

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

Angélica Maria Lucchese

**Uso da ultrassonografia intraoperatória
em ressecções de metástases
hepáticas de câncer colorretal**

UFCSPA

Universidade Federal de Ciências da Saúde
de Porto Alegre

Porto Alegre
2014

Angélica Maria Lucchese

Uso da ultrassonografia intraoperatória em ressecções de metástases hepáticas de câncer colorretal

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. Antônio Nocchi Kalil

**Porto Alegre
2014**

Catálogo na Publicação

Lucchese, Angélica Maria

Uso da ultrassonografia intraoperatória em ressecções de metástases hepáticas de câncer colorretal / Angélica Maria Lucchese. -- 2014.

93 p. : tab. ; 30 cm.

Dissertação (mestrado) -- Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Hepatologia, 2014.

Orientador(a): Antônio Nocchi Kalil.

1. Hepatectomia. 2. Ultrassonografia. 3. Intraoperatório. I. Título.

Angélica Maria Lucchese

Uso da ultrassonografia intraoperatória em ressecções de metástases hepáticas de câncer colorretal

Orientador: Prof. Dr. Antônio Nocchi Kalil

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
2014

Dedico esta DISSERTAÇÃO
aos meus pais, ARISTEU e IOLANDA,
que sempre foram uma fonte de estímulo para o estudo,
“degrau por degrau”,
renunciando ao convívio com os filhos para que pudéssemos estudar.

AGRADECIMENTOS

- À Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, que proporciona o Programa de Pós-Graduação em Hepatologia com excelência na formação prestada e nos conhecimentos transmitidos.
- Ao Corpo Docente do Programa de Pós-Graduação em Hepatologia, com quem tive o privilégio de conviver, admirar e aprender.
- Aos meus colegas de Pós-Graduação, com quem dividi momentos de aprendizagem;
- Às senhoras Luciani Spencer e Maristela Pasin pela dedicação e o empenho ao Programa de Pós-Graduação.
- À Dra. Ivone Uchino Chiao pela sua incansável paciência, por estimular e colaborar para a realização desta pesquisa.
- Aos doutores Eiji Suwa e Gabriel Garcia Rolim de Moura, a quem devo agradecimento e admiração pelo trabalho desenvolvido.
- Aos doutores Tiago Auatt Paes Remonti e Alex Schwengber pela colaboração e a dedicação.
- Ao Prof. Dr. Plínio Carlos Baú, pela confiança, pela oportunidade de trabalhar ao seu lado e por ter acreditado no meu trabalho.
- Ao Prof. Dr. Antônio Nocchi Kalil, agradeço por ter me recebido e orientado ao longo deste período, e por ser um exemplo pessoal e profissional com alto nível de qualificação.
- Aos meus queridos irmãos Iara, Ionara, Inara e Alexandre, pelo carinho, a paciência e o incentivo.
- Aos meus pais, que sempre me incentivaram a alcançar caminhos cada vez mais distantes.
- Aos pacientes que participaram desta pesquisa, pois sem eles nenhuma destas páginas estaria completa.
- A todas as pessoas que contribuíram para a concretização desta dissertação, o meu profundo e sentido agradecimento.

