquima e favorecendo o sangramento transoperatório. Sua presença compele ressecções mais limitadas que as previamente planejadas, aumenta o risco de ressecções com margens comprometidas e a recidiva local. Os relatos, ainda, citam uma regeneração hepática retardada, um risco relativo entre 1,24 a 3,84 de complicações pós-operatórias, uma estada maior na unidade de terapia intensiva e um risco relativo de mortalidade 2,79 maior (10-14).

Contudo, a associação da hepatotoxicidade induzida por quimioterapia é inferencial e com muitos potenciais fatores de confusão. A literatura tem mostrado resultados conflitantes sobre essa associação e que resultam da heterogeneidade dos estudos (15-17).

Em virtude dessa controvérsia, os autores estudam a prevalência da lesão hepatocelular na parte não-tumoral de segmentos hepáticos ressecados por metástases de câncer colorretal e que tenham sido submetidos, ou não, à quimioterapia com objetivo de avaliar a força de associação entre a exposição à quimioterapia e a prevalência de esteatose em fígados ressecados por metástase de câncer colorretal.

## **MÉTODOS**

O delineamento do estudo foi observacional de coorte retrospectiva. Analisou-se o grupo de pacientes consecutivos submetidos à hepatectomia por metástase de câncer colorretal com e sem quimioterapia pré-operatória no período de março de 2004 a março 2011, no Serviço de Cirurgia Oncológica Hepato-Biliar do Hospital Santa Rita, do Complexo Hospitalar da Irmandade Santa Casa de Porto Alegre (Rio Grande do Sul - Brasil).

A estratégia de amostragem consistiu na pesquisa digital através dos seguintes termos de busca: “hepatectomia”, “ressecção hepática”, “lobectomia hepática”, “nodulectomia hepática”, “segmentectomia hepática”, “bissegmentectomia hepática” e “trissegmentectomia hepática”, utilizando-se os recursos do Departamento de Tecnologia da Informação da instituição hospitalar.

Uma vez composta a nominata, os respectivos prontuários foram revisados de acordo com os critérios de inclusão e exclusão para compor a amostra do estudo.

Os critérios de inclusão foram: a) pacientes submetidos à hepatectomia por metástase de câncer colorretal; b) exposição ou não à quimioterapia nos 12 meses precedentes; c) dados do prontuário suficientes para os objetivos do estudo.

Foram excluídos os pacientes: a) com metástase hepática de origem não-colônica; b) submetidos à quimioterapia com esquemas alternativos; c) os pacientes portadores de metástase de origem colônica ou retal não-ressecáveis; d) com dados incompletos.

Os dados dos prontuários selecionados foram extraídos por um único investigador, registrados numa planilha impressa e, posteriormente, arquivados numa planilha eletrônica do Excel (Microsoft Office Home and Student 2010, Microsoft Corporation, Redmond, WA 98052 USA). Cada hepatectomia foi registrada como um novo caso, de modo que um paciente poderia ter mais de uma entrada na planilha. Após concluída a construção do banco de dados, estes foram organizados, classificados, filtrados e checados e, em caso de conflito ou discordância, os respectivos prontuários foram novamente revistos manualmente.

Os dados obtidos foram transformados em variáveis categóricas dicotômicas, ordinais e nominais, e essas duas últimas, para análise de associação, também em dicotômicas. Posteriormente, os dados foram analisados pelo programa estatístico STATA 11.2 (Copyright 1985-2009 Stata Corp LP, Texas 77845 USA). As variáveis preditoras e de desfecho foram alocadas numa estrutura hierárquica do modelo teórico, conforme Figura 1.

Figura 1 — Estrutura hierárquica das variáveis para o modelo teórico da análise multivariada considerando  $p < 0,2$

<b>Nível 1 – Características dos pacientes</b>
Idade; gênero masculino; obesidade; comorbidades
<b>Nível 2 – Característica da quimioterapia</b>
Exposição; regime
<b>Nível 3 – Lesão hepatocelular (Desfecho)</b>
Lesão hepatocelular; tipo de lesão

A análise de associação foi obtida pelo Teste exato de Fischer, e a análise multivariada foi realizada pelo teste regressão de Poisson; foram consideradas somente as variáveis com  $p < 0,2$  dentro do modelo hierárquico da Figura 1. O teste t de Student foi aplicado para comparar a média das idades. Os resultados com  $p < 0,05$  foram considerados significativos.

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética da Irmandade Santa Casa de Porto Alegre, conforme protocolo de nº 3498/11 de 11/03/2011.

As variáveis preditoras referentes ao paciente foram: idade, gênero, obesidade, presença de comorbidades.

Entre as comorbidades, a variável Diabetes incluiu os dois tipos de diabetes melito. A variável Cardiopatia correspondeu às várias cardiopatias, como hipertensiva, isquêmica e congestiva, que foram os tipos identificados. A variável Pneumopatia correspondeu aos casos de fumantes regulares, referência a alterações clínicas ou radiológicas ou uso de medicação. As variáveis Nefropatia e Vasculopatia incluíram qualquer referência às doenças associadas. A variável Desnutrição foi extraída da avaliação nutricional no momento da admissão hospitalar para a ressecção hepática. A variável Hepatopatia incluiu qualquer referência nos prontuários sugestiva de hepatopatia, como consumo regular de álcool, medicações hepatotóxicas (exceto quimioterapia) e hepatite B ou C (18).

As variáveis relacionadas à quimioterapia e à hepatotoxicidade foram exposição, protocolo empregado, presença de lesão hepatoocular e tipo de lesão. Os dados da variável tipo de lesão foram extraídos do laudo original da descrição

histológica da parte não-tumoral do exame anátomo-patológico da peça cirúrgica. Os achados foram categorizados em 4 variáveis nominais: esteatose, vascular, ambas ou normal. Os níveis de gravidade do dano celular não puderam ser quantificados. Como variável Esteatose, foram incluídos os achados de esteatose macro e microvacuolar e mista. Como variável Vascular, foram incluídos os achados de ectasia sinusoidal, congestão e focos de hiperplasia regenerativa descritos no laudo. A variável Ambas correspondia aos achados concomitantes de ambas as categorias acima, e a variável Normal, quando não havia descrição de dano celular ou havia citação de normal ou sem alterações.

Foram considerados fatores de risco para os eventos adversos as seguintes variáveis com seus respectivos pontos de corte: idade igual ou acima de 60 anos, gênero masculino, obesidade e presença de comorbidades.

## **RESULTADOS**

A busca eletrônica identificou 178 pacientes que foram submetidos à hepatectomia por metástase de câncer colorretal. Doze prontuários com dados incompletos foram excluídos, resultando em 166 pacientes submetidos a um total de 185 ressecções hepáticas. Das ressecções hepáticas analisadas, houve *missing* em 3 casos da variável obesidade.

Tabela 1 — Características dos pacientes incluídos no momento da hepatectomia n=185

Variável	n	%
<b>Idade</b>		
< 60	102	55,1
Média 49,6±7,2		
≥ 60	83	44,9
Média 67,4±5,8		
<b>Gênero</b>		
Feminino	79	42,7
Masculino	106	57,3
<b>Obesidade<sup>a</sup></b>		
IMC < 30	141	77,5
Média 24,6±3		
IMC ≥ 30	41	22,5
Média 33,2+4,6		
<b>Comorbidades</b>		
Não	119	64,3
Sim	66	35,7
<b>Tipos de comorbidades<sup>b</sup></b>		
Cardiopatia	85	45,9
Hepatopatia	39	21,1
Diabetes	27	14,6
Pneumopatia	24	12,9
Desnutrição	8	4,3
Nefropatia	5	2,7
Vasculopatia	2	1,1
<b>Exposição à quimioterapia</b>		
Não	49	26,49
Sim	136	73,51
<b>Protocolo de quimioterapia</b>		
5FU/LV	85	62,5
+ Oxaliplatino	39	28,7
+ Irinotecano	5	3,7
+ Terapia alvo	7	5,1
<b>Lesão hepatocelular</b>		
Não	78	42,2
Sim	107	57,8
<b>Tipo de lesão</b>		
Esteatose	41	22,2
Vascular	46	24,9
Ambas	20	10,8
Sem hepatotoxicidade	78	42,1

Obesidade = IMC<sub>≥</sub>30 kg/m<sup>2</sup>; IMC = índice de massa corporal; 5FU/LV: 5-fluorouracila+leucovorina; <sup>a</sup> 3 casos não informados; <sup>b</sup> mais de um evento/caso.

A Tabela 1 mostra as características dos pacientes no momento de hepatectomia. A idade média era de  $57,6 \pm 11,1$  anos, e 57,3% eram homens. Cerca de 20% dessa amostra apresentava obesidade, e o Índice de Massa Corporal (IMC) médio foi  $26 \text{ kg/m}^2$ . Em 3 casos não foi possível a identificação do peso e ou altura no prontuário. Não foram identificados dislipidemia, Síndrome Metabólica e nem consumo de antioxidantes, como alfa-tocoferol.

As comorbidades estavam presentes em 35,7%, sendo a cardiopatia a mais prevalente, em 45,9% dos casos. A hepatopatia esteve presente em 21,1%, e o único caso de cirrose foi excluído da amostra por outros dados incompletos, estando entre os 12 prontuários rejeitados.

A quimioterapia pré-operatória foi aplicada em 73,5% dos casos, e o regime mais empregado foi à base de 5-fluorouracila+leucovorina em 62,5%, seguido pelo regime 5-fluorouracila+leucovorina+oxaliplatino em 28,7%.

Pela análise dos prontuários, não foi possível diferenciar a quimioterapia neoadjuvante daquela de conversão ou resgate, como também não foi possível identificar número de ciclos e período de descanso entre a aplicação da quimioterapia e a ressecção cirúrgica.

A lesão hepatocelular foi observada em 57,8% dos casos. Entre aqueles com lesão, 38,3% apresentavam somente esteatose, e 42,9% exibiam somente lesão vascular. No total, com dano celular, 61 casos (57%) mostraram esteatose.

Houve dezenove casos de reepatectomias, e, em 6, com parênquima normal na 1ª ressecção. Na segunda ressecção, foi verificada esteatose em 2 casos, e lesão vascular, em 4. Entre os 61 casos com esteatose, 8,2% apresentaram recidiva e foram submetidos à reepatectomia, enquanto entre os 124 casos que não apresentavam esteatose, 11,3% apresentaram recidiva ( $p=0,6$ ). A média do I.M.C. dos casos de reepatectomia foi 26,5 e, dos casos sem recidiva, foi 26,8 ( $p=0,8$ ).

Tabela 2 — Perfil dos pacientes submetidos, ou não, à quimioterapia pré-operatória no momento da hepatectomia por metástase do câncer colorretal n=185

Nível	Variável	Sem QT n=49(%)	Com QT n=136(%)	RR(IC 95%)	Valor p*
1	<b>Idade</b>				
	≥ 60 anos	28(57)	55(40)	0,7 (0,5-0,9)	<b>0,04</b>
	Média (anos)	60,2±10,4	56,6±11,2		<b>0,02**</b>
	<b>Gênero</b>				
	Masculino	29(59)	77(56)	0,9 (0,7-1,3)	0,8
	<b>Obesidade<sup>a</sup></b>				
	Sim	10(21)	31(23)	1,1 (0,6-2)	1
	<b>Comorbidades</b>				
	Sim	30(61)	89(65)	1 (0,8-1,4)	0,6
3	<b>Dano hepático</b>				
	Sim	22(45)	85(62)	1,4 (1-1,9)	<b>0,04</b>
	<b>Patologia</b>				
	Esteatose <sup>b</sup>	8(23)	53(51)	2,2 (1,2-4,2)	<b>0,005</b>
	Vascular <sup>c</sup>	17(38)	49(49)	1,2 (0,8-1,9)	<b>0,2</b>

QT= quimioterapia; RR = risco relativo; IC = intervalo de confiança; \* teste exato de Fischer; \*\* teste t de Student; Obesidade = IMC>30 kg/m<sup>2</sup>; <sup>a</sup> 3 casos não informados; <sup>b</sup> n=139(41 casos esteatose+20 casos ambas+78 casos normais); <sup>c</sup> n=144(46 casos vascular+20 casos ambas+78 casos normais).

A análise da Tabela 2 mostra a associação das variáveis estudadas e o uso de quimioterapia como fator de risco. O emprego da quimioterapia pré-operatória foi mais frequente nos pacientes com menos de 60 anos. A média etária do grupo exposto foi 4 anos inferior à do grupo não exposto.

A lesão hepatocelular e a presença de esteatose foram mais prevalentes no grupo exposto cujos riscos relativos foram 1,4 (1-1,9) e 2,2 (1,2-4,2), respectivamente. Não se observou associação do emprego da quimioterapia pré-operatória e as demais variáveis do nível 1.

Tabela 3 — Análise da associação com esteatose n=61

Nível	Variável	Esteatose n=61(%)	RR (IC 95%)	Valor <i>p</i> *
	<b>Idade</b>			
1	< 60 anos	41(40)	1	
	≥ 60 anos	20(24)	0,6 (0,4-0,9)	<b>0,02</b>
	<b>Sexo</b>			
	Feminino	25(31)	1	
	Masculino	36(34)	1,1 (0,7-1,6)	0,7
	<b>Obesidade<sup>a</sup></b>			
	< 30	44(31)	1	
	≥ 30	17(41)	1,3(0,8-2)	0,2
	<b>Comorbidades</b>			
	Não	12(18)	1	
	Sim	49(41)	2,3 (1,3-3,9)	<b>0,001</b>
	<b>Diabetes</b>			
	Não	46(29)	1	
	Sim	15(55)	1,9 (1,3-2,9)	<b>0,01</b>
	<b>Hepatopatia</b>			
	Não	28(19)		
	Sim	33(84)	4,4 (3,1-6,3)	<b>&lt;0,001</b>
2	<b>Quimioterapia</b>			
	Não	9(18)	1	
	Sim	52(38)	2,1 (1,1-3,9)	<b>0,01</b>

RR = risco relativo; IC = intervalo de confiança; \* teste exato de Fischer; Obesidade = IMC<sub>≥</sub> 30 kg/m<sup>2</sup>; <sup>a</sup> 3 casos não informados.

A tabela 3 mostra a análise da associação com a presença de esteatose. Observou-se que os pacientes com menos de 60 anos apresentaram maior prevalência de esteatose. Diabetes melito, hepatopatia e exposição à quimioterapia foram fatores de risco para esteatose.

Tabela 4 — Análise multivariada dos fatores de risco para esteatose n= 185

Variável	RR (IC 95%)	Valor <i>p</i> *
<b>Diabetes melito</b>	1,3 (0,8-2)	0,2
<b>Hepatopatia</b>	4 (2,7-5,9)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Exposição à quimioterapia</b>	1,6 (0,9-2,7)	0,1

\* Teste de regressão de Poisson.

A tabela 4 mostra a análise de regressão e evidencia que somente a presença de hepatopatia é fator de risco para esteatose, quando as outras duas variáveis foram controladas.

## DISCUSSÃO

Os avanços da quimioterapia pré-operatória têm melhorado, significativamente, os resultados das ressecções hepáticas (2, 19).

Vários argumentos fundamentam essa estratégia, como:

1. redução do volume das lesões, preservando maior porção de fígado não tumoral e diminuindo a magnitude da ressecção e os índices de margens comprometidas;
2. controle das micrometástases a distância não detectadas pelos métodos de imagem;
3. prevenção da disseminação transoperatória;
4. exclusão de pacientes que passam a apresentar doença metastática extra-hepática na vigência da terapia neoadjuvante;
5. melhora da seleção dos pacientes em respondedores e não-respondedores que apresentariam uma doença mais agressiva e que não se beneficiariam com a ressecção posterior por apresentarem progressão da doença na vigência de tratamento, o que corresponde a cerca de 10% dos casos;
6. avaliação do índice de resposta (quimiosensibilidade) à agressividade da doença previamente à ressecção, de modo a optar pelo mesmo protocolo ou por um esquema alternativo no pós-operatório em caso de falta de resposta ao regime do período pré-operatório;
7. planejamento de um esquema mais eficiente no pós-operatório pelo conhecimento do seu efeito antes da ressecção;
8. otimização dos regimes com doses plenas, mais bem toleradas na fase pré-ressecção por permitir doses mais elevadas que têm maior impacto na doença microscópica e dificilmente aplicadas no pós-operatório em tempo hábil;
9. melhora da sobrevida livre de progressão da doença (5, 15, 19, 20).

Entretanto, essa abordagem pode se acompanhar de hepatotoxicidade associada à quimioterapia, criando um paradoxo clínico: por um lado, transforma um paciente irresssecável em ressecável e, por outro, pode determinar um nível de severidade do dano celular que impede a própria ressecção. Contrabalançar as estratégias agressivas de ressecção com as estratégias agressivas de quimioterapia são dilemas da equipe multidisciplinar (8).