RESUMO

Introdução: o papel da ultrassonografia intraoperatória (USIO) em cirurgia hepática tem sido largamente estudado. Tem sido documentada como útil tanto no estudo anatômico quanto no estadiamento tumoral. Como a melhoria dos métodos de imagem pré-operatórios é uma constante, a realização repetida de estudos comparativos é justificada ao longo dos anos. Mais recentemente, tem-se buscado quais fatores poderiam influenciar nos achados ultrassonográficos intraoperatórios. **Objetivos:** verificar a importância da USIO no tratamento cirúrgico dos pacientes submetidos a ressecção de metástases hepáticas por neoplasia colorretal e avaliar isoladamente o impacto da USIO no estadiamento tumoral e na avaliação anatômica destes pacientes. Objetiva também identificar fatores que possam prever a detecção de novas lesões neste grupo de pacientes. **Métodos:** foram incluídos prospectivamente pacientes submetidos a hepatectomia via laparotômica por metástase de adenocarcinoma colorretal. Todos os pacientes foram submetidos pelo menos a um dos seguintes exames de imagem, tomografia de abdômen com contraste endovenoso, ressonância nuclear magnética com contraste endovenoso ou PET-CT. Foram individualizados os papéis da USIO e da palpação e/ou visualização nos achados intraoperatórios. **Resultados:** foram avaliadas 56 hepatectomias, em 49 pacientes. Foram encontradas novas lesões no intraoperatório confirmadas como metastáticas em anatomopatológico em 12 pacientes (21,4% dos casos). Em 11 casos foram detectadas tanto pela palpação quanto pela ultrassonografia. A ecografia ajudou a definir o planejamento cirúrgico fornecendo informações adicionais em 35,7% dos casos. Ocorreu um caso em que a palpação identificou nova lesão, porém a ecografia não a visualizava, tratava-se de nódulo pequeno e superficial. Em análise multivariada, apenas o número de nódulos maior de 4 foi fator preditivo da ocorrência de novas lesões no intraoperatório. O tamanho da maior lesão, quimioterapia pré-operatória, re-hepatectomia, sítio do tumor primário e o tempo entre o exame de imagem e a cirurgia não foram associados a uma maior chance de ocorrência de novas lesões. **Conclusão:** este estudo demonstra que na detecção de novas lesões a ultrassonografia intraoperatória mostrou-se com igual sensibilidade que a palpação e/ou visualização. A ultrassonografia intraoperatória demonstra contribuir no esclarecimento sobre a natureza dos nódulos palpados pelo cirurgião, com importante atuação na definição anatômica. A probabilidade de se identificar lesões durante o ato operatório é influenciada pelo número de lesões diagnosticadas em exames pré-operatórios.

Palavras-chave: Hepatectomia. Intraoperatório. Ultrassonografia.

ABSTRACT

Introduction: The role of intra-operative ultrasound IOUS in liver surgery has been studied extensively. It has been documented as useful both in anatomical studies and tumor staging. As improvement of pre-operative imaging methods has been constant, repeated comparative studies are justified. More recently factors have been searched that could influence IOUS findings. **Objectives:** To verify the importance of IOUS in the surgical treatment of patients undergoing resection of hepatic metastasis due to colorectal cancer, and to evaluate separately the impact of IOUS on tumor staging and anatomical evaluation. Also, to identify factors that can predict the detection of new lesions in this group of patients. **Methods:** Patients undergoing laparotomic hepatectomy due to colorectal adenocarcinoma were prospectively included. All were submitted to at least one of the following imaging exams: abdomen computed tomography (CT) with intravenous contrast, magnetic resonance with intravenous contrast or PET-CT. The roles of IOUS, palpation, and/or from the intra-operative findings were individualized. **Results:** 56 hepatectomies in 49 patients were evaluated. New intra-operative lesions were confirmed as metastasis by pathology in 12 patients (21.4% of the cases). 11 cases were detected by palpation and IOUS. IOUS helped to define the surgical planning bringing additional information in 35.7% of the cases. In one case palpation identified a new lesion, though the echography could not detect a small and superficial node. Only a number of nodes higher than 4 was a predictive factor for the happening of new lesions in the intra-operative, in a multivariate analysis. The size of the higher lesion, pre-operative chemotherapy, re-hepatectomy, the place of the primary tumor and the time between the image exam and surgery were not associated with a higher chance of new lesions. **Conclusion:** This study shows that in detection of new lesions the IOUS shows equal sensibility if compared with palpation and/or visualization. IOUS contributes in finding the nature of the node palpated by the surgeon, and in anatomical definition. The probability of identifying lesions in the operatory act is influenced by the number of lesions diagnosed in pre-operative exams.

Key-words: Hepatectomy. Intra-operative. Ultrasonography.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Classificações TNM, Dukes e Astler-Coller modificada e índices de sobrevida global do câncer colorretal.....	10
---	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

5-FU	5-fluorouracila
5-FU-LV	5-fluorouracila-leucovorin
ACm	classificação Astler-Coller modificada
Anti-EGFR	anticorpo Anti-Fator de crescimento epidérmico
Anti-VEGF	anticorpo Anti-Fator de crescimento vascular endotelial
CEA	antígeno carcinoembrionário
Cm	centímetros
CTAP	tomografia computadorizada com arteriportografia
EUA	Estados Unidos da América
INCA	Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva
MDTC	tomografia abdominal multislice
MHz	mega-hertz
PET-CT	associação do PET-SCAN com tomografia computadorizada
PET-SCAN	exame radioisotópico com tomografia por emissão de pósitrons
R0	ressecção com margem cirúrgica livre de doença neoplásica
RNM	ressonância nuclear magnética
SOS	síndrome da obstrução sinusoidal
TC	tomografia abdominal
TNM	classificação para estadiamento tumoral: tumor, nódulos, metástases
US	ultrassonografia abdominal
USIO	ultrassonografia intraoperatória

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
1.1 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DO CÂNCER COLORRETAL	10
1.2 RESSECABILIDADE DA METÁSTASE HEPÁTICA DO CÂNCER COLORRETAL.....	11
1.3 OPÇÕES CIRÚRGICAS	13
1.4 RECORRÊNCIA DA DOENÇA HEPÁTICA.....	14
1.5 QUIMIOTERAPIA NA DOENÇA METASTÁTICA.....	15
1.6 MÉTODOS DIAGNÓSTICOS.....	16
1.7 HISTÓRIA DA ULTRASSONOGRAFIA NO INTRA-OPERATÓRIO.....	20
1.8 REFERENCIAL TEÓRICO	22
1.9 JUSTIFICATIVA.....	28
1.10 OBJETIVOS.....	28
1.11 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	28
2 DESENVOLVIMENTO	36
2.1 ARTIGOS EM PORTUGUÊS	36
Artigo I — Impacto da ultrassonografia intraoperatória na ressecção de metástases hepáticas de adenocarcinoma colorretal.....	37
Artigo II — Metástases de carcinoma colorretal: fatores associados a novas lesões descobertas no intraoperatório	51
2.2 ARTIGOS EM INGLÊS	62
Article I — Impact of intra-operative ultrasound in resection of liver metastases from colorectal carcinoma.....	63
Article II — Colorectal cancer metastases: factors related to lesions found at surgery.....	76
3 CONCLUSÕES	86
4 PERSPECTIVAS FUTURAS	87
ANEXO A — PARECER CONSUBSTANCIADO - UFCSPA	88
ANEXO B – PARECER CONSUBSTANCIADO - IRMANDADE DA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE PORTO ALEGRE.....	90
ANEXO C – FICHA PARA COLETA DE DADOS INTRAOPERATÓRIOS.....	92
ANEXO D – FICHA PARA COLETA DE DADOS RADIOLÓGICOS.....	93

1 INTRODUÇÃO

1.1 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DO CÂNCER COLORRETAL

O câncer de cólon é uma das neoplasias mais frequentemente encontradas no Brasil e no mundo. Segundo estimativa realizada pelo Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), para o Brasil, no ano de 2014 estima-se que ocorrerão 32.600 novos casos de câncer colorretal, sendo 15.070 homens e 17.530 mulheres, correspondendo ao que acontece no mundo, onde o câncer do cólon e reto configura-se como o terceiro tipo de câncer mais comum entre os homens e segundo entre as mulheres¹.