A hepatotoxicidade associada à quimioterapia apresenta dois padrões histológicos distintos: a doença hepática gordurosa não-alcoólica, com seu espectro esteatose e esteato-hepatite, e a lesão vascular (11).

Neste estudo, a prevalência da lesão hepatocelular foi de 62% no grupo exposto à quimioterapia, contra 44% no grupo não-exposto, corroborando os dados de Pessaux e col. (21).

A prevalência média de esteatose hepática na população geral é de 20%, variando entre 6,3 a 33%, conforme o método de avaliação e a região estudada. É a resposta mais comum do fígado à injúria celular, e estima-se que está presente em mais de 20% dos paciente candidatos à ressecção hepática (11, 22). No contexto da quimioterapia pré-operatória, esta pesquisa mostrou uma prevalência de esteatose de 51% no grupo exposto e 23% no grupo não exposto, indo ao encontro da revisão de Pilgrim e col. (11) que referem um risco, pelo menos, duas vezes maior de esteatose no grupo exposto em relação ao não-exposto.

Os fatores de risco independentes de esteatose na população geral são a obesidade, diabetes melitos tipo 2, dislipidemia, idade e gênero masculino (22). Neste estudo, na análise bivariada, somente a exposição à quimioterapia, diabetes melito e a presença de hepatopatia foram os fatores de risco para esteatose. Os pacientes com idade de 60 anos ou mais apresentaram menor prevalência de esteatose. A maior exposição do grupo com menos de 60 anos à quimioterapia talvez pudesse explicar essa discordância. Pawlik e col. (7), Spelt e col. (23) e Cook e col. (24) também mostraram, nos seus relatos, o maior emprego de quimioterapia em pacientes mais jovens. Em pacientes expostos à quimioterapia, Wolf e col. (25) relataram 12% de diabetes melito e 48% de cardiopatia, semelhantes aos dados deste trabalho com percentuais de 14,6% e 45,9%, respectivamente. A prevalência de hepatopatia prévia, no presente estudo, foi de 21,1%, semelhante aos dados de Brouquet e col (18) que relataram, em 2009, um índice de 28,7%; não se identificou nenhum caso de dislipidemia.

A exposição à quimioterapia pré-operatória ocorreu em 73,5% dos casos e vai ao encontro da tendência atual de manejo das metástases hepáticas do câncer colorretal. Viganò e col. (26), em 2012, ao analisarem sua série de 376 pacientes, agruparam-na em 3 períodos: de 1985 a 1994; de 1995 a 2000, e de 2001 a 2005. A

quimioterapia pré-operatória não foi oferecida no 1º grupo e foi indicada em 19,1% do segundo grupo e, em 43,8%, do último. Na casuística de Wolf e col. (25), o percentual foi de 65% tratados, e, na de Pawlik e col. (7), de 72,2%, similares a este estudo.

A associação do emprego de 5-fluorouracila + leucovorina com a esteatose e de oxaliplatino e lesão vascular tem sido relatada por alguns autores (8, 15). Os regimes mais empregados, nesta pesquisa, foram: 5-fluorouracila + leucovorina em 62,5% dos casos e 5-fluorouracila + leucovorina + oxaliplatino em 28,7% dos casos. Chan e col. (27) mostraram o emprego de 5-fluorouracila + leucovorina em 54% dos casos antes de 2003, e o regime 5-fluorouracila + leucovorina + oxaliplatino em 23,8% dos casos após 2003. Na casuística de Spelt e col. (23), a oxaliplatino foi empregada em 73,7%, seguindo a tendência atual para os tratamentos de 1ª linha em casos avançados.

O desenho aqui adotado não diferenciou o grupo exposto à quimioterapia pré-operatória daquele exposto a regimes de adjuvância à ressecção do tumor colorretal primário. Estes, quando em estágios II e III, têm indicação de regimes à base de 5-fluorouracila + leucovorina por 6 meses (28), explicando a predominância desse protocolo e da esteatose como padrão histológico da injúria.

Identificaram-se neste estudo, 19 casos de reepactomia. Neste subgrupo, constatou-se que 1/3 apresentava histologia normal na 1ª ressecção e dano celular na segunda. Em 2 casos surgiram esteatose e, em 4, lesões vasculares, possivelmente porque houve a adição de oxaliplatino (28).

Nessa casuística, a presença de esteatose não aumentou o risco de recidiva local, contrariando os dados de Hamady e col. (14) ao relatarem que a esteatose é um fator de risco independente de recidiva local após ressecções de metástases hepáticas do câncer colorretal.

A prevalência da injúria hepática foi 40% maior no grupo exposto, e o padrão histológico predominante foi esteatose com índice de 51%, correspondendo a um risco 2,2 maior em relação ao grupo não-exposto.

Esses achados coincidem com os relatos de Kooby e col. (29) que publicaram sua série com 485 pacientes submetidos a um regime de quimioterapia

similar e um risco relativo de 1,7 ( $p < 0,01$ ). Pawlik e col. (7), em 2007, mostraram sua casuística com delineamento de pesquisa semelhante a esta série e uma razão de chances de 5 (I.C.95% = 1,5-23,8) de esteatose no grupo exposto. Concluíram que a quimioterapia pré-operatória seria um fator preditivo independente de esteatose.

Em contrapartida, Robinson e col. (16), em 2012, publicaram uma meta-análise e revisão sistemática com 13 estudos e não encontraram associação entre a presença de esteatose e o emprego de quimioterapia pré-operatória. Os autores, entretanto, verificaram marcada heterogeneidade nos estudos (de  $I^2=19\%$  a  $I^2=74\%$ ), e uma discrepância na avaliação dos patologistas.

O delineamento aqui adotado não permitiu diferenciar os casos de esteatose daqueles de esteato-hepatite. Como o emprego de irinotecano ocorreu apenas em 3,7% dos casos, supõe-se que essa limitação não tenha comprometido os resultados e as conclusões.

O segundo padrão de hepatotoxicidade associado à quimioterapia são as lesões vasculares, que, na presente casuística, também foram mais prevalentes no grupo exposto, porém não foi possível estabelecer uma associação significativa com o emprego de oxaliplatino.

Robinson e col (16) mostraram um risco de 4,36 (I.C.95%=1,36-13,97,  $p < 0,01$  e  $I^2=77\%$ ) de lesões vasculares no grupo exposto a regimes à base de oxiliplatino. Os autores, entretanto, constataram forte heterogeneidade em decorrência da variabilidade dos protocolos.

Wolf e col. (25) relataram que o dano celular só seria significativamente maior no grupo exposto, quando outros fatores de risco para esteatose estivessem presentes, como sobrepeso ou diabetes melito, corroborando com os dados do presente estudo, em que a associação entre a exposição à quimioterapia e esteatose desapareceu quando as variáveis diabetes melito e, especialmente, hepatopatia prévia foram controladas.

Essa constatação fundamenta a hipótese de que o dano celular ocorre a partir de um mecanismo estagiado em 2 insultos moleculares consecutivos: o primeiro insulto seria a presença de um dos fatores de risco como obesidade, diabetes melito ou hepatopatia prévia. Essa condição determinaria um excesso de

ácidos graxos no hepatócito e aumento de espécies reativas de oxigênio. O estresse oxidativo comprometeria a ação da mitocôndria e susceptibilizaria a célula hepática à segunda fase da injúria (segundo insulto), que seria a exposição à citotoxicidade dos quimioterápicos, com uma produção adicional de radicais livres (15).

Assim, poder-se-ia concluir, através da rede de causalidade, que a ação da quimioterapia pré-operatória seria a causa necessária para desenvolver o dano celular, mas não é a causa suficiente, que seriam as alterações histológicas prévias assentadas no parênquima decorrentes da primeira fase do insulto (11, 25).

Este estudo apresentou algumas limitações que são próprias do delineamento retrospectivo. Entre elas, a falta de controle sobre a natureza e a qualidade das variáveis. A extração dos dados a partir dos laudos da patologia não seguiu um protocolo de pesquisa específica.

Da mesma forma, dados referentes ao regime de quimioterapia, doses, número de ciclos, tempo de exposição e tempo de repouso, uma vez estratificados, poderiam auxiliar a interpretação do efeito da quimioterapia pré-operatória sobre o parênquima hepático, mas não foi possível extraí-los. Entretanto, apesar das dificuldades e limitações na coleta de dados, os resultados deste estudo foram muito semelhantes à literatura com o mesmo delineamento (7).

## **CONCLUSÃO**

O real efeito da quimioterapia pré-operatória à base de drogas citotóxicas sobre o fígado é polêmico e inferencial, e os relatos, como neste trabalho, em geral mostram forças de associação fracas e de pouca consistência. Neste estudo, a lesão hepatocelular associada à quimioterapia pré-operatória só ocorre quando o parênquima hepático já está exposto ao primeiro insulto.

Reconhecer a força de efeitos e a interação de causas permitirá um melhor conhecimento do impacto da quimioterapia pré-operatória nos padrões de hepatotoxicidade e a melhor orientação da estratégia terapêutica.

## REFERÊNCIAS

1. Quan D, Gallinger S, Nhan C, Auer RA, Biagi JJ, Fletcher GG, et al. The role of liver resection for colorectal cancer metastases in an era of multimodality treatment: a systematic review. *Surgery*. 2012;151(6):860-70.
2. Lehmann K, Rickenbacher A, Weber A, Pestalozzi BC, Clavien PA. Chemotherapy before liver resection of colorectal metastases: friend or foe? *Ann Surg*. 2012;255(2):237-47.
3. Langenhoff BS, Krabbe PF, Ruers TJ. Efficacy of follow-up after surgical treatment of colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol*. 2009;35(2):180-6.
4. Cutsem E, Oliveira J. Advanced colorectal cancer: ESMO Clinical recommendation for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2009;20(5):iv61-3.
5. Mayo SC, Pawlik TM. Current management of colorectal hepatic metastasis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2009;3(2):131-44.
6. Nordlinger B, Cutsem EV, Gruenberger T, Glimelius G, Poston G, Rougier P, et al. Combination of surgery and chemotherapy and the role of target agents in the treatment of patients with colorectal liver metastases: recommendations from an expert panel. *Ann Oncol*. 2009;20(6):985-92.
7. Pawlik TM, Olino K, Gleisner AL, Torbenson M, Schulick R, Choti MA. Preoperative chemotherapy for colorectal liver metastases: impact on hepatic histology and postoperative outcome. *J Gastrointest Surg*. 2007;11(7):860-8.
8. Anderson CD, Chari RS. Chemotherapy liver injury. *Surgery*. 2010;147(2):195-6.
9. D'Alessandro AM, Kalayoglu M, Sollinger HW, Hoffmann RM, Reed A, Knechtle SJ, et al. The predictive value of donor liver biopsies on the development of primary nonfunction after orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc*. 1991;23(1 Pt 2):1536-7.
10. de Meijer VE, Kalish BT, Puder M, Ijzermans JN. Systematic review and meta-analysis of steatosis as a risk factor in major hepatic resection. *Br J Surg*. 2010;97(9):1331-9.
11. Pilgrim CH, Thomson BN, Banting S, Phillips WA, Michael M. The developing clinical problem of chemotherapy-induced hepatic injury. *ANZ J Surg*. 2012;82(1-2):23-9.
12. Choti MA. Chemotherapy-associated hepatotoxicity: do we need to be concerned? *Ann Surg Oncol*. 2009;16(9):2391-4.

13. Behrns KE, Tsiotos GG, DeSouza NF, Krishna MK, Ludwig J, Nagorney DM. Hepatic steatosis as potential risk factor for major hepatic resection. *J Gastrointest Surg.* 1998;2(3):292-7.
14. Hamady ZZ, Rees M, Welsh FK, Toogood GJ, Prasad KR, John TK, et al. Fatty liver disease as a predictor of local recurrence following resection of colorectal liver metastases. *Br J Surg.* 2013.
15. Chun YS, Laurent A, Maru D, Vauthey JN. Management of chemotherapy-associated hepatotoxicity in colorectal liver metastases. *Lancet Oncol.* 2009;10(3):278-86.
16. Robinson SM, Wilson CH, Burt AD, Manas DM, White SA. Chemotherapy-Associated Liver Injury in Patients with Colorectal Liver Metastases: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg Oncol.* 2012;19(13):4287-99.
17. Hubert C, Fervaille C, Sempoux C, Horsmans Y, Humblet Y, Machiels JP, et al. Prevalence and clinical relevance of pathological hepatic changes occurring after neoadjuvant chemotherapy for colorectal liver metastases. *Surgery.* 2010;147(2):185-94.
18. Brouquet A, Benoist S, Julie C, Penna C, Beauchet A, Rougier P, et al. Risk factors for chemotherapy-associated liver injuries: A multivariate analysis of a group of 146 patients with colorectal metastases. *Surgery.* 2009;145(4):362-71.
19. Andreou A, Aloia TA, Brouquet A, Vauthey JN. Recent advances in the curative treatment of colorectal liver metastases. *Gastrointest Cancer Res.* 2011;4(4 Suppl 1):S2-8.
20. Benoist S, Nordlinger B. The role of preoperative chemotherapy in patients with resectable colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol.* 2009;16(9):2385-90.
21. Pessaux P, Chenard MP, Bachellier P, Jaeck D. Consequences of chemotherapy on resection of colorectal liver metastases. *J Visc Surg.* 2010;147(4):e193-201.
22. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology.* 2012;55(6):2005-23.
23. Spelt L, Hermansson L, Tingstedt B, Andersson R. Influence of preoperative chemotherapy on the intraoperative and postoperative course of liver resection for colorectal cancer metastases. *World J Surg.* 2012;36(1):157-63.

24. Cook EJ, Welsh FK, Chandrakumaran K, John TG, Rees M. Resection of colorectal liver metastases in the elderly: does age matter? *Colorectal Dis.* 2012;14(10):1210-6.
25. Wolf PS, Park JO, Bao F, Allen PJ, Dematteo RP, Fong Y, et al. Preoperative Chemotherapy and the Risk of Hepatotoxicity and Morbidity after Liver Resection for Metastatic Colorectal Cancer: A Single Institution Experience. *J Am Coll Surg.* 2012.
26. Viganò L, Russolillo N, Ferrero A, Langella S, Sperti E, Capussotti L. Evolution of long-term outcome of liver resection for colorectal metastases: analysis of actual 5-year survival rates over two decades. *Ann Surg Oncol.* 2012;19(6):2035-44.
27. Chan KM, Chiang JM, Lee CF, Yu MC, Lee WC, Chen JS, et al. Outcomes of resection for colorectal cancer hepatic metastases stratified by evolving eras of treatment. *World J Surg Oncol.* 2011;9:174.
28. Manchon Walsh P, Borrás JM, Ferro T, Espinas JA. Colorectal Cancer OncoGuía. *Clin Transl Oncol.* 2010;12(3):188-210.
29. Kooby DA, Fong Y, Suriawinata A, Gonen M, Allen PF, Klimstra DS, et al. Impact of steatosis on perioperative outcome following hepatic resection. *J Gastrointest Surg.* 2003;7(8):1034-44.

## 2.2 Artigo em inglês

Article I — Correlation between the use of preoperative chemotherapy and the prevalence of cell damage in hepatectomy for metastatic colorectal cancer: effects on postoperative morbidity

ARTICLE - I

Correlation between the use of preoperative chemotherapy and the prevalence of cell damage in hepatectomy for metastatic colorectal cancer: effects on postoperative morbidity

Authors:

Antonio Nocchi Kalil

Gabriela Perdomo Coral

Félix Antônio Insaurriaga dos Santos

Study conducted in the Hepatobiliary Cancer Surgery Unit, at Santa Rita Hospital — Hospital Complex Irmandade Santa Casa of Porto Alegre, Rio Grande do Sul, and at the Post-graduation Program in Hepatology (UFCSPA)

## ABSTRACT

**Aim:** To analyze the effects of preoperative chemotherapy on the outcomes from hepatectomy for metastatic colorectal cancer. **Methods:** This study was based on a historical cohort that included 166 patients who were subjected to a total of 185 hepatectomies for metastatic colorectal cancer from 2004 to 2011. The patients were categorized as exposed or non-exposed to preoperative chemotherapy. The data were extracted from the patients' clinical records and the pathologists' reports on the non-tumoral portions of the surgical specimens. The data were analyzed using STATA 11.2 statistical software. Fisher's exact test was applied to dichotomous data, Student's t-test was applied to continuous data with Gaussian distributions, and the Mann-Whitney test was applied to continuous data with non-normal distributions. Poisson regression was used in the multivariate analysis; p values < 0.05 were considered to be significant. **Results:** In total, 136 hepatectomy patients (73.5%) were given preoperative chemotherapy; the most widely employed regimen (62.5%) was 5-fluorouracil + leucovorin. Hepatocellular lesions were 40% more frequent in the exposed group, and average intraoperative blood loss was increased two-fold in cases involving steatosis. Complications occurred in 31.9% of the hepatectomy patients. The intraoperative bleeding volume was greater in the cases with steatosis. Intraoperative bleeding greater than 300 ml and a requirement for blood transfusion represented risk factors for the occurrence of complications. **Conclusions:** The patients exposed to chemotherapy exhibited a 2.2-fold greater risk of developing liver steatosis, a condition which causes greater intraoperative bleeding. Intraoperative bleeding and a requirement for transfusion are risk factors for the occurrence of postoperative complications.