A expectativa de vida dos pacientes diagnosticados com neoplasia colorretal varia de acordo com o estadiamento inicial do tumor. A sobrevida após a cirurgia sozinha ou em combinação com a quimioterapia está diretamente relacionada ao grau de penetração tumoral na parede do órgão (T), ao estado linfonodal (N) e à presença ou não de doença metastática (M). A sobrevida em 5 anos para portadores de câncer de cólon e reto varia 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. A Tabela 1 ilustra esses dados mais detalhadamente².

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

Estágio	T	N	M	Dukes	ACm	Sobrevida^a Cólon (%)	Sobrevida^a Reto (%)
0	Tis	N0	M0	-	-		
I	T1	N0	M0	A	A	74	71,1
	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-T3	N2a	M0	C	C2	28	33,4
	T3-T4a	N2b	M0	C	C2		
	T4b	N1-N2	M0	C	C3		
IVA	T 1-4	N 0-1	M1a			5,7	6
IVB	T 1-4	N 0-1	M1b				

Fonte:²; ^a índice de sobrevida em 5 anos; ACm = Classificação Astler-Coller modificada;

Legenda: Tis = carcinoma *in situ* (intraepitelial ou intramucoso); T1 = tumor invade a camada submucosa; T2 = tumor invade a camada muscular própria; T3 = tumor 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.

O fígado é frequentemente o primeiro local de doença metastática e pode ser o único sítio em até 30-40% dos pacientes com doença avançada. Metástases hepáticas podem ser encontradas em 35% dos pacientes no momento da ressecção do tumor colorretal, e outros 8% a 30% irão desenvolvê-las ao longo de sua trajetória.

A história natural dos pacientes com metástases hepáticas de neoplasia colorretal que não foram submetidos a ressecção das lesões hepáticas é de uma sobrevida média de 8 meses.⁷

1.2 RESSECABILIDADE DA METÁSTASE HEPÁTICA DO CÂNCER COLORRETAL

O benefício da ressecção hepática nos pacientes com metástases hepáticas de câncer colorretal é reconhecido⁸⁻¹⁰. Um dos primeiros grupos a apresentar resultados positivos com a ressecção foram Woodington e Waugh¹¹ apud Hugh³, que em 1963 publicaram sua experiência na Mayo Clinic demonstrando que uma sobrevida de 20% em 5 anos era possível. Fong et al.⁵, em grande casuística, envolvendo 1.001 pacientes, operados entre 1985 e 1998, demonstraram uma sobrevida em 5 anos de 37%.

Em um estudo de coorte retrospectivo realizado em um centro de excelência brasileiro, publicado em 2012 por Ribeiro et al.¹², foram avaliados 170 pacientes com metástases

hepáticas por neoplasia colorretal que foram submetidos a hepatectomia. Neste grupo de pacientes a sobrevida estimada em 5 anos foi de 64,9%, e a sobrevida livre de doença em 5 anos foi de 39,1%.

Em torno de 20% a 30% dos pacientes com metástases hepáticas são considerados portadores de lesões potencialmente ressecáveis¹³. Segundo o consenso da Associação Americana de Cirurgia Hepato-pancreato-biliar com a Sociedade de Cirurgia do Trato Alimentar e Sociedade de Cirurgia Oncológica realizado em 2006, e posteriormente revisado em 2013, a elegibilidade para ressecção hepática é determinada por dois aspectos, o aspecto oncológico e o aspecto técnico¹⁴. Do ponto de vista oncológico, antes de considerar a ressecção, uma avaliação radiológica pré-tratamento é necessária para acessar a presença de doença intra ou extra-hepática. Pacientes com doença extra-hepática limitada, passível de ressecção cirúrgica ou com razoáveis expectativas de controle a longo prazo com terapias adjuvantes, podem ser considerados para ressecção hepática. Pacientes com significativa progressão da doença metastática durante o tratamento otimizado com quimioterapia pré-operatória devem ter a ressecção deferida até atingir o controle da doença com uma segunda linha sistêmica ou regional de quimioterapia. Do ponto de vista técnico, avalia-se a expectativa de ressecção com margens negativas (ressecção chamada R0) e a factibilidade técnica da ressecção hepática, que deve ser baseada em quatro critérios relacionados ao remanescente hepático após a ressecção, dentre os quais: a) a possibilidade de preservação de pelo menos 2 segmentos hepáticos contíguos; b) a possibilidade de preservação de adequado fluxo vascular e adequada drenagem biliar; c) a possibilidade de preservar adequado volume remanescente hepático pós-ressecção, de 20% para fígados normais e de 30% para fígados pré-tratados com quimioterapia; d) a possibilidade de demonstrar adequada função do fígado remanescente, baseado em resposta regenerativa apropriada após embolização portal em fígados com prováveis remanescentes limítrofes (por volume ou por doença hepática subjacente).