**Keywords:** Hepatectomy; Chemotherapy; Drug-induced liver injury; Colorectal neoplasms

## INTRODUCTION

Hidden liver metastases are estimated to be present in 30% of curative colon and rectum resections. One-half of these metastases are metachronous, and 48% manifest within the first year. Only 15-20% of metastases are resectable at the time of diagnosis (1-4).

The global 5-year survival of patients with free-margin resected lesions (R0) varies from 16 to 74% (median of 38%), and their 10-year survival varies from 9 to 69% (median of 26%). The global average is 3.6 years. Conversely, the survival of patients not subjected to resection, even when treated with chemotherapy alone, varies from 12 to 24 months, and very seldom do they survive longer than 5 years (5-7).

Complete liver resection (R0) is the only potentially curative option for patients with colorectal cancer and exclusive liver metastases (8).

An aggressive regional approach for these metastases is justified because their exclusive presence in the liver does not characterize a state of systemic disease. The lesions exhibit a singular pattern of dissemination. This unique clinical feature exists because the colorectal cancer metastatic cells exhibit hematogenous spread along the portal circulation. Predominantly, the liver is the first site where metastases form; the cells next spread to the lungs and then to other organs. This model of progression is known as the cascade theory. According to the cascade theory, hematogenous spread to the lung and other organs is not expected to occur when liver metastases are absent. Thus, effective control of metastatic disease in the liver might prevent the appearance of metastases in distant locations, hinder their hematogenous spread, and yield better survival rates following curative resection (9).

The preferential localization of colorectal cancer metastases to the liver was investigated by van der Wal et al. These authors demonstrated that the liver parenchyma adjacent to metastases exhibits greater expression of angiogenic factors, giving rise to a permissive environment, which has been described as the "soil and seed theory" (10).

The use of liver volumetrics based on mathematical models and computerized tomography (11, 12), preoperative selective embolization of a portal vein branch (13), the Glissonian approach (14), laparoscopy (15, 16), two-stage hepatectomy (17), re-hepatectomy (18), the reverse “liver first” approach (19), stapling devices (20), robotic liver resection (21), the “ALPPS” approach (combining liver partitioning and portal vein ligation for staged hepatectomy) (22, 23), and advances in perioperative care (18, 24) are among the several existing strategies with practical applicability for optimizing resectability.

Nonetheless, the most significant contribution to the effective control of colorectal cancer metastases was the introduction of cytotoxic drugs and targeted therapy. The preoperative use of a combination of these drugs yields response indices of 60% and higher resectability and survival rates than any reported previously (25).

The chemotherapeutic agents used for this purpose are 5-fluorouracil, irinotecan, and oxaliplatin. The combination of these cytotoxic agents with synergic toxic effects that do not exclude the liver may induce cell damage phenotypes with potential surgical risks (26-28).

The impact of the secondary hepatotoxicity of preoperative chemotherapy for the treatment of resectable and unresectable liver metastases of colorectal cancer on the surgery’s outcome is cause for concern and controversy. The associations are based on observational and inferential studies that have been complicated by confounding factors and hard-to-control sampling difficulties (7, 29).

The aim of the present study was to investigate the correlation between intraoperative events and postoperative morbidity involving cell damage secondary to preoperative chemotherapy for colorectal cancer metastases.

## **METHODS**

The present investigation was an observational study involving a retrospective cohort that included patients who were consecutively subjected to hepatectomy for colorectal cancer metastases, with or without preoperative chemotherapy. The period that was analyzed extended from March 2004 to March 2011 at the Division of Hepatobiliary Oncologic Surgery of Santa Rita Hospital, which

is part of the Hospital Complex of the Holy House of Mercy Brotherhood of Porto Alegre (Rio Grande do Sul - Brazil).

The sampling strategy included a digital search for the terms “hepatectomy”, “liver resection”, “liver lobectomy”, “liver nodulectomy”, “liver segmentectomy”, “liver bisegmentectomy”, and “liver trisegmentectomy” using the resources afforded by the institutional Department of Information Technology.

Once the patients were identified, their clinical records were reviewed based on the inclusion and exclusion criteria to establish the study sample.

The inclusion criteria comprised the following: a) patients subjected to hepatectomy for colorectal cancer metastasis; b) patients exposed or unexposed to chemotherapy within the previous 12 months; and c) patients whose clinical records included the data required by the aims of the present study.

The following patients were excluded: a) patients with liver metastases from non-colon cancer; b) patients subjected to alternative regimens of chemotherapy; c) patients with unresectable colon or rectal cancer metastases; and d) patients whose data were incomplete in the clinical records.

The data were extracted from the selected clinical records by a single investigator and were recorded on a printed spreadsheet to be subsequently entered into an Excel digital spreadsheet (Microsoft Office Home and Student 2010, Microsoft Corporation, Redmond, WA 98052 USA). Each instance of hepatectomy was recorded as a new case; therefore, each patient could have more than one entry in the spreadsheet.

After construction of the database, the data were organized, classified, filtered, and checked; if conflicting information was found, then the corresponding clinical records were manually revised.

The data were transformed into dichotomous categorical, ordinal, and nominal variables; the latter two were also represented as dichotomous for the purpose of correlation analysis. The data were analyzed using STATA 11.2 statistical software (Copyright 1985-2009 Stata Corp LP, Texas 77845 USA). The predictor and

outcome variables were allocated to the theoretical model's hierarchical structure, as described in Figure 1.

Figure 1 — Hierarchical structure of the variables, based on the theoretical model of multivariate analysis ( $p \leq 0.2$ )

<b>Level 1 – Characteristics of the patients</b>
Age; male gender; obesity; comorbidities;
<b>Level 2 – Characteristics of the metastases</b>
Appearance of metastases
<b>Level 3 – Characteristics of the chemotherapy</b>
Exposure; regimen
<b>Level 4 – Liver damage</b>
Liver damage; pathology
<b>Level 5 – Characteristics of the surgery</b>
Resected segments; associated procedures; number of hepatectomies; time to re-hepatectomy; radicality; complementary procedures
<b>Level 6 – Intraoperative impact</b>
Length of surgery; intraoperative bleeding; requirement for blood transfusion
<b>Level 7 – Complications</b>
Surgical complications; major complications; length of hospitalization; death
<b>Level 9 – Investigated outcomes</b>
Surgical complications; major complications; length of hospitalization

Analysis of correlation was performed using Fisher's exact test for categorical data, Student's t-test for continuous data with a Gaussian distribution, and the Mann-Whitney test for continuous data with a non-normal distribution.

The variables that yielded  $p < 0.2$  upon bivariate analysis were included in the multivariate analysis using the Poisson regression test. The results exhibiting  $p < 0.05$  were considered to be significant.

The study was approved by the ethics committee of the Hospital Complex Irmandade Santa Casa of Porto Alegre under protocol no. 3498/11 on March 11, 2011.

The predictor variables related to the patients included age, gender, obesity (30) and presence of comorbidities. Among the comorbidities, the variable “diabetes” included both types of diabetes mellitus. The variable “heart disease” comprised several varieties of afflictions, including hypertensive, ischemic, and congestive heart disease, which were the modalities found in the study sample. The variable “lung disease” included habitual smokers, mention in the clinical records of pulmonary clinical or radiologic alterations, or use of medication. The variables “kidney disease” and “vascular disease” included any record of the corresponding conditions. The variable “malnutrition” was inferred from the nutritional assessment performed at the time of hospital admission for liver resection. The variable “liver disease” included any mention suggestive of liver disease in the clinical records such as habitual alcohol and hepatotoxic medications (except for chemotherapy. Carriage of the hepatitis B and C viruses was also included in this variable (31).

The variables related to chemotherapy and hepatotoxicity included exposure, the selected protocol, liver damage, and pathology. In the present study, no distinction was made between the patients who were exposed to adjuvant therapy for the primary disease and the patients for whom neoadjuvant or conversion therapy was indicated for the metastatic disease.

The data corresponding to the variable “pathology” were extracted from the original histological description of the anatomical-pathological examination of the non-tumoral part of the surgical specimen. The findings were subsumed under 4 nominal variables: steatosis, vascular, both, or normal. The severity levels of the cell damage could not be quantified. The variable “steatosis” included findings such as macro- and microvesicular steatosis and mixed steatosis. The variable “vascular” included findings such as sinusoidal ectasia, congestion, and areas of regenerative hyperplasia that were described in the reports. The variable “both” corresponded to the concomitant presence of findings subsumed under the two categories described above, whereas the variable “nome” included the instances in which the reports did not include any descriptions of cell damage, explicit indications of normal conditions, or lack of alterations.

The characteristics of the hepatectomies were defined by the following variables: resected segments; associated procedures (cholecystectomy, colectomy);

number of hepatectomies per patient; interval between reinterventions; length of surgery; radicality; complementary procedures (ablation therapy and vascular clamping); intraoperative bleeding; and requirement for blood transfusion.

The outcome variables included the following: complications, type of complications based on the Clavien-Dindo classification (32), major complications, and length of hospitalization. Hospital stays lasting 9 or more days were categorized as “long” (33).

The variable “major complications” corresponded to grades III and IV of the Clavien-Dindo classification.

The following variables, described with their corresponding cutoff points, were considered to be risk factors for adverse events: age of 60 years or older, male gender, obesity, presence of comorbidities, appearance of metastases within less than 1 year, 3 or more metastases, exposure to chemotherapy, presence of liver damage, presence of steatosis, presence of vascular lesions, 3 or more resected segments, performance of associated procedures, 2 or more hepatectomies, interval between reinterventions of less than 12 months, non-curative resection, performance of complementary procedures, surgery longer than 3 hours in duration, intraoperative bleeding of 300 ml or more, and requirement for blood transfusion (34-39).

## RESULTS

The digital search identified 178 patients who were subjected to hepatectomy for metastasis of colorectal cancer. Twelve clinical records were excluded because their data were incomplete, resulting in 166 patients subjected to a total of 185 liver resections.

Among the 185 analyzed hepatectomies, information was regarded as “*missing*” for the variable description of the resected segments in 5 cases (2.7%), and for the variable radicality in 19 (10.3%) cases.

Table 1 — Characteristics of the patients at the time of hepatectomy (n = 185)

Variable	n	%
<b>Age</b>		
< 60	102	55.1
≥ 60	83	44.9
<b>Gender</b>		
Female	79	42.7
Male	106	57.3
<b>Obesity<sup>a</sup></b>		
BMI < 30	141	77.5
BMI ≥ 30	41	22.5
<b>Comorbidities</b>		
No	119	64.3
Yes	66	35.7
<b>Types of comorbidities<sup>b</sup></b>		
Diabetes	27	14.6
Heart disease	85	45.9
Lung disease	24	12.9
Kidney disease	5	2.7
Vascular disease	2	1.1
Malnutrition	8	4.3
Liver disease	39	21.1
<b>Appearance of metastases</b>		
< 1 year	117	63.2
≥ 1 year	68	36.8
<b>Chemotherapy protocol</b>		
5FU/LV	85	62.5
Oxaliplatin	39	28.7
Irinotecan	5	3.7
Targeted therapy	7	5.1
<b>Liver damage</b>		
No	78	42.2
Yes	107	57.8
<b>Pathology</b>		
Steatosis	41	22.2
Vascular	46	24.9
Both	20	10.8
None	78	42.1

Obesity: BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>; BMI = body mass index; 5FU/LV = 5-fluorouracil + leucovorin; <sup>a</sup>non-reported in 3 cases; <sup>b</sup> more than 1 event/case.

Table 1 describes the characteristics of the patients at the time of hepatectomy. The average age of the patients was 57.6 years, and 57.3% were male. Approximately 20% of the subjects exhibited obesity, and the average body mass index (BMI) was 26 kg/m<sup>2</sup>. The weight and/or height of patients were not described in 3 clinical records.

In total, 35.7% of the patients exhibited comorbidities, of which heart disease was the most prevalent, appearing in 45.9% of the cases. Some patients exhibited more than one type of comorbidity.

The metastases were synchronous in 42.1% of the cases, and approximately two-thirds appeared within the first year following resection of the primary tumor.

Preoperative chemotherapy was applied to 73.5% of patients, and the drug regimen most commonly used was 5-fluorouracil + leucovorin, corresponding to 62.5% of cases, followed by 5-fluorouracil + leucovorin + oxaliplatin in 28.7% of the cases. The analysis of the clinical records did not allow a distinction between neoadjuvant and conversion chemotherapy.

Liver damage was found in 57.8% of the cases, among which, 38.3% exhibited steatosis alone, and 43.9% exhibited only vascular lesions.

Table 2 — Characteristics of hepatectomy (n = 185)

Variable	n	%
<b>Resected segments</b>		
< 3	88	47.6
≥ 3	92	49.7
Non-reported	5	2.7
<b>Associated procedures</b>		
Cholecystectomy	56	30.3
Colectomy	17	9.2
Other	10	5.4
None	102	55.1
<b>Number of hepatectomies</b>		
1	166	89.7
2	17	9.2
3	2	1.1
<b>Time to re-hepatectomy<sup>a</sup></b>		
≥ 12 months	13	68.4
<12 months	6	31.6
<b>Length of surgery</b>		
< 3 hours	27	14.6
≥ 3 hours	158	85.4
Mean: 236 ± 69.9 minutes		
<b>Radicality</b>		
R0	110	59.5
R1	44	23.8
R2	12	6.4
Non-reported	19	10.3
<b>Complementary procedures<sup>bc</sup></b>		
<b>Radiofrequency</b>		
No	174	94.1
Yes	11	5.9
<b>Vascular exclusion</b>		
No	145	78.4
Yes	40	21.6
<b>Length of exclusion</b>		
< 30 minutes	16	40
≥ 30 minutes	24	60
<b>Intraoperative bleeding</b>		
< 300 ml	65	35.1
≥ 300 ml	120	64.9
Median: 400 (IQR: 200-800) ml		
<b>Transfused blood bags</b>		
0	131	70.8
≤ 2	42	22.7
> 3	12	6.5

R0 = free margins; R1 = microscopically affected margins; R2 = macroscopically affected margins; IQR = interquartile range; ml = milliliter; <sup>a</sup>corresponding to 19 events; <sup>b</sup>more than 1 event/case; <sup>c</sup>49 events.

Table 2 describes the variables corresponding to hepatectomy. In 49.7% of the cases, 3 or more liver segments were resected. The study design did not allow for distinguishing between major hepatectomy ( $\geq 3$  segments) and extended ( $\geq 5$  segments) hepatectomy.

Associated procedures such as cholecystectomy ( $n = 56$ ) and colorectal surgery ( $n = 17$ ) were performed in 39.5% of the cases.

Re-hepatectomy was performed in 19 cases, and the average interval between the interventions was 15 months, whereas 68.4% of the interventions occurred more than 1 year after the previous procedure. Only 2 cases required a third intervention.

The average duration of surgery was  $236.7 \pm 69.9$  minutes (varying from 120 to 540 minutes). In 59.5% of the cases, surgery was curative (involving R0 resections). In 19 cases (10.3%), the radicality of the surgery could not be established.

Complementary ablation therapy with radiofrequency therapy was performed in 11 cases, and vascular exclusion was performed in 40 cases, lasting  $29.9 \pm 9.8$  minutes on average (varying from 15 to 51 minutes).

The median estimated intraoperative bleeding volume was 400 ml (IQR: 200-800), whereby 26.2% of the patients bled more than 900 ml and 64.9% of the patients bled 300 ml or more. In 70.8% of the cases, blood transfusion was not performed.

Table 3 — Characteristics of the surgical complications (n = 59)

Variable	n	%
<b>Class of complications<sup>a</sup></b>		
I = requiring no treatment	10	5.4
II = requiring clinical treatment	20	10.8
III = requiring invasive intervention	15	8.1
IV = requiring ICU management	6	3.3
V = death	8	4.3
<b>Major complications (III to V)<sup>b</sup></b>		
No	156	84.3
Yes	29	15.7
<b>Types of complications<sup>c</sup></b>		
Cardiovascular	11	5.9
Respiratory	11	5.9
Adynamic ileus	2	1.1
Biliary fistula	10	5.4
Intra-abdominal collection	17	9.2
Surgical wound infection	6	3.2
Surgical site infection	20	10.8
Ascites	1	0.5
Postoperative transfusion	16	8.6
<b>Length of hospitalization</b>		
< 9 days	69	37.3
≥ 9 days	116	62.7
<b>Postoperative transfusion</b>		
No	169	91.4
Yes	16	8.6

<sup>a</sup>Clavien-Dindo classification; <sup>b</sup>Clavien-Dindo classes III to V; <sup>c</sup>more than 1 event/case.

Table 3 describes the outcome variables. Surgical complications occurred in 31.9% of the cases, 15.7% corresponding to the most severe classes in the Clavien-Dindo classification (32), namely III to V, including 8 in-hospital deaths (4.3%). The average length of hospitalization was 13 days, whereby 15 patients (8.1%) stayed up to 5 days and 62.7% stayed 9 or more days in the hospital.

Table 4 — Profile of patients who were exposed or unexposed to preoperative chemotherapy at the time of hepatectomy for metastatic colorectal cancer (n = 185)

Level	Variable	Without chemo N = 49 (%)	With chemo N = 136 (%)	RR (95%CI)	p value*
1	<b>Age</b>				
	≥ 60 years old	28 (57)	55 (40)	0.7 (0.5-0.9)	<b>0.04</b>
	Mean (years old)	60.2 ± 10.4	56.6 ± 11.2		<b>0.02**</b>
4	<b>Liver damage</b>				
	Yes	22 (45)	85 (62)	1.4 (1-1.9)	<b>0.04</b>
	<b>Pathology</b>				
	Steatosis	8 (23)	53 (51)	2.2 (1.2-4.2)	<b>0.005</b>
	Vascular	17 (38)	49 (49)	1.2 (0.8-1.9)	0.2
5	<b>Resected segments<sup>a</sup></b>				
	≥ 3	19 (41)	73 (54)	1.3 (0.9-1.9)	0.1
	<b>Associated procedures</b>				
	Yes	27 (41)	56 (41)	0.7 (0.5-1)	0.09
7	<b>Surgical complications</b>				
	Yes	20 (28)	39 (40)	0.7 (0.5-1.1)	0.15
	<b>Major complications<sup>b</sup></b>				
	Yes	13 (27)	16 (12)	0.4 (0.2-0.8)	<b>0.02</b>
	<b>Length of hospitalization</b>				
	≥ 9 days	35 (590)	81 (71)	0.8 (0.6-1)	0.16
	<b>Death</b>				
	Yes	2 (4)	6 (4)	1 (0.2-5.2)	1

Chemo = chemotherapy; RR = relative risk; CI = confidence interval; \* Fisher's exact test; \*\* Student's t-test; <sup>a</sup>uninformed in 5 cases; <sup>b</sup>Clavien-Dindo classes III to V.

Analysis of Table 4 reveals the correlation between the investigated variables and the use of chemotherapy as a risk factor. Only variables exhibiting  $p \leq 0.2$  were included, as prescribed by the theoretical model.

Preoperative chemotherapy was more frequently used by patients who were younger than 60 years, patients with rectal tumors, and patients with advanced stages of disease.

Cell damage and steatosis occurred more frequently among the patients who were exposed to chemotherapy, with relative risks of 1.4 (1 - 1.9) and 2.2 (1.2 - 4.2), respectively.

The prevalence of complications was also higher among the patients who were exposed to chemotherapy (without statistical significance), whereas there was an inverse correlation with the occurrence of major complications.

Table 5 — Risk factors for postoperative complications (n = 59)

Level	Variable	Complications		RR (95%CI)	p value*
		N = 59 (%)			
1	<b>Age</b>				
	< 60 years old	26 (25)	1		
	≥ 60 years old	33 (40)	1.6 (1-2.4)		<b>0.04</b>
2	<b>Appearance of metastasis</b>				
	≥ 1 year	18 (26)	1		
	< 1 year	41 (35)	1.3 (0.8-2.1)		0.2
3	<b>Chemotherapy</b>				
	No	20 (41)	1		
	Yes	39 (29)	0.7 (0.5-1.1)		0.1
4	<b>Liver damage</b>				
	No	29 (37)	1		
	Yes	30 (28)	0.8 (0.5-1.1)		0.2
	<b>Pathology</b>				
	<b>Steatosis</b>				
	No	44 (35)	1		
	Yes	15 (25)	0.7 (0.4-1.1)		0.1
	<b>Vascular</b>				
	No	38 (32)	1		
	Yes	21 (32)	1 (0.6-1.5)		1
5	<b>Associated procedures</b>				
	No	26 (26)	1		
	Yes	33 (40)	1.6 (1-2.4)		<b>0.04</b>
	<b>Number of hepatectomies</b>				
	< 2	50 (30)	1		
	≥ 2	9 (47)	1.6 (0.9-2.7)		0.1
	<b>Radicality R0<sup>a</sup></b>				
	No	30 (54)	1		
	Yes	27 (25)	0.5 (0.3-0.7)		<b>0.0003</b>
6	<b>Length of surgery</b>				
	< 3 hours	5 (19)	1		
	≥ 3 hours	54 (34)	1.8 (0.8-4.2)		0.1
	<b>Intraoperative bleeding</b>				
	< 300 ml	14 (22)	1		
	≥ 300 ml	45 (38)	1.7 (1-2.9)		<b>0.03</b>
	without complication	300 ml (IQR=150-600)			
	with complication	650 ml (IQR=300-600)			<b>&lt;0,001**</b>
	<b>Need of transfusion</b>				
	No	34 (26)	1		
	Yes	25 (46)	1.8 (1.2-2.7)		<b>0.009</b>

RR = unadjusted relative risk; CI = confidence interval; ml = milliliter; IQR = interquartile range; \* Fisher's exact test; \*\* Mann-Whitney test; R0 = free-margin resection; <sup>a</sup>unreported in 19 cases.

Table 5 describes the results of bivariate analysis of the surgical complications. Only the variables exhibiting  $p \leq 0.2$  were included, based on the theoretical model depicted in Figure 1. This analysis revealed that the oldest patients exhibited more complications. Procedures associated with cholecystectomy and colectomy, intraoperative bleeding greater than 300 ml, and a requirement for blood transfusion increased the risk of surgical complications by 60 to 80%. Similarly, the non-curative resections exhibited greater risk of complications.

The surgical complications did not exhibit correlations with gender, obesity, the number of resected segments, re-hepatectomy, the interval between reinterventions, complementary procedures involving ablation therapy and vascular exclusion, and the length of surgery did not exhibit correlations with the surgical complications.

Table 6 — Risk factors for major complications<sup>a</sup> (n = 29)

<b>Major</b>				
Level	Variable	complications n = 29 (%)	RR (95%CI)	p value*
1	<b>Age</b>			
	< 60 years old	12 (12)	1	
	≥ 60 years old	17 (20)	1.7 (0.8-3.4)	0.1
	<b>Gender</b>			
	Female	16 (20)	1	
	Male	13 (12)	0.6 (0.3-1.2)	0.1
3	<b>Chemotherapy</b>			
	No	13 (27)	1	
	Yes	16 (12)	0.4 (0.2-0.9)	<b>0.02</b>
4	<b>Liver damage</b>			
	No	18 (23)	1	
	Yes	11 (10)	0.4 (0.2-0.9)	<b>0.02</b>
	<b>Pathology</b>			
	Steatosis			
	No	24 (19)	1	
	Yes	5 (8)	0.4 (0.1-1.1)	<b>0.05</b>
	Vascular			
	No	21 (17)		
	Yes	8 (12)	0.7 (0.3-1.4)	0.4
5	<b>Radicality R0<sup>b</sup></b>			
	No	13 (23)	1	
	Yes	14 (12)	0.5 (0.2-1.1)	0.1
	<b>Complementary procedures<sup>cd</sup></b>			
	No	18 (13)	1	
	Yes	11 (22)	1.7 (0.8-3.3)	0.1
7	<b>Length of surgery</b>			
	< 3 hours	2 (7)	1	
	≥ 3 hours	27 (17)	2.3 (0.6-9.1)	<b>0.2</b>
	<b>Intraoperative bleeding</b>			
	< 300 ml	5 (8)	1	
	≥ 300 ml	24 (20)	2.6 (1-6.5)	<b>0.03</b>
	<b>Need of transfusion</b>			
	No	14 (11)	1	
	Yes	15 (28)	2.6 (1.3-5)	<b>0.006</b>

RR = relative risk; CI = confidence interval; ml = milliliter; \*Fisher's exact test; <sup>a</sup>Clavien-Dindo classes III to V; <sup>b</sup>unreported in 19 cases; <sup>c</sup>analysis of 49 events; <sup>d</sup>more than 1 event/case.

Table 6 presents the results of bivariate analysis of the most severe surgical complications. Only the variables exhibiting  $p \leq 0.2$  were included, based on the theoretical model depicted in Figure 1. The major surgical complications exhibited

inverse correlations with liver damage, steatosis, and exposure to chemotherapy and positive correlations with intraoperative bleeding greater than 300 ml and the requirement for blood transfusion.

Table 7 — Risk factors for hospitalization > 9 days (n = 116)

<b>Hospitalization ≥ 9 days</b>				
<b>Level</b>	<b>Variable</b>	<b>N = 116(%)</b>	<b>RR (95% CI)</b>	<b>p value*</b>
1	<b>Age</b>			
	< 60 years old	60 (58)	1	
	≥ 60 years old	56 (67)	1.1 (0.9-1.4)	0.2
	<b>Gender</b>			
	Female	55 (69)	1	
	Male	61 (57)	0.8 (0.6-1)	0.1
	<b>Obesity<sup>a</sup></b>			
	BMI < 30	84 (59)	1	
	BMI ≥ 30	30 (73)	1.2 (0.9-1.5)	0.1
3	<b>Chemotherapy</b>			
	No	35 (71)	1	
	Yes	81 (59)	0.8 (0.6-1)	0.1
4	<b>Pathology</b>			
	Steatosis			
	No	79 (63)	1	
	Yes	37 (60)	0.9 (0.7-1.2)	0.7
	Vascular			
	No	71 (59)	1	
	Yes	45 (68)	1.1 (0.9-1.4)	0.2
5	<b>Resected segments<sup>b</sup></b>			
	< 3	59 (67)	1	
	≥ 3	54 (58)	0.8 (0.6-1.1)	0.2
	<b>Complementary procedures<sup>cd</sup></b>			
	No	93 (68)	1	
	Yes	23 (46)	0.6 (0.4-0.9)	<b>0.009</b>
6	<b>Intraoperative bleeding</b>			
	< 300 ml	35 (53)	1	
	≥ 300 ml	81 (67)	1.2 (0.9-1.6)	0.08
	<b>Need of transfusion</b>			
	No	81 (61)	1	
	Yes	35 (64)	1 (0.8-1.3)	0.7

RR = unadjusted relative risk; CI = confidence interval; ml = milliliter; \* Fisher's exact test; <sup>a</sup>Obesity = BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>; BMI = body mass index; unreported in 3 cases; <sup>b</sup>unreported in 5 cases; <sup>c</sup>49 events; <sup>d</sup>more than 1 event/case.

Table 7 presents the results of bivariate analysis of long hospital stays. Only the variables exhibiting  $p \leq 0.2$  were included, based on the theoretical model depicted in Figure 1. Use of ablation therapy and vascular exclusion exhibited correlations with a hospitalization shorter than 9 days.

Table 8 — Multivariate analysis of complications yielding  $p < 0.2$  ( $n = 59$ )

<b>Variable</b>	<b>RR (95% CI)</b>	<b>p value*</b>
<b>Surgical complications</b>		
Age $\geq$ 60 years old	1.7 (1.1 – 2.5)	<b>0.009</b>
Intraoperative bleeding > 300 ml	1.7 (1 – 2.9)	<b>0.04</b>
Requirement for transfusion	1.4 (1 – 2.2)	<b>0.04</b>
<b>Major surgical complications</b>		
Requirement for transfusion	2.7 (1.4 – 5.1)	<b>0.002</b>
<b>Hospitalization &gt; 9 days</b>		
Intraoperative bleeding > 300 ml	1.2 (1.4 – 5.1)	<b>0.002</b>

RR = relative risk; CI = confidence interval; ml = milliliter ; \* Poisson regression.

Table 8 presents the Poisson regression that was applied to control the confounding variables. Age of 60 years or older, intraoperative bleeding greater than 300 ml, and requirement for blood transfusion were risk factors for surgical complications and long hospitalizations.

Table 9 — Analysis of the correlation of steatosis (n = 61)

		<b>Steatosis</b>		
<b>Level</b>	<b>Variable</b>	<b>N = 61(%)</b>	<b>RR (95% CI)</b>	<b>p value*</b>
1	<b>Age</b>			
	< 60 years old	41 (40)	1	
	> 60 years old	20 (24)	0.6 (0.4-0.9)	<b>0.02</b>
	<b>Comorbidities</b>			
	No	12 (18)	1	
	Yes	49 (41)	2.3 (1.3-3.9)	<b>0.001</b>
	<b>Diabetes</b>			
	No	46 (29)	1	
	Yes	15 (55)	1.9 (1.3-2.9)	<b>0.01</b>
	<b>Liver disease</b>			
	No	28 (19)		
	Yes	33 (84)	4.4 (3.1-6.3)	<b>&lt;0.001</b>
3	<b>Chemotherapy</b>			
	No	9 (18)	1	
	Yes	52 (38)	2.1 (1.1-3.9)	<b>0.01</b>
6	<b>Length of surgery (minutes)</b>			
	without steatosis		232,58±66	
	with steatosis		245,24±76	<b>0,8**</b>
	<b>Intraoperative bleeding<sup>a</sup> (ml)</b>			
	without steatosis		300 (IQR=150-700)	
	with steatosis		600 (IQR=300-1000)	<b>0,02***</b>

RR = unadjusted relative risk; CI = confidence interval; ml = milliliter; \* Fisher's exact test; \*\* Student's t-test; \*\*\* Mann-Whitney test; CI = confidence interval; IQR = interquartile range; <sup>a</sup> estimated intraoperative bleeding volume.

Table 9 indicates that liver steatosis was more prevalent among the youngest patients. Comorbidities (such as diabetes mellitus and liver disease) and exposure to chemotherapy were determined by bivariate analysis to be risk factors for steatosis.

There was no difference in operative time between patients with and without steatosis, suggesting that the presence of steatosis did not increase the technical difficulty of resection. However, cases with steatosis showed a volume mean bleeding twice.

## DISCUSSION

The predominance of patients exposed to preoperative chemotherapy is in accordance with the prevailing trend for the treatment of liver metastases of colorectal cancer.

In 2012, Viganò et al. (27) analyzed a series of 376 patients corresponding to three different periods: 1985 to 1994, 1995 to 2000, and 2001 to 2005. Preoperative chemotherapy was not offered to the first group, was prescribed for 19.1% of the patients in the second group, and was prescribed for 43.8% of the patients in the third group. The percentage of patients who were exposed to chemotherapy was 65% in Wolf et al.'s (35) case series and 72.2% in Pawlik et al.'s (30) study, which is similar to our findings.

In the present study, the patients who were younger than 60 years old had greater incidence of exposure to preoperative chemotherapy (57%,  $p = 0.04$ ) and exhibited the greatest prevalence of steatosis (40%,  $p = 0.02$ ). Moreover, Pawlik et al. (30), Spelt et al. (40), and Cook et al. (41) reported a greater use of chemotherapy among the youngest patients.

Correlations between the use of 5-fluorouracil + leucovorin and steatosis, and the use of oxaliplatin and vascular injury have been reported by certain authors (26, 28).

The most frequent regimens used by the participants in the present study were 5-fluorouracil + leucovorin (in 62.5% of the cases) and oxaliplatin (in 28.7% of the cases), which were quite similar to the findings in Chan et al.'s (42) case series. Those authors found that 5-fluorouracil + leucovorin was used in 54% of the cases treated before 2003, whereas 5-fluorouracil + leucovorin + oxaliplatin was used in 23.8% of the cases treated after 2003.

Hubert et al. (43) used 5-fluorouracil + leucovorin in 75% of their cases. In Spelt et al.'s (40) case series, oxaliplatin was used in 73.7% of the patients, in accordance with the current trend for first-line treatment for advanced cases. The discrepancy exhibited by our case series might be attributed to the inclusion of patients subjected to chemotherapy as an adjuvant to resection of the primary tumor (40, 43, 44).