Conforme consenso brasileiro publicado em 2013, as principais contraindicações a hepatectomia em portadores de metástase de carcinoma colorretal são a impossibilidade de controle do tumor primário; presença de tumor extra-hepático não ressecável, incluindo doença linfonodal ou peritoneal disseminada; multinodularidade impedindo a ressecção total das lesões com preservação de volume adequado de parênquima funcional; e lesões próximas ou invadindo grandes vasos de modo que impeçam tecnicamente a ressecção ou comprometam a vascularização do remanescente hepático¹⁶.

A ressecção hepática de metástases de câncer colorretal pode ser realizada de uma

maneira segura na maioria dos pacientes. A mediana de mortalidade pós-operatória relatada em 24 estudos revisados por Simmonds et al.¹³ foi de 2,8%. Dentre as causas de mortalidade apontadas como as mais frequentes estão a hemorragia pós-operatória, a falência hepática e a sepse.

Na casuística de Fong et al.⁵, os autores observaram que sete fatores foram de forma independente e significativa influentes na mortalidade a longo prazo, que são: a) margens positivas; b) doença extra-hepática; c) linfonodos positivos no tumor primário; d) intervalo livre doença entre o tumor primário e a metástase hepática menor de 12 meses; e) número de lesões hepáticas maior de 1; f) tumor hepático com diâmetro maior de 5cm e; g) níveis de antígeno carcinoembrionário (CEA) acima de 200. Utilizaram os últimos 5 critérios como um escore pré-operatório para prever sobrevida, sugerindo que pacientes com até 2 critérios têm um desfecho favorável, e ao contrário, pacientes com 3, 4 ou 5 critérios deveriam ser considerados para terapias adjuvantes experimentais.

1.3 OPÇÕES CIRÚRGICAS

A via laparotômica, ou via convencional, consagrou-se como a principal via de acesso às lesões hepáticas metastáticas. Mais recentemente, outras opções de acesso cirúrgico como a laparoscopia e a robótica estão sendo utilizadas, todas com a mesma finalidade, ressecção completa da lesão metastática.

A ressecção hepática laparoscópica foi introduzida por Reich et al.¹⁷, em 1991, ao descrever ressecções hepáticas por tumores hepáticos benignos. Desde então, técnicas laparoscópicas têm sido amplamente descritas no tratamento de doenças hepáticas tanto benignas quanto malignas. É descrito o uso do ultrassom laparoscópico com sensibilidade semelhante ao convencional²⁰. Atualmente, a principal indicação de ressecções videolaparoscópicas são lesões de até 5cm, localizadas em segmentos anteriores. A lobectomia esquerda é provavelmente a mais reprodutível das ressecções laparoscópicas. Ressecções maiores se restringem a grupos mais experientes. No nosso meio, Kalil et al.²¹ introduziram a ressecção hepática videolaparoscópica, descrevendo sua experiência inicial em ressecções por lesões benignas em 2002.