Our analysis revealed that the patients exposed to chemotherapy exhibited a 40% higher risk of developing cell damage and that steatosis was the prevailing histological pattern among these cases (51%), associated with a 2.2-fold higher risk of occurrence

Moreover, the prevalence of vascular lesions was higher among the patients exposed to chemotherapy (49%); however, this difference was not statistically significant. Only one-third of the patients exposed to chemotherapy were given oxaliplatin.

The prevalence of postoperative complications was 31.8% in the present sample. The use of chemotherapy, presence of steatosis, and liver damage exhibited inverse correlations with the occurrence of postoperative complications. This contradiction was also found by Wolf et al. (35).

According to Wolf et al. (35), other factors such as comorbidities, extension of the resection, and postoperative bleeding must be present for the rate of postoperative complications to significantly increase following the use of chemotherapy.

Lehman et al. (25) and Chun et al. (26) have suggested that chemotherapy-associated cell damage follows the same sequence of injury that is mediated by oxidative stress and that the second stage develops only in livers rendered susceptible by the mitochondrial effects of certain comorbidities.

Our study indicates that diabetes mellitus, liver disease, and exposure to preoperative chemotherapy are risk factors for steatosis, as demonstrated by bivariate analysis.

However, when the sample was subjected to regression analysis, only liver disease remained as a marker of steatosis, whereas exposure to chemotherapy lost its power of correlation.

In the present study, Poisson multiple regression analysis revealed that an age of 60 years or older, intraoperative bleeding greater than 300 ml, and a requirement for blood transfusion increased the risk of surgical complications by 20%, 70%, and 40%, respectively.

The variable of requiring a blood transfusion correlated with an almost 3-fold increase in the risk of major complications and a 20% increase in the risk of a longer hospitalization. These results confirm the findings by Wolf et al. (35) and Gomez et al. (45).

In 2010, Meijer et al. (29) published a meta-analysis of 6 observational studies involving 1,000 patients. The authors found that the patients who had liver steatosis exhibited a 2-fold increased risk of postoperative complications and a 2.7-fold increased risk of death.

Hubert et al. (43) reported contrary data and concluded that, although preoperative chemotherapy might correlate with vascular injury, the former has no impact on the postoperative clinical results. Similarly, Spelt et al. (40) found no differences in the postoperative course.

In 2012, Lehmann et al. (25) published a meta-analysis of 81 studies and concluded that preoperative chemotherapy increases the risk of complications and that cell damage might depend on the parenchymal susceptibility.

Al-Refaia et al. (33) demonstrated that a requirement for blood transfusion directly affects the results of oncological surgery, thereby increasing the length of hospitalization, the risk for major complications, and the necessity for reintervention.

Paugam-Burtz et al. (24) reported that blood loss and a requirement for transfusion might be predictors of postoperative liver failure.

Wu et al. (46) reported that patients subjected to blood transfusion exhibit greater difficulties in being weaned from mechanical ventilation, sepsis, and unplanned intubation; furthermore, a requirement for transfusion increases the risk of in-hospital mortality.

In 2010, Tanaka et al. (47) explained the importance of guidelines for controlling the postoperative complications of liver resections based on more definitive data. The authors stated that postoperative complications have a negative impact on survival and that the survival rates are inversely correlated with severity of the complications.

Eight deaths (4.8%) occurred in the sample that was analyzed in the present study, with no differences in prevalence between the exposed and unexposed patients, which agrees with the findings of Kooby et al. (48) in 2003, Gomez et al. (45) in 2007, and Hewes et al. (49) in 2007, who reported rates of 3.9%, 6.9%, and 3.9%, respectively.

The present study has certain shortcomings. Because it had a retrospective design, the quality of the predictor variables could not be controlled. Information was lacking regarding some of the variables; however, this fact did not affect more than 3% of the sample, except for the variable of radicality, for 19 were labeled as “*missing*”.

Another feature worthy of consideration is the quality of the data described in the available reports, which were written outside the context of a research protocol.

Similarly, although stratification of the data on the chemotherapy regimen, doses, number of cycles, and rest periods could have facilitated interpretation of the effect of preoperative chemotherapy on the liver parenchyma and its correlation with the liver resection results, such data could not be extracted.

Similarly, the assessment of the effect of preoperative chemotherapy on the morbidity of hepatectomy is flawed because these investigations are retrospective studies and because chemotherapy might have been prescribed for the more advanced cases that required more extensive surgery and exhibited a higher risk of complications (36).

Although the present study did not reveal a positive correlation of cell damage and steatosis with surgical complications and longer hospitalizations, yellow livers are admittedly more difficult to manipulate, bleed more easily, and exhibit delayed regeneration, thus lengthening the stay in the intensive care unit and hospital (28).

This phenomenon is confirmed by our data described, which indicates that the estimated intraoperative bleeding volume of the patients with steatosis was twice that of the patients without steatosis ( $p = 0.02$ ). The same finding emerged for the patients who exhibited postoperative complications, compared with the patients without complications ( $p < 0.001$ ).

## CONCLUSION

In the present study, intraoperative bleeding greater than 300 ml and a requirement for blood transfusion increased the risk of complications following hepatectomy by 70% and 40%, respectively. The presence of steatosis was more prevalent in cases exposed to preoperative chemotherapy and was associated with the highest volume of intraoperative bleeding.

Therefore, steatosis associated with preoperative chemotherapy might have behaved as a marker for postoperative complications. As a marker, steatosis would not cause these complications but would indicate their higher probability of occurrence.

As a function of the hierarchical structure of the theoretical model, our findings point to an indirectly causal correlation between preoperative chemotherapy and surgical complications and longer hospitalization, whereby steatosis represents an intervening cause.

## REFERENCES

1. Valadão M, Leal RA, Barbosa LC, Carneiro M, Muharre RJ. Perfil dos pacientes portadores de câncer colorretal operados em um hospital geral: necessitamos de um programa de rastreamento acessível e efetivo. *Rev bras Coloproct.* 2010;30(2):160-6.
2. Torres Neto JR, Teixeira FR, Prudente ACL, Silvino CJ, Arciere JS, Vieira Filho MC. Estudo demográfico do câncer de cólon e reto no estado de Sergipe. *Rev bras Coloproct.* 2008;28(2):215-22.
3. Saad-Hossne R, Prado RG, Neto AB, Lopes PS, Nascimento SM, Santos CRV, et al. Estudo retrospectivo de pacientes portadores de câncer colorretal atendidos na Faculdade de Medicina de Botucatu no período de 2000-2003. *Rev bras Coloproct.* 2005;25(1):31-7.
4. Cruz EC, Kajikawa MM, Barão MA, Gil JZ, Forones NM. Aspectos clínicos e epidemiológicos dos pacientes com câncer colorretal no Hospital São Paulo. *GED.* 2000;19(3):133-6.
5. Langenhoff BS, Krabbe PF, Ruers TJ. Efficacy of follow-up after surgical treatment of colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol.* 2009;35(2):180-6..

6. Kanas GP, Taylor A, Primrose JN, Langeberg WJ, Kelsh MA, Mowat FS, et al. Survival after liver resection in metastatic colorectal cancer: review and meta-analysis of prognostic factors. *Clin Epidemiol*. 2012;4:283-301..
7. Quan D, Gallinger S, Nhan C, Auer RA, Biagi JJ, Fletcher GG, et al. The role of liver resection for colorectal cancer metastases in an era of multimodality treatment: a systematic review. *Surgery*. 2012;151(6):860-70.
8. Mayo SC, Pawlik TM. Current management of colorectal hepatic metastasis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2009;3(2):131-44.
9. Sugihara K, Uetake H. Therapeutic strategies for hepatic metastasis of colorectal cancer: overview. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2012;19(5):523-7.
10. van der Wal GE, Gouw AS, Kamps JA, Moorlag HE, Bulthuis ML, Molema G, et al. Angiogenesis in synchronous and metachronous colorectal liver metastases: the liver as a permissive soil. *Ann Surg*. 2012;255(1):86-94.
11. Tucker ON, Heaton N. The 'small for size' liver syndrome. *Curr Opin Crit Care*. 2005;11(2):150-5.
12. Debarba MA, Zanchet DJ, Fracaro D, Maciel A, Kalil AN, editors. Efficient liver surgery planning in 3D based on functional segment classification and volumetric information. 32nd Annual International Conference of the IEEE EMBS; 2010 08/31/2010-09/04/2010; Buenos Aires - Argentina.
13. Hemming AW, Reed AI, Howard RJ, Fujita S, Hochwald SN, Caridi JG, et al. Preoperative portal vein embolization for extended hepatectomy. *Ann Surg*. 2003;237(5):686-91.
14. Machado MA, Kalil AN. Glissonian approach for laparoscopic mesohepatectomy. *Surg Endosc*. 2011;25(6):2020-2.
15. Kalil AN, Mastalir ET. Laparoscopic hepatectomy for benign liver tumors. *Hepatogastroenterology*. 2002;49(45):803-5.
16. Machado MAC, Makdissi FF, Almeida FARd, Luiz-Neto M, Martins ACdA, Machado MCC. Hepatectomia laparoscópica no tratamento das metástases hepáticas. *Arq Gastroenterol*. 2008;45:330-2.
17. Jaeck D, Oussoultzoglou E, Rosso E, Greget M, Weber JC, Bachellier P. A two-stage hepatectomy procedure combined with portal vein embolization to achieve curative resection for initially unresectable multiple and bilobar colorectal liver metastases. *Ann Surg*. 2004;240(6):1037-49.

18. Perini MV, Coelho FF, Makdissi FF, Lupinacci RM, Machado MA, Herman P. Estratégias para aumentar a ressecabilidade em pacientes com metástases hepáticas de tumores colorretais. *ABCD arq bras cir dig.* 2011;24(4):324-7.
19. Andres A, Toso C, Adam R, Barroso E, Hubert C, Capussotti L, et al. A Survival Analysis of the Liver-First Reversed Management of Advanced Simultaneous Colorectal Liver Metastases: A LiverMetSurvey-Based Study. *Ann Surg.* 2012;256(5):772-9.
20. Machado MAC, Herman P, Amico EC, Makdissi FF, Bacchella T, Machado MCC. O uso do grampeador vascular nas ressecções hepáticas. *Arq Gastroenterol.* 2005;42:107-10.
21. Machado MAC, Makdissi FF, Surjan RCT, Abdalla RZ. Ressecção hepática robótica. Relato de experiência pioneira na América Latina. *Arq Gastroenterol.* 2009;46:78-80.
22. de Santibanes E, Clavien PA. Playing Play-Doh to prevent postoperative liver failure: the "ALPPS" approach. *Ann Surg.* 2012;255(3):415-7.
23. Schnitzbauer AA, Lang SA, Goessmann H, Nadalin S, Baumgart J, Farkas SA, et al. Right portal vein ligation combined with in situ splitting induces rapid left lateral liver lobe hypertrophy enabling 2-staged extended right hepatic resection in small-for-size settings. *Ann Surg.* 2012;255(3):405-14.
24. Paugam-Burtz C, Wendon J, Belghiti J, Mantz J. Case scenario: postoperative liver failure after liver resection in a cirrhotic patient. *Anesthesiology.* 2012;116(3):705-11.
25. Lehmann K, Rickenbacher A, Weber A, Pestalozzi BC, Clavien PA. Chemotherapy before liver resection of colorectal metastases: friend or foe? *Ann Surg.* 2012;255(2):237-47.
26. Chun YS, Laurent A, Maru D, Vauthey JN. Management of chemotherapy-associated hepatotoxicity in colorectal liver metastases. *Lancet Oncol.* 2009;10(3):278-86.
27. Vigano L, Russolillo N, Ferrero A, Langella S, Sperti E, Capussotti L. Evolution of long-term outcome of liver resection for colorectal metastases: analysis of actual 5-year survival rates over two decades. *Ann Surg Oncol.* 2012;19(6):2035-44.
28. Pilgrim CH, Thomson BN, Banting S, Phillips WA, Michael M. The developing clinical problem of chemotherapy-induced hepatic injury. *ANZ J Surg.* 2012;82(1-2):23-9.

29. de Meijer VE, Kalish BT, Puder M, Ijzermans JN. Systematic review and meta-analysis of steatosis as a risk factor in major hepatic resection. *Br J Surg*. 2010;97(9):1331-9.
30. Pawlik TM, Olino K, Gleisner AL, Torbenson M, Schulick R, Choti MA. Preoperative chemotherapy for colorectal liver metastases: impact on hepatic histology and postoperative outcome. *J Gastrointest Surg*. 2007;11(7):860-8.
31. Brouquet A, Benoist S, Julie C, Penna C, Beauchet A, Rougier P, et al. Risk factors for chemotherapy-associated liver injuries: A multivariate analysis of a group of 146 patients with colorectal metastases. *Surgery*. 2009;145(4):362-71.
32. 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.
33. Al-Refaie WB, Parsons HM, Markin A, Abrams J, Habermann EB. Blood transfusion and cancer surgery outcomes: a continued reason for concern. *Surgery*. 2012;152(3):344-54.
34. van den Broek MA, Olde Damink SW, Dejong CH, Lang H, Malago M, Jalan R, et al. Liver failure after partial hepatic resection: definition, pathophysiology, risk factors and treatment. *Liver Int*. 2008;28(6):767-80.
35. Wolf PS, Park JO, Bao F, Allen PJ, Dematteo RP, Fong Y, et al. Preoperative Chemotherapy and the Risk of Hepatotoxicity and Morbidity after Liver Resection for Metastatic Colorectal Cancer: A Single Institution Experience. *J Am Coll Surg*. 2012.
36. Cucchetti A, Ercolani G, Cescon M, Di Gioia P, Peri E, Brandi G, et al. Safety of hepatic resection for colorectal metastases in the era of neo-adjuvant chemotherapy. *Langenbecks Arch Surg*. 2012;397(3):397-405.
37. Grundmann RT. Current state of surgical treatment of liver metastases from colorectal cancer. *World J Gastrointest Surg*. 2011;3(12):183-96.
38. Kishi Y, Zorzi D, Contreras CM, Maru DM, Kopetz S, Ribero D, et al. Extended preoperative chemotherapy does not improve pathologic response and increases postoperative liver insufficiency after hepatic resection for colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(11):2870-6.
39. Soubrane O, Brouquet A, Zalinski S, Terris B, Brezault C, Mallet V, et al. Predicting high grade lesions of sinusoidal obstruction syndrome related to oxaliplatin-based chemotherapy for colorectal liver metastases: correlation with post-hepatectomy outcome. *Ann Surg*. 2010;251(3):454-60.

40. Spelt L, Hermansson L, Tingstedt B, Andersson R. Influence of preoperative chemotherapy on the intraoperative and postoperative course of liver resection for colorectal cancer metastases. *World J Surg.* 2012;36(1):157-63.
41. Cook EJ, Welsh FK, Chandrakumaran K, John TG, Rees M. Resection of colorectal liver metastases in the elderly: does age matter? *Colorectal Dis.* 2012;14(10):1210-6.
42. Chan KM, Chiang JM, Lee CF, Yu MC, Lee WC, Chen JS, et al. Outcomes of resection for colorectal cancer hepatic metastases stratified by evolving eras of treatment. *World J Surg Oncol.* 2011;9:174.
43. Hubert C, Fervaille C, Sempoux C, Horsmans Y, Humblet Y, Machiels JP, et al. Prevalence and clinical relevance of pathological hepatic changes occurring after neoadjuvant chemotherapy for colorectal liver metastases. *Surgery.* 2010;147(2):185-94.
44. Manchon Walsh P, Borrás JM, Ferro T, Espinas JA. Colorectal Cancer OncoGuia. *Clin Transl Oncol.* 2010;12(3):188-210.
45. Gomez D, Malik HZ, Bonney GK, Wong V, Toogood GJ, Lodge JP, et al. Steatosis predicts postoperative morbidity following hepatic resection for colorectal metastasis. *Br J Surg.* 2007;94(11):1395-402.
46. Wu WC, Smith TS, Henderson WG, Eaton CB, Poses RM, Uttley G, et al. Operative blood loss, blood transfusion, and 30-day mortality in older patients after major noncardiac surgery. *Ann Surg.* 2010;252(1):11-7.
47. Tanaka K, Kumamoto T, Nojiri K, Matsuyama R, Takeda K, Endo I. Impact of Postoperative Morbidity on Long-Term Survival After Resection for Colorectal Liver Metastases. *Ann Surg Oncol.* 2010.
48. Kooby DA, Fong Y, Suriawinata A, Gonen M, Allen PF, Klimstra DS, et al. Impact of steatosis on perioperative outcome following hepatic resection. *J Gastrointest Surg.* 2003;7(8):1034-44.
49. Hewes JC, Dighe S, Morris RW, Hutchins RR, Bhattacharya S, Davidson BR. Preoperative chemotherapy and the outcome of liver resection for colorectal metastases. *World J Surg.* 2007;31(2):353-64.

Article II — The association between preoperative chemotherapy and the prevalence of hepatic steatosis in hepatectomy for metastatic colorectal cancer

## ARTICLE - II

The association between preoperative chemotherapy and the prevalence of hepatic steatosis in hepatectomy for metastatic colorectal cancer

Authors:

Antonio Nocchi Kalil

Gabriela Perdomo Coral

Félix Antônio Insaurriaga dos Santos

Study conducted in the Hepatobiliary Cancer Surgery Unit, at Santa Rita Hospital—Hospital Complex Irmandade Santa Casa of Porto Alegre, Rio Grande do Sul, and at the Post-graduation Program in Hepatology (UFCSPA).

## ABSTRACT

**Objective:** To evaluate the prevalence of hepatic steatosis in patients undergoing preoperative chemotherapy for metastatic colorectal cancer. **Methods:** Observational retrospective cohort study in which 166 patients underwent 185 hepatectomies for metastatic colorectal cancer with or without associated preoperative chemotherapy from 2004 to 2011. The data were obtained from a review of the medical records and an analysis of the anatomopathological report on the non-tumor portion of the surgical specimen. The study sample was divided into two groups: those who were exposed and those who were unexposed to chemotherapy. The data were analyzed using Stata 11.2 statistical software. A Fisher's exact test was used for the bivariate analysis, and a Poisson regression was used for the multivariate analysis. All P values below 0.05 were considered significant. **Results:** From the hepatectomies, 136 cases (73.5%) underwent preoperative chemotherapy, with most (62.5%) using a regimen of 5-fluorouracil + leucovorin. A 40% greater risk of cell damage was detected in 62% of the exposed group. The predominant histological pattern of the cell damage was steatosis, which was detected in 51% of the exposed cases. Exposure to chemotherapy increased the risk of steatosis by 2.2 fold. However, when the risk factors were controlled, only the presence of hepatopathy was associated with steatosis, with a relative risk of 4 (2.7–5.9). **Conclusion:** Patients exposed to chemotherapy have 2.2 times the risk of developing hepatic steatosis, and its occurrence is associated with the presence of predisposing factors such as diabetes mellitus and hepatopathy.

Keywords: Hepatectomy; Chemotherapy; Drug-induced liver injury; Colorectal cancer

## INTRODUCTION

Liver resections for metastatic colorectal cancer are the only modality of treatment with the potential for long-term survival and the possibility of a cure (1).

Until the mid-1990s, 5-fluorouracil was the only drug available for treating hepatic metastases from colorectal cancer. With a survival rate below 20% and with no survival advantages, this drug was prescribed as an adjuvant therapy due relapse rates of 60–70% of the cases (2, 3).

Two potent cytotoxic drugs later emerged: irinotecan and oxaliplatin. The former increased the response rate to 39% and the latter increased the response rate to 51% compared to treatment with 5-fluorouracil alone. The disease-free survival rate improved by approximately 7–8% in 3 years, and an improvement was noted in the overall survival with different cytotoxicity profiles (4, 5).

Additional benefits arose from the introduction of targeted molecular therapy using monoclonal antibodies such as bevacizumab, cetuximab and panitumumab. Since then, response rates of 66–85%, resection rates of 75%, a 34% 5-year survival rate and a mean survival time of 42–47 months have been achieved, and these results are similar to those obtained with primary resections (1, 6).

Studies have indicated associations between the use of 5-fluorouracil and steatosis, irinotecan and steatohepatitis, and oxaliplatin and sinusoidal dilatation. The data suggest that 5-fluorouracil induces steatosis but not its progression to steatohepatitis, unlike the other two drugs that affect the progression but not the induction (7, 8).

Steatosis is the most common phenotype of liver parenchymal response to cell injury. The damaging effects of steatosis on hepatic resections are most clearly observed in the primary dysfunction of transplanted livers. A 1% increase in fatty infiltration is assumed to correspond to a 1% decrease in the hepatic functional mass (9-11).

Fatty livers are more susceptible to reperfusion injuries after vascular exclusions such as the Pringle maneuver, which is used to control bleeding in larger hepatic resections (11, 12).

A liver presenting steatosis is softer and more friable, which hinders its parenchymal hemostasis and favors transoperative bleeding. When steatosis is present, the resections must be more limited than initially planned, and the risk of compromised margins and local recurrence increases. Reports have suggested a delayed liver regeneration, a relative risk of postoperative complications between 1.24 and 3.84, a longer stay in the intensive care unit and a 2.78 higher relative risk of mortality (10-14).

However, the association between chemotherapy and hepatotoxicity is not well supported and exhibits several potential confounding factors. Several conflicting results regarding this association have been reported in the literature as a result of the heterogeneity of the studies (15-17).

Due to these controversies, researchers are studying the prevalence of cell damage in the non-tumor portion of the liver segments resected in the treatment of metastatic colorectal cancer in patients who have or have not been subjected chemotherapy to assess the strength of the association.

## **METHODS**

The study utilized an observational retrospective cohort design to analyze a group of consecutive patients who underwent hepatectomy for metastatic colorectal cancer with or without preoperative chemotherapy. The assessment period was from March 2004 to March 2011, in the Hepatobiliary Cancer Surgery Unit, at Santa Rita Hospital—Hospital Complex Irmandade Santa Casa of Porto Alegre (Hospital Santa Rita—Complexo Hospitalar da Irmandade Santa Casa de Porto Alegre), Rio Grande do Sul, Brazil.

The sampling strategy consisted of online research using the following search terms: “hepatectomy” (“hepatectomia”), “liver resection” (“ressecç o hep tica”), “hepatic lobectomy” (“lobectomia hep tica”), “hepatic nodulectomy” (“nodulectomia hep tica”), “hepatic segmentectomy” (“segmentectomia hep tica”), “hepatic bisegmentectomy” (“bissegmentectomia hep tica”) and “hepatic trisegmentectomy” (“trisegmentectomia hep tica”) using the resources in the hospital’s Information technology department.

Using the patient list, the corresponding medical records were reviewed according to the inclusion and exclusion criteria to establish the study sample.

The inclusion criteria were as follows: patients with a) a hepatectomy for metastatic colorectal cancer; b) exposure, or no exposure, to chemotherapy during the 12 previous months and c) sufficient medical data for the objectives of the study.

The patients were excluded for the following reasons: they a) presented with non-colonic hepatic metastasis; b) were subjected to alternative chemotherapy regimens; c) presented with unresectable colonic or rectal metastasis or d) had incomplete data.

The data from the selected medical records were obtained by a single researcher and were recorded in a printed spreadsheet that was later transcribed into an Excel spreadsheet (Microsoft Office Home and Student 2010, Microsoft Corporation, Redmond, WA 98052 USA). Each hepatectomy was recorded as a new case, so a patient could have more than one entry in the spreadsheet. After the database was finalized, the data were organized, classified, filtered and checked. If conflicts or inconsistency were discovered, the corresponding medical records were manually reviewed.

The as-obtained data were transformed into dichotomous, ordinal and nominal categorical variables, and the two latter were transformed into dichotomous variables for the analysis of association. The data were then analyzed using STATA 11.2 statistical software (Copyright 1985-2009 Stata Corp LP, Texas 77845 USA) . The predictive and outcome variables were organized into a hierarchical structure of the theoretical model as shown in Figure 1.

Figure 1 — Hierarchical structure of the variables for the theoretical model of the multivariate analysis considering  $p < 0.2$

<b>Level 1—Characteristics of the patients</b>
Age; male gender; obesity; comorbidities
<b>Level 2—Characteristics of the chemotherapy</b>
Exposure; regimen
<b>Level 3—Hepatocellular lesion (Outcome)</b>
Liver damage; pathology

The analysis of the association was performed using a Fisher's exact test, and the multivariate analysis was performed with a Poisson regression test: only the variables exhibiting  $p < 0.2$  were considered in the hierarchical model shown in Figure 1. Student's t-test was applied to compare the average ages. The results with  $p < 0.05$  were deemed significant.

The present study was approved by the Ethics Committee of Irmandade Santa Casa of Porto Alegre under protocol n. 3498/11 from March 11, 2011.

The patient-related predictive variables were as follows: age, gender, obesity, presence of comorbidities.

Among the comorbidities, the variable Diabetes included the two types of diabetes mellitus. The variable Cardiopathy referred to the different identified types of cardiopathy, such as hypertensive, ischemic and congestive cardiopathy. The variable Pneumopathy referred to the cases involving regular smokers, clinical or radiological changes or the use of medication. The variables Nephropathy and Vasculopathy included any reference to the associated diseases. The variable Malnutrition was obtained from the nutritional assessment administered upon admission to the hospital for hepatic resection. The variable Hepatopathy included any reference in the medical records suggestive of hepatopathy, such as regular alcohol consumption, hepatotoxic drugs (except chemotherapy) and hepatitis B or C (18).

The chemotherapy- and hepatotoxicity-related variables included exposure, regimen utilized, liver damage and pathology.

The data from the variable Pathology were obtained from the original medical reports that provided a histological description of the non-tumor region from the anatomopathological exam of the surgical specimen. The findings were classified according to 4 nominal variables: steatosis, vascular, both or normal. The severity of the cell damage could not be quantified. The variable Steatosis included evidence of macro- and microvesicular steatosis and mixed steatosis. The Vascular variable included the presence of sinusoidal ectasia, congestion and regenerative hyperplasia foci as described in the reports. The variable Both corresponded to a concurrent presence of the characteristics from both of the above categories, and the variable

Normal was applied when the report described no cell damage or referred to the examination as normal or no changes.

The following variables were considered risk factors for adverse events and are listed with their respective cut-off points: an age equal to or above 60 years, male gender, the presence of obesity and the presence of comorbidities.

## **RESULTS**

The electronic search identified 178 patients who underwent hepatectomy for metastatic colorectal cancer. Twelve medical records were excluded due to incomplete data, resulting in 166 patients who underwent 185 hepatic resections. From resections assessed, 3 cases were missing the obesity (1.6%).

Table 1 — Characteristics of patients included at the moment of the hepatectomy, n = 185

Variable	n	%
<b>Age</b>		
< 60	102	55.1
Mean: 49.6 ± 7.2		
≥ 60	83	44.9
Mean: 67.4 ± 5.8		
<b>Gender</b>		
Female	79	42.7
Male	106	57.3
<b>Obesity<sup>a</sup></b>		
B.M.I. < 30	141	77.5
Mean: 24.6 ± 3		
B.M.I. ≥ 30	41	22.5
Mean: 33.2 ± 4.6		
<b>Comorbidities</b>		
No	119	64.3
Yes	66	35.7
<b>Types of comorbidities<sup>b</sup></b>		
Cardiopathy	85	45.9
Hepatopathy	39	21.1
Diabetes	27	14.6
Pneumopathy	24	12.9
Malnutrition	8	4.3
Nephropathy	5	2.7
Vasculopathy	2	1.1
<b>Exposure to chemotherapy</b>		
No	49	26.49
Yes	136	73.51
<b>Chemotherapy regimen</b>		
5FU/LV	85	62.5
+Oxaliplatin	39	28.7
+Irinotecan	5	3.7
+Target therapy	7	5.1
<b>Liver damage</b>		
No	78	42.2
Yes	107	57.8
<b>Pathology</b>		
Steatosis	41	22.2
Vascular	46	24.9
Both	20	10.8
No hepatotoxicity	78	42.1

Obesity = BMI  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>; BMI = body mass index; 5FU/LV: 5-fluorouracil + leucovorin; <sup>a</sup>3 unreported cases; <sup>b</sup>more than one event/case.

Table 1 shows the characteristics of the patients at the time of hepatectomy. The mean age of the patients was 57.6  $\pm$  11.1 years, with 57.3% being male. Approximately 20% of the sample presented with obesity, and the average body mass index (BMI) of the individuals was 26 kg/m<sup>2</sup>. In 3 cases, the weight or height could not be determined from the medical records. No cases presented dyslipidemia, metabolic syndrome or antioxidant consumption (such as alpha-tocopherol).

Comorbidities were present in 35.7% of the cases with cardiopathy as the most prevalent being present in 45.9% of the cases. Hepatopathy was present in 21.1% of the cases, and the only case of cirrhosis was excluded from the sample due to other incomplete data (this case was among the 12 rejected medical records).

Preoperative chemotherapy was applied to 73.5% of the cases, and the regimen used most often (in 62.5% of the cases) was based on 5-fluorouracil + leucovorin, followed by a 5-fluorouracil + leucovorin + oxaliplatin regimen in 28.7% of the cases.

The records assessment did not allow for any differentiation between the neoadjuvant chemotherapy and conversion or rescue chemotherapy. In addition, the number of cycles and the rest period between the administration of chemotherapy and the surgical resection could not be identified.

Liver damage was observed in 57.8% of the cases. Among patients with liver damage, 38.3% had only steatosis, and 43.9% displayed exclusive vascular lesions. Among the cases with cell damage, 61 (57%) exhibited steatosis.

Nineteen cases of rehepatectomies were observed. Normal parenchyma at the first resection was observed in six cases, steatosis was detected in two cases and vascular lesions were detected in four cases during the second resection. Among the 61 cases with steatosis, 8.2% exhibited recurrence and underwent a rehepatectomy. Among the 124 cases that did not exhibit steatosis, 11.3% exhibited

recurrence ( $p=0.6$ ). The mean BMI was 26.5 in the patients who underwent rehepatectomy and 26.8 ( $p=0.8$ ) in the patients without recurrence.

Table 2 — Profiles of the patients exposed to or not exposed to preoperative chemotherapy at the time of hepatectomy for metastatic colorectal cancer,  $n = 185$

Level	Variable	No CT n = 49 (%)	CT n = 136 (%)	RR (CI 95%)	<i>P</i> value*
1	<b>Age</b>				
	≥ 60 years	28 (57)	55 (40)	0.7 (0.5–0.9)	<b>0.04</b>
	Mean (years)	60.2 ± 10.4	56.6 ± 11.2		<b>0.02**</b>
	<b>Gender</b>				
	Male	29 (59)	77 (56)	0.9 (0.7–1.3)	0.8
	<b>Obesity<sup>a</sup></b>				
	Yes	10 (21)	31 (23)	1.1 (0.6–2)	1
	<b>Comorbidities</b>				
	Yes	30 (61)	89 (65)	1 (0.8–1.4)	0,6
3	<b>Liver damage</b>				
	Yes	22 (45)	85 (62)	1.4 (1–1.9)	<b>0.04</b>
	<b>Pathology</b>				
	Steatosis <sup>b</sup>	8 (23)	53 (51)	2.2 (1.2–4.2)	<b>0.005</b>
	Vascular <sup>c</sup>	17 (38)	49 (49)	1.2 (0.8–1.9)	<b>0.2</b>

CT = chemotherapy; RR = relative risk; CI = confidence interval; \*Fisher's exact test; \*\*Student's t-test; Obesity = BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>; <sup>a</sup>3 unreported cases; <sup>b</sup> n=139 (41 steatosis + 20 both + 78 normal); <sup>c</sup> n=144 (46 vascular + 20 both + 78 normal).

The analysis of Table 2 provides the association between the studied variables and the use of chemotherapy as a risk factor. The use of preoperative chemotherapy in cases of rectal tumors and advanced stages was more frequent in patients below 60 years of age. The average age of the exposed group was 4 years below that of the unexposed group.

Cell damage and the presence of steatosis were more prevalent in the exposed group. The relative risks were 1.4 (1.0–1.9) and 2.2 (1.2–4.2), respectively. No association was noted between the use of preoperative chemotherapy and the other variables of levels 1.

Table 3—Analysis of the association with steatosis, n = 61

		<b>Steatosis</b>		<b>P value</b>
<b>Level</b>	<b>Variable</b>	<b>n = 61 (%)</b>	<b>RR (CI 95%)</b>	<b>*</b>
	<b>Age</b>			
1	< 60 years	41 (40)	1	<b>0.02</b>
	≥ 60 years	20 (24)	0.6 (0.4–0.9)	
	<b>Gender</b>			
	Female	25 (31)	1	0.7
	Male	36 (34)	1.1 (0.7–1.6)	
	<b>Obesity<sup>a</sup></b>			
	< 30	44 (31)	1	0.2
	≥ 30	17 (41)	1.3 (0.8–2)	
	<b>Comorbidities</b>			
	No	12 (18)	1	<b>0.001</b>
	Yes	49 (41)	2.3 (1.3–3.9)	
	<b>Diabetes</b>			
	No	46 (29)	1	<b>0.01</b>
	Yes	15 (55)	1.9 (1.3–2.9)	
	<b>Hepatopathy</b>			
	No	28 (19)		<b>&lt; 0.001</b>
	Yes	33 (84)	4.4 (3.1–6.3)	
2	<b>Chemotherapy</b>			
	No	9 (18)	1	<b>0.01</b>
	Yes	52 (38)	2.1 (1.1–3.9)	

RR = unadjusted relative risk; CI = confidence interval; \*Fisher's exact test; Obesity = BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>; <sup>a</sup>3 unreported cases.