Outra opção, mais recente, é a cirurgia robótica. A utilização do aparato robótico na ressecção hepática pode contribuir para uma cirurgia mais segura e mais rápida, por melhorar a destreza do cirurgião otimizando a performance da mão não dominante, reduzindo a necessidade de treinamento extensivo na laparoscopia convencional. O número de cirurgias

hepáticas realizadas por este método ainda é restrito, porém já existem relatos de ressecções maiores com bons resultados.

Quando metástases extensas e bilobares estão presentes, diferentes estratégias cirúrgicas podem ser adotadas. A mais frequentemente utilizada é a ressecção hepática em dois tempos, com ressecção inicial das lesões do futuro remanescente hepático e ligadura da veia porta contralateral, no mesmo tempo cirúrgico ou posteriormente via percutânea, estimulando a hipertrofia do lobo que foi ressecado. Em um segundo momento é realizada a ressecção das lesões restantes. Para os pacientes que completam essa abordagem, a sobrevida esperada é a mesma daqueles que realizam a hepatectomia em um estágio¹⁴. Em um esforço de acentuar a hipertrofia do remanescente hepático, outra estratégia mais recentemente empregada na hepatectomia em dois estágios é a associação da ligadura hepática com a partição hepática no mesmo momento, impedindo a comunicação entre colaterais no parênquima hepático, o que se tem relatado hipertrofiar até 74% do remanescente, em 7 a 10 dias. Porém, ainda poucos dados estão disponíveis, com algumas casuísticas apresentando taxas de mortalidade preocupantes¹⁵.

1.4 RECORRÊNCIA DA DOENÇA HEPÁTICA

Apesar de se saber que a ressecção hepática por metástases de câncer colorretal aumenta a sobrevida em 5 anos, sabe-se que após a ressecção esses pacientes podem apresentar até 70% de recorrência hepática em algumas séries²³. O tratamento oferecido na recorrência inclui nova hepatectomia, terapias locorregionais, terapia sistêmica e a combinação destes. O racional da repetição de hepatectomia é suportado pelo fato de o fígado muitas vezes ser o único local de recorrência detectável. Os estudos que avaliaram a re-hepatectomia observaram uma baixa morbimortalidade perioperatória, com sobrevida em 5 anos variando de 31% a 73%. Tais estudos chegaram a terceira e quarta repetição das cirurgias, demonstrando que repetidas ressecções hepáticas com intenção curativa podem ser realizadas com baixa morbidade e com mortalidade próxima a zero.

As técnicas de ablação percutâneas são também uma ferramenta no arsenal terapêutico da neoplasia colorretal. Estão indicadas em casos de pacientes que não podem ser submetidos a ressecção cirúrgica ou que se recusam a ela, idealmente com número de até 4 lesões e tamanho de até 5cm de diâmetro. São também utilizadas na recidiva tumoral após ressecção. A radiofrequência tem sido descrita com sucesso no controle de doença metastática em pacientes selecionados com doença irrissecável. No momento da ressecção cirúrgica, em

pacientes com doença hepática extensa, pode-se optar por terapia ablativa combinada com a ressecção no mesmo momento ou em abordagens distintas.

1.5 QUIMIOTERAPIA NA DOENÇA METASTÁTICA

A quimioterapia é outro significativo avanço no tratamento da neoplasia colorretal. O objetivo da combinação entre a quimioterapia e a ressecção cirúrgica das metástases no câncer colorretal é reduzir a recidiva tumoral. Atualmente, há disponibilidade de drogas citotóxicas, como a 5-fluoracila (5-FU), o irinotecano e o oxaliplatino, e de terapia molecular alvo, como bevacizumabe, cetuximabe e panitumumabe²⁸.

Para metástases hepáticas de câncer colorretal ressecáveis, a quimioterapia perioperatória associada a ressecção cirúrgica demonstrou benefícios na sobrevida livre de doença quando comparada com a cirurgia sozinha. Regimes quimioterápicos que contenham oxaliplatina são o tratamento de referência²⁸⁻³⁰. Nos casos em que esses pacientes não receberam quimioterapia antes da ressecção hepática, a quimioterapia no pós-operatório pode trazer benefícios, podendo ser administrada²⁸. Apesar da ausência de grau I de evidência, as terapias-alvo podem ser consideradas como parte dos regimes de tratamento pré-operatório em casos potencialmente ressecáveis, baseado em altas taxas de resposta e no potencial para proteção a injúria hepática induzida por drogas citotóxicas²⁸. A infusão em artéria hepática de agentes quimioterápicos tem sido avaliada, mostrando haver benefícios primários na sobrevida livre de doença, porém ainda há uma lacuna quanto aos benefícios a longo prazo, sendo por esta razão ainda não indicada como padrão.

Para metástases hepáticas consideradas irressecáveis, antes de se propor a quimioterapia é crucial estabelecer qual é o objetivo dela, se a diminuição tumoral com vistas a posterior hepatectomia ou se terapia não curativa com vistas a prolongar a sobrevida. De acordo com o objetivo, será escolhido o esquema quimioterápico mais adequado. A combinação 5-FU-LV com oxaliplatina ou com irinotecano tem tradicionalmente representado duas principais opções de tratamento. Mais recentemente, o algoritmo terapêutico se tornou mais complexo, com a introdução da terapia molecular-alvo. É consenso que tanto os anticorpos alvo anti-VEGF (bevacizumabe) quanto os anti-EGFR (panitumumabe e cetuximabe) aumentaram a eficácia da quimioterapia em primeira, segunda e terceira linhas de tratamento.

Uma potencial desvantagem associada a quimioterapia pré-operatória na metástase hepática de câncer colorretal são as injúrias hepáticas associadas a quimioterapia. As maiores

e mais significativas mudanças histopatológicas no parênquima hepático associadas a quimioterapia são a esteatose, a esteato-hepatite e a síndrome da obstrução sinusoidal. A esteatose e a esteato-hepatite compreendem um largo espectro de dano hepático. A esteatose é extremamente comum na população geral, é diagnosticada usualmente por exames de imagem, com uma prevalência sugerida de 20% a 30%, afetando principalmente pacientes obesos, diabéticos e usuários de álcool. Corresponde ao acúmulo de lipídios nos hepatócitos de leve (5% a 33% dos hepatócitos), moderada (33% a 66% dos hepatócitos) a severa intensidade (mais de 66% dos hepatócitos). Em diversos estudos, o uso de quimioterapia pré-operatória foi associado ao desenvolvimento de esteatose, a presença de obesidade e diabetes parece exacerbar esse efeito quimioterápico. O diagnóstico de esteato-hepatite é baseado na tríade histológica: esteatose, balonização hepatocelular e infiltrado inflamatório polimorfonuclear, e esta mais associada ao uso de irinotecano, resultando em uma macroscopia dita “fígado amarelo”. A progressão da esteatose para esteato-hepatite não está completamente compreendida, mas sugere-se haver uma cascata de eventos que culminem com a progressão para um estado inflamatório hepático. Não há possibilidade de distinção entre esteatose e esteato-hepatite através de exames de imagem, apenas em análise histológica. A esteatose severa e a esteato-hepatite estão associadas a um aumento nas complicações pós-operatórias, sem aumentar a mortalidade. A síndrome da obstrução sinusoidal (SOS) tem sido associada a oxaliplatina, sendo consequência da toxicidade inicial aos sinusoides hepáticos, caracterizada por dilatação sinusoidal, associada a extravasamento de eritrócitos no espaço perisinusoidal, compatível com ruptura sinusoidal. Pode estar associada ao desenvolvimento de fibrose perisinusoidal e em última instância hiperplasia nodular regenerativa. A morbidade pós-operatória dos