Table 3 shows the analysis of the association in the presence of steatosis. Patients under 60 years of age exhibited a higher incidence of steatosis. Diabetes mellitus, hepatopathy and exposure to chemotherapy were risk factors for steatosis.

Table 4—Multivariate analysis of the risk factors for steatosis, n = 185

<b>Variable</b>	<b>RR (CI 95%)</b>	<b>P value*</b>
Diabetes mellitus	1.3 (0.8–2)	0.2
Hepatopathy	4 (2.7–5.9)	<b>&lt; 0.001</b>
Exposure to chemotherapy	1.6 (0.9–2.7)	0.1

\*Poisson regression test

Table 4 shows the regression analysis and indicates that the presence of hepatopathy was the only risk factor for steatosis when the two other variables were controlled.

## DISCUSSION

Advances in preoperative chemotherapy have significantly improved the results of hepatic resections (2, 19).

This strategy is based on several factors, including the following:

1. decrease in lesion volume, preserving a greater part of the non-tumor liver, reducing the size of the resections and the level of compromised margins;
2. control of the micrometastases at distances not detected via the imaging methods;
3. prevention of transoperative dissemination;
4. exclusion of patients who began to present extrahepatic metastatic disease during the neoadjuvant therapy;
5. improvement in the selection of responding and non-responding patients who present a more aggressive disease and who would not benefit from later resection due to progression of the disease during treatment (approximately 10% of the cases);
6. assessment of the response index (chemosensitivity) to the aggressiveness of the disease prior to resection for selection of the same protocol in the postoperative period, or an alternative second- or third-line regimen during the postoperative period in cases that do not respond to the preoperative regimen;
7. planning a more effective regimen during the postoperative period using the knowledge of its effect prior to the resection;
8. optimization of the full-dose regimens, which are better tolerated in the preoperative period when higher doses can be used that have a stronger impact on the microscopic disease, but are rarely used during the immediate postoperative period; and
9. improvement in the progression-free survival (5, 15, 19, 20).

However, this approach is followed by the hepatotoxicity associated with chemotherapy, which leads to a clinical paradox: this therapy transforms an unresectable patient into a resectable one, but it can lead to a level of cell damage that can preclude resection. Achieving a balance between the aggressive resection strategies and the aggressive chemotherapy strategies is a challenge for the multidisciplinary teams (8).

Chemotherapy-associated hepatotoxicity presents two different histological patterns—non-alcoholic fatty liver disease with its steatosis and steatohepatitis spectrum and vascular lesions (11).

In the present study, cell damage was noted in 62% of the group exposed to chemotherapy versus 44% of the unexposed group which is in agreement with the data by Pessaux et al. (21).

The average occurrence of hepatic steatosis in the population (overall population) is 20% and ranges from 6.3 to 33% depending on the assessment method and region studied. Hepatic steatosis is the most common response of the liver to cellular injury and is estimated to be present in more than 20% of candidates for hepatic resection (11, 22). The present study demonstrated an occurrence of steatosis of 51% of the group exposed to preoperative chemotherapy and 23% in the unexposed group, a result similar to that of the review study by Pilgrim et al. (11) who found that the exposed group had a risk of steatosis at least two times higher than the unexposed group.

The steatosis-independent risk factors are obesity, diabetes mellitus type 2, dyslipidemia, age and male gender (22). The present study identified exposure to chemotherapy, diabetes mellitus and the presence of previous history of hepatopathy as the risk factors for steatosis in the bivariate analysis. The patients of 60 years of age or more exhibited a lower occurrence of steatosis. The increased exposure to chemotherapy in the group under 60 years of age could explain this difference. Pawlik et al. (7), Spelt et al. (23) and Cook et al. (24) also reported a wider use of chemotherapy in younger patients. The increased exposure to chemotherapy in the group under 60 years of age could explain this difference. Pawlik et al. (7), Spelt et al. (23) and Cook et al. (24) also reported a wider use of chemotherapy in younger patients. Wolf et al. (25) reported rates of 12% for diabetes mellitus and 48% for cardiopathy; these results are similar to those in the present study, which found percentages of 14.6% and 45.9%, respectively. The prevalence of hepatopathy in the present study was 21.1%, which is similar to that obtained by Brouquet et al. (18), who reported a level of 28.7% in 2009. The present study found no identified cases of dyslipidemia.

In the present study, 73.5% of the cases were exposed to preoperative chemotherapy, a trend similar to the current management of hepatic metastases from colorectal cancer. In 2012, Viganò et al. (26) grouped their sample of 376 patients into three sub-groups according to date for analysis: from 1985 to 1994, from 1995 to 2000 and from 2001 to 2005. Preoperative chemotherapy was not offered to the first group, but was prescribed for 19.1% of the second group and 43.8% of the last group. The case study by Wolf et al. (25) found that 65% of patients underwent this treatment, and Pawlik et al. (7) found levels of 72.2%, which are similar to those of the present study.

An association between the use of 5-fluorouracil + leucovorin with steatosis and oxaliplatin and the occurrence of vascular lesions has been reported by some authors (8, 15). The most common regimens used in the present study were as follows: 5-fluorouracil + leucovorin in 62.5% of patients and oxaliplatin in 28.7% of the cases. Similarly, Chan et al. (27) demonstrated that 5-fluorouracil + leucovorin was used in 54% of the cases prior to 2003 and 5-fluorouracil + leucovorin + oxaliplatin was used in 23.8% of the cases after 2003. In the case study by Spelt et al. (23), oxaliplatin was employed in 73.7% of the cases, following the current trend for the first-line of treatment for advanced cases.

The design of the present study did not distinguish between the group exposed to the preoperative chemotherapy and the group exposed to the adjuvant regimens with primary colorectal tumor resection. These tumors, when in stages II and III, have indications for regimens based on 5-fluorouracil + leucovorin for 6 months (28), which explains the predominance of this protocol and the steatosis as a histological pattern of injury.

In the present study, 19 cases involved re-hepatectomy. Among this subgroup, 1/3 presented normal histology at the first resection and cell damage at the second. Two cases presented an onset of steatosis, and 4 cases presented vascular lesions, possibly due to the addition of oxaliplatin (28).

In the present case series, the presence of steatosis did not increase the risk of local recurrence in contrast to the findings of Hamady et al. (14), who reported that steatosis is an independent risk factor for local liver recurrence following resections of hepatic metastases from colorectal cancer.

In the present study, the prevalence of cell damage was 40% higher in the exposed group with steatosis as the predominant histological pattern with a level of 51%, corresponding to a 2.2 higher risk over that of the unexposed group.

These findings are in agreement with reports by Kooby et al. (29) from a study of 485 patients under a similar chemotherapy regimen that demonstrated a relative risk of 1.7% ( $p < 0.01$ ). Pawlik et al. (7) published a study in 2007 with a research design similar to the present study. The authors found an odds ratio of 5 (CI 95% = 1.5–23.8) for steatosis in the exposed group and concluded that preoperative chemotherapy could be a predictive factor independent of steatosis.

However, Robinson et al. (16) published a metanalysis and systematic review in 2012 and found no association between the presence of steatosis and the use of preoperative chemotherapy. The authors, nonetheless, observed a marked heterogeneity among the studies (from  $I^2 = 19\%$  to  $I^2 = 74\%$ ) and discrepancies in the assessments by the pathologists.

The design selected for the present study did not allow for differentiation between the cases of steatosis and steatohepatitis. Considering that irinotecan was used only in 3.7% of the cases, one can assume that this study limitation did not have an effect on the results or conclusions.

The second manifestation of chemotherapy-associated hepatotoxicity are the vascular lesions, which in the present study were also more prevalent in the exposed group, although no significant association could be established with the use of oxaliplatin.

Robinson et al. (16) demonstrated a risk of 4.36% (CI 95% = 1.36–13.97);  $p < 0.01$ ,  $I^2 = 77\%$ . The authors, however, observed a high heterogeneity due to differences in the protocol.

Wolf et al. (25) reported that cell damage would only be significantly higher in the exposed group when the other factors, such as a BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> or diabetes mellitus, were present. Their results were similar to the present study, whose strength of association between the chemotherapy exposure and steatosis disappeared when the diabetes mellitus variables, and especially the hepatopathy variables, were controlled.

This observation corroborates the hypothesis that cell damage occurs through a mechanism that involves two consecutive molecular insults, the first of which is the presence of one risk factor such as obesity, diabetes mellitus or previous history of hepatopathy. This condition would lead to an excess of fatty acids in the hepatocyte and an increase in the oxygen reactive species. The oxidative stress would hinder the action of the mitochondria and would render the liver cells susceptible to a second stage of injury. This second stage would involve the exposure to the cytotoxic chemotherapy drugs with an additional release of free radicals (15).

Thus, one can conclude, through the causal network, that the action of preoperative chemotherapy could initiate cell damage, but it alone is not a sufficient cause (11, 25).

The sufficient cause would any prior histological changes in the parenchyma due to the first stage of the insult (11, 25).

The present study demonstrated some limitations that are inherent to the retrospective design. One of these is the lack of control over the nature and quality of the variables. The collection of data from the pathology reports did not follow a research protocol.

In addition, once organized, the data regarding the chemotherapy regimen, dose, number of cycles, time of exposure and rest period could aid in the interpretation of the effect of preoperative chemotherapy on the liver parenchyma but obtaining such data was impossible. Despite the difficulties and limitations in the data collection, the findings of the present study were similar to those that follow the same design and are found in the literature (7).

## **CONCLUSION**

The actual effect on the liver of preoperative chemotherapy based on cytotoxic drugs is controversial and inferential, and reports, such as the present study, generally show only a weak association with little consistency. Thus, one can

conclude that cell damage from preoperative chemotherapy only occurs when the liver parenchyma was already exposed to the first insult.

Recognizing the strength of the effects and the interaction of the causes can allow for a better understanding of the impact of preoperative chemotherapy on the hepatotoxicity patterns and can lead to improved therapeutic strategies.

## REFERENCES

1. Quan D, Gallinger S, Nhan C, Auer RA, Biagi JJ, Fletcher GG, et al. The role of liver resection for colorectal cancer metastases in an era of multimodality treatment: a systematic review. *Surgery*. 2012;151(6):860-70. Epub 2012/02/10.
2. Lehmann K, Rickenbacher A, Weber A, Pestalozzi BC, Clavien PA. Chemotherapy before liver resection of colorectal metastases: friend or foe? *Ann Surg*. 2012;255(2):237-47. Epub 2011/11/02.
3. Langenhoff BS, Krabbe PF, Ruers TJ. Efficacy of follow-up after surgical treatment of colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol*. 2009;35(2):180-6. Epub 2008/08/12.
4. Cutsem E, Oliveira J. Advanced colorectal cancer: ESMO Clinical recommendation for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2009;20(5):iv61-3.
5. Mayo SC, Pawlik TM. Current management of colorectal hepatic metastasis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2009;3(2):131-44. Epub 2009/04/09.
6. Nordlinger B, Cutsem EV, Gruenberger T, Glimelius G, Poston G, Rougier P, et al. Combination of surgery and chemotherapy and the role of target agents in the treatment of patients with colorectal liver metastases: recommendations from an expert panel. *Ann Oncol*. 2009;20(6):985-92.
7. Pawlik TM, Olin K, Gleisner AL, Torbenson M, Schulick R, Choti MA. Preoperative chemotherapy for colorectal liver metastases: impact on hepatic histology and postoperative outcome. *J Gastrointest Surg*. 2007;11(7):860-8. Epub 2007/05/12.
8. Anderson CD, Chari RS. Chemotherapy liver injury. *Surgery*. 2010;147(2):195-6. Epub 2010/01/30.
9. D'Alessandro AM, Kalayoglu M, Sollinger HW, Hoffmann RM, Reed A, Knechtle SJ, et al. The predictive value of donor liver biopsies on the development of

primary nonfunction after orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc.* 1991;23(1 Pt 2):1536-7. Epub 1991/02/01.

10. de Meijer VE, Kalish BT, Puder M, Ijzermans JN. Systematic review and meta-analysis of steatosis as a risk factor in major hepatic resection. *Br J Surg.* 2010;97(9):1331-9. Epub 2010/07/20.

11. Pilgrim CH, Thomson BN, Banting S, Phillips WA, Michael M. The developing clinical problem of chemotherapy-induced hepatic injury. *ANZ J Surg.* 2012;82(1-2):23-9. Epub 2012/04/18.

12. Choti MA. Chemotherapy-associated hepatotoxicity: do we need to be concerned? *Ann Surg Oncol.* 2009;16(9):2391-4. Epub 2009/06/26.

13. Behrns KE, Tsiotos GG, DeSouza NF, Krishna MK, Ludwig J, Nagorney DM. Hepatic steatosis as potential risk factor for major hepatic resection. *J Gastrointest Surg.* 1998;2(3):292-7.

14. Hamady ZZ, Rees M, Welsh FK, Toogood GJ, Prasad KR, John TK, et al. Fatty liver disease as a predictor of local recurrence following resection of colorectal liver metastases. *Br J Surg.* 2013. Epub 2013/01/29.

15. Chun YS, Laurent A, Maru D, Vauthey JN. Management of chemotherapy-associated hepatotoxicity in colorectal liver metastases. *Lancet Oncol.* 2009;10(3):278-86. Epub 2009/03/06.

16. Robinson SM, Wilson CH, Burt AD, Manas DM, White SA. Chemotherapy-Associated Liver Injury in Patients with Colorectal Liver Metastases: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg Oncol.* 2012;19(13):4287-99. Epub 2012/07/07.

17. Hubert C, Fervaille C, Sempoux C, Horsmans Y, Humblet Y, Machiels JP, et al. Prevalence and clinical relevance of pathological hepatic changes occurring after neoadjuvant chemotherapy for colorectal liver metastases. *Surgery.* 2010;147(2):185-94. Epub 2010/01/30.

18. Brouquet A, Benoist S, Julie C, Penna C, Beauchet A, Rougier P, et al. Risk factors for chemotherapy-associated liver injuries: A multivariate analysis of a group of 146 patients with colorectal metastases. *Surgery.* 2009;145(4):362-71. Epub 2009/03/24.

19. Andreou A, Aloia TA, Brouquet A, Vauthey JN. Recent advances in the curative treatment of colorectal liver metastases. *Gastrointest Cancer Res.* 2011;4(4 Suppl 1):S2-8. Epub 2012/03/01.

20. Benoist S, Nordlinger B. The role of preoperative chemotherapy in patients with resectable colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol.* 2009;16(9):2385-90. Epub 2009/06/26.

21. Pessaux P, Chenard MP, Bachellier P, Jaeck D. Consequences of chemotherapy on resection of colorectal liver metastases. *Journal of visceral surgery*. 2010;147(4):e193-201. Epub 2010/07/27.
22. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology*. 2012;55(6):2005-23. Epub 2012/04/11.
23. Spelt L, Hermansson L, Tingstedt B, Andersson R. Influence of preoperative chemotherapy on the intraoperative and postoperative course of liver resection for colorectal cancer metastases. *World J Surg*. 2012;36(1):157-63. Epub 2011/11/17.
24. Cook EJ, Welsh FK, Chandrakumaran K, John TG, Rees M. Resection of colorectal liver metastases in the elderly: does age matter? *Colorectal Dis*. 2012;14(10):1210-6. Epub 2012/01/19.
25. Wolf PS, Park JO, Bao F, Allen PJ, Dematteo RP, Fong Y, et al. Preoperative Chemotherapy and the Risk of Hepatotoxicity and Morbidity after Liver Resection for Metastatic Colorectal Cancer: A Single Institution Experience. *J Am Coll Surg*. 2012. Epub 2012/10/09.
26. Vigano L, Russolillo N, Ferrero A, Langella S, Sperti E, Capussotti L. Evolution of long-term outcome of liver resection for colorectal metastases: analysis of actual 5-year survival rates over two decades. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(6):2035-44. Epub 2012/01/06.
27. Chan KM, Chiang JM, Lee CF, Yu MC, Lee WC, Chen JS, et al. Outcomes of resection for colorectal cancer hepatic metastases stratified by evolving eras of treatment. *World journal of surgical oncology*. 2011;9:174. Epub 2012/01/03.
28. Manchon Walsh P, Borrás JM, Ferro T, Espinas JA. Colorectal Cancer OncoGuia. *Clin Transl Oncol*. 2010;12(3):188-210. Epub 2010/03/17.
29. Kooby DA, Fong Y, Suriawinata A, Gonen M, Allen PF, Klimstra DS, et al. Impact of steatosis on perioperative outcome following hepatic resection. *J Gastrointest Surg*. 2003;7(8):1034-44.

### 3 CONCLUSÕES

1. Este estudo mostrou que os casos expostos à quimioterapia pré-operatória tiveram uma prevalência de lesão hepatocelular 40% maior em relação aos casos não-expostos. O padrão histológico mais frequente foi a esteatose hepática. Os casos expostos à quimioterapia pré-operatória apresentaram um risco de esteatose 2,2 vezes maior, quando comparados com os não expostos. Evidenciou que os fígados expostos à quimioterapia só desenvolveram esteatose, quando o parênquima já apresentasse um insulto preliminar representado por uma hepatopatia prévia. O segundo padrão histológico encontrado foram as lesões vasculares, que apresentaram um risco 1,2 vezes maior nos casos expostos.

2. Não houve diferença estatística na prevalência da esteatose entre os regimes empregados na quimioterapia pré-operatória.

3. Esta pesquisa identificou uma associação causal indireta entre a quimioterapia pré-operatória e as complicações cirúrgicas e permanência hospitalar. Nesta análise, as ressecções em fígados com esteatose apresentaram um volume de sangramento transoperatório duas vezes maior em relação aos casos sem esteatose. Por sua vez, o sangramento transoperatório aumentado foi um fator de risco para as complicações cirúrgicas e internação prolongada. Baseados nestes dados e de acordo com a estrutura hierárquica do modelo teórico, concluiu-se que a esteatose foi uma causa interveniente das complicações cirúrgicas e da internação prolongada.

## 4 COMENTÁRIOS

A indicação da quimioterapia pré-operatória para pacientes portadores de metástases hepáticas ressecáveis por câncer colorretal é controversa, e seus reais benefícios ainda não foram devidamente comprovados, ao contrário das lesões irressecáveis, em que seu emprego melhora os índices de ressecção, os índices de sobrevida livre de doença e sobrevida global.

O real efeito da quimioterapia pré-operatória à base de drogas citotóxicas sobre o fígado é polêmico e inferencial. Os relatos, como no presente estudo, em geral, mostram forças de associação fracas e de pouca consistência. No presente trabalho, os pacientes expostos à quimioterapia tiveram um risco relativo de mais de 40% de desenvolverem dano celular e um risco relativo 2,2 vezes a mais de apresentarem esteatose. As lesões vasculares representaram o segundo padrão histológico, mas não houve diferença estatística em relação aos casos não-expostos, possivelmente porque somente um terço da amostra foi exposta a oxaliplatino.

Neste trabalho, não foi possível estabelecer uma diferença na prevalência da esteatose entre os regimes empregados na quimioterapia pré-operatória. Este dado possivelmente é atribuído aos casos expostos que representaram 73,5% da amostra, e o esquema à base de 5-fluorouracila+leucovorina foi empregado em 62,5% das vezes.

Neste estudo, sangramento no transoperatório maior que 300 ml e necessidade de transfusão de sangue aumentaram em 70% e 40%, respectivamente, o risco de as hepatectomias complicarem. Também mostrou que as ressecções em fígados com esteatose têm um volume de sangramento maior. É possível, portanto, que a esteatose associada à quimioterapia pré-operatória tenha-se comportado como uma marcadora das complicações pós-operatórias e, como marcadora, não seria a causa das complicações, mas marcaria a probabilidade aumentada delas.

Este trabalho também sugere que, por uma rede de causalidade, a ação dessas drogas quimioterápicas aplicadas no pré-operatório pode ser a causa necessária para desenvolver a lesão hepatocelular, mas não a causa suficiente, que

seria atribuída às alterações histológicas prévias assentadas no parênquima, e essa força de efeitos e interação de causas determinariam padrões de gravidade variáveis e, conseqüentemente, diferentes índices de complicações

Reconhecer as forças de efeitos e a interação de causas, padronizá-las e controlá-las permitirão um melhor conhecimento do impacto da quimioterapia pré-operatória nos padrões de hepatotoxicidade e na morbidade pós-operatória.

Pacientes com esteatose deveriam ser considerados de alto risco para desenvolverem complicações pós-operatórias, especialmente quando submetidos às ressecções hepáticas alargadas. Da mesma forma, casos que correm o risco de apresentarem esteatose preexistente secundária a outras causas, tais como hepatopatia, obesidade, diabetes ou quimioterapia pré-operatória, deveriam ser manejados com cautela para prevenir a potenciação desse risco.

## 5 PERSPECTIVAS FUTURAS

Aprimorar a técnica cirúrgica com vistas a ressecções curativas com maior preservação de parênquima hepático e controle eficiente do sangramento.

Desenvolver protocolos de pesquisa para estudo sobre regeneração hepática e controle da insuficiência hepática pós-operatória.

Desenvolver protocolos de pesquisa para estudos de fármacos que bloqueiem o estresse oxidativo e a consequente cascata do dano celular.

Estabelecer protocolos de pesquisa clínica que melhor definam o papel da quimioterapia perioperatória nos pacientes com lesões ressecáveis de baixo risco.

Criar escores que definam melhor os casos de bom e mau prognóstico a fim de estabelecer as melhores práticas para cada grupo.

Estimular regimes com menor emprego de drogas citotóxicas em favor de terapias alvo.

Aprimorar o rastreamento do câncer colorretal com vistas a reverter a tendência atual de crescimento dos estágios avançados.

## ANEXO A — PLANILHA IMPRESSA PARA EXTRAÇÃO DOS DADOS

## ESTUDO DE PREVALÊNCIA DOS PADRÕES DE HEPATOTOXICIDADE EM HEPATECTOMIAS POR METÁSTASES DE CÂNCER COLO-RETAL APÓS QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE


PLANILHA IMPRESSA PARA EXTRAÇÃO DE DADOS

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO										
Nome					Prontuário					Patologia
IDADE NA CIRURGIA (ANOS)		SEXO 1=M 2=F		PESO (Kg)		ALTURA (metro)		IMC Kg/m <sup>2</sup>		
VARIÁVEIS CLÍNICAS										
<b>Cardiopatia</b> 0 = não 1 = isquêmica 2 = congestiva 3 = hipertensiva 4 = outra	<b>Diabetes Mellitus</b> 0 = não 1 = sim		<b>Doença Pulmonar</b> 0 = não 1 = sim		<b>Função Renal</b> 0 = não 1 = sim		<b>Doenças Vasculares</b> 0 = não 1 = sim	<b>Desnutrição Pré-operatória</b> ↓10% ou alb < 3 0 = não 1 = sim		
<b>ASA</b> 1 = sem distúrbio 2 = doença leve sem limitação 3 = doença grave e dano funcional 4 = doença grave e ameaça vida 5 = moribundo 6 = morte cerebral			<b>Doença Hepática prévia</b> 0 = não 1 = sim		<b>Medicação Hepatotóxica</b> 0 = não 1 = sim		<b>Consumo de álcool (ml x teor x 0,8) / 100</b> 0 = não 1 = < 30g/dia 2 = > 30g/dia			
VARIÁVEIS ONCOLÓGICAS PRÉ-HEPATECTOMIA										
<b>Sítio do tumor 1º</b> 0 = não informado 1 = cólon 2 = reto		<b>Estadiamento Dukes</b> 1 = A (retrito parede) 2 = B (ultrapassa parede) 3 = C (linfonodos +) 4 = D (metastase)		<b>Aparecimento das metástases</b> 0 = < 1 ano 1 = ≥ 1 ano		<b>Número das metástases</b>  (números inteiros)				
<b>Tamanho da maior metástases (cm)</b>		<b>Número de segmentos comprometidos</b> (números inteiros)		<b>Metástases bilobares</b> 0 = não 1 = sim						
VARIÁVEIS TRANS-OPERATÓRIAS DA HEPATECTOMIA										
<b>Número de segmentos ressecados</b> (números inteiros)		<b>Procedimentos associados</b> 0 = nenhuma 1 = colecistectomia 2 = cólon/reto 3 = enterectomia 4 = adrenalectomia		<b>Tempo cirúrgico</b> (minutos)		<b>Radicalidade</b> 0 = não informado 1 = R0 = sem doença 2 = R1 = microscópica 3 = R2 = macroscópica				
<b>Radiofrequência</b> 0 = não 1 = sim		<b>Exclusão vascular</b> 0 = não 1 = sim		<b>Sangramento trans-operatório</b> 0 = não informado 1 = Normal 2 = anormal		<b>Tranfusão (sangue ou plasma)</b> (unidades de bolsas)				
VARIÁVEIS DA QUIMIOTERAPIA PRÉ-OPERATÓRIA										
<b>Protocolo empregado</b> 0 = não fez quimioterapia 1 = 5FU/Lv 2 = com oxiplatino 3 = com irinotecano		<b>Número de ciclos</b> (números inteiros)		<b>Terapia de Conversão</b> 0 = não 1 = sim						

4=2+terapia de alvo					
5=3+terapia de alvo					


VARIÁVEIS DA ANÁLISE HISTOLÓGICA DA PEÇA CIRÚRGICA					
<b>Natureza</b>		<b>Diagnóstico</b>			
0=desconhecido 1=benigno 2=maligno					
<b>BENIGNO</b>	<b>MALIGNO</b>				
11 = CISTO	0 = desconhecido	30 = rim	40 = necrose		
12 = HEMANGIOMA	21 = chc	31 = vesícula biliar			
13 = HNF	22 = cólon	32 = sarcoma			
14 = CIRROSE	23 = via biliar	33 = papila de Vater			
5 = ESTEATOSE	24 = pulmão	34 = carcinóide			
16 = ADENOMA	25 = pâncreas	35 = melanoma			
17 = ABSCESSO	26 = mama	36 = paraganglioma			
18 = LITIASE	27 = GIST	37 = linfoma			
19 = HAMARTROMA	28 = estômago	38 = hepatoblastoma			
9 = TBC	29 = ovário	39 = vulva			
<b>Patologia</b>	0 = normal 1 = esteatose 2 = vascular 3 = ambas	Vascular Ectasia sinusoidal/congestão/inflamação/hiperplasia de ductos/cirrose/hiperplasia nodular focal/fibrose sinusoidal			
DEFECHOS/COMPLICAÇÕES					
<b>Cirúrgicas</b> 0=não 1=sim	<b>Classificação das complicações</b>				
	0=Não  1= Qualquer alteração no curso normal do pós-operatório sem a necessidade de tratamento medicamentoso, cirúrgico, endoscópico ou radiologia intervencionista  2= Necessita de tratamento farmacológico com outras drogas  3= Requer intervenção cirúrgica, endoscópica ou radiológica  4=UTI  5=Morte				
<b>Critério 50-50</b> Tempo de protrombina < 50% (RNI > 1,7) e bilirrubina total > 3mg/dL 0=não 1=sim		<b>Cardio-vasculares</b> 0=não 1=sim	<b>Renais</b> 0=não 1=sim	<b>Fístula biliar</b> 0=não 1=sim	
<b>Coleção abdominal</b> 0=não 1=sim	<b>Infecção do sítio cirúrgico</b> 0=não 1=sim		<b>Transusão de Sangue</b> (unidades de bolsas)		
<b>Fatores de coagulação</b> 0=não 1=sim	<b>Permanência hospitalar</b> (dias)	<b>Mudança de conduta cirúrgica</b> 0=não 1=sim		<b>Morte</b> (dias)	

## ANEXO B — PARECER CONSUBSTANCIADO



**Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre**

Rua Prof. Amos Dias, 295 - Telefone: (51) 3214.8080 - Fax: (51) 3214.8585  
 CEP 90020-090 - Porto Alegre - Rio Grande do Sul - CNPJ: 92.815.000/0001-68  
 Site: www.santacasa.org.br E-mail: marketing@santacasa.che.br



**PARECER CONSUBSTANCIADO**

Parecer Complementar nº 121/11

Protocolo nº 3498/11

**Título:** *“Estudo de prevalência dos padrões de hepatotoxicidade em hepatectomias por metástases de câncer colo-retal após quimioterapia neoadjuvante”.*

**Pesquisador Responsável:** Antônio Nocchi Kahl

**Instituição onde se realizará** – Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre.

**Data de Entrada:** 11/03/2011

**II – Objetivos:**

1. Analisar as alterações anátomo-patológicas no parênquima hepático não tumoral de peças cirúrgicas obtidas de ressecções hepáticas por metástases de câncer colo-retal de pacientes submetidos à quimioterapia pré-operatória.
2. Determinar a associação entre os regimes de quimioterapia aplicados e o padrão de hepatotoxicidade.
3. Identificar fatores de risco para desenvolvimento da hepatotoxicidade ligados a quimioterapia pré-operatória.
4. Verificar a associação entre os níveis de hepatotoxicidade e intercorrências trans-operatórias e complicações pós-operatórias.

**III - Sumário do Projeto**

**Descrição e caracterização da amostra:** O delineamento do estudo será observacional, do tipo coorte-histórica, onde serão identificados os pacientes que foram submetidos à hepatectomia por metástase de câncer colo-retal e quimioterapia pré-operatória.

**Critérios de inclusão:**

- Pacientes submetidos à hepatectomia no Serviço de Cirurgia Oncológica Hepato-Biliar por metástase de câncer colo-retal no período de 2004 a 2010 e submetidos a quimioterapia pré-operatória nos últimos 12 meses;
- Dados de prontuários completos que permitam adequada análise dos dados;
- Disponibilidade de lâminas com segmento de fígado não tumoral ou de peça cirúrgica adequadamente conservada ou de bloco de parafina que permitam a análise histológica dos padrões de hepatotoxicidade.

**Critérios de exclusão:**

- Pacientes com metástase hepática de origem não colônica ou retal;
- Pacientes portadores de metástase de origem colônica ou retal e submetidos à quimioterapia com esquemas alternativos

**Adequação das condições** - Hospital escola com infra-estrutura adequada para a realização do estudo descrito

Comitê de Ética em Pesquisa - CERES/SCMPA - Fone/Fax: (51) 3214-4571 - e-mail: cep@santacasa.che.br  
 Conselho Nacional de Ética em Pesquisa - CNPEP / Ministério da Saúde  
 IRB - Instituto Nacional de Saúde Carlos F. Chagas Filho - Department of Health and Human Services (DHHS)  
 Office for Human Research Protections (OHRP) sob número - IRB00002909.  
 FUND - Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de - FWA00022942.



## Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre

Rua Prof. Annes Dias, 295 – Telefone: (51) 3214.8080 – Fax: (51) 3214.8585  
 CEP 90020-090 – Porto Alegre – Rio Grande do Sul – CNPJ: 92815000/0001-68  
 Site: www.santacasa.org.br – E-mail: marketing@santacasa.tche.br



#### IV - Comentários:

- **Justificativa do uso de placebo** – Não se aplica.
- **Análise de riscos e benefícios** – Adequado, não apresenta riscos.
- **Adequação do termo de consentimento e forma de obtê-lo** – Adequado.
- **Informação adequada quanto ao financiamento** – O orçamento será de responsabilidade dos pesquisadores, encontra-se adequado.
- **Outros centros no caso de estudos multicêntricos** – Não se aplica.

**V - Parecer do Relator** — “Após reavaliação do protocolo acima descrito, o presente comitê não encontrou óbices quanto ao desenvolvimento do estudo em nossa Instituição e poderá ser iniciado a partir da data deste parecer”.

**VI - Data da Reunião:** 05/04/2011.

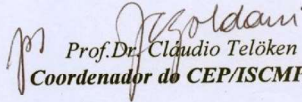
**VII - Data da Reavaliação:** 16/05/2011.

**“Projeto, Termo de Consentimento e Confidencialidade, Aprovados”.**

*Obs.: 1 - O pesquisador responsável deve encaminhar à este CEP, Relatórios de Andamento dos Projetos desenvolvidos na ISCMPA. Relatórios Parciais (pesquisas com duração superior à 6 meses), Relatórios Finais (ao término da pesquisa) e os Resultados Obtidos (cópia da publicação).*

2 – Para o início do projeto de pesquisa, o investigador deverá apresentar a chefia do serviço (onde será realizada a pesquisa), o Parecer Consubstanciado de aprovação do protocolo pelo Comitê de Ética.

Porto Alegre, 16 de Maio de 2011.

  
 Prof. Dr. Cláudio Telöken  
 Coordenador do CEP/ISCPA

**Comitê de Ética em Pesquisa – CEP/ISCPA** Fone/Fax (51) 3214-8571 – e-mail: cep@santacasa.tche.br  
Reconhecido: Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP / Ministério da Saúde  
 IRB – Institutional Review Board pelo U.S. Department of Health and Human Services (DHHS)  
 Office for Human Research Protections (ORPH) sob número - IRB00002509.  
 FWA – Federalwide Assurance sob número - FWA00002949.

Parecer 121/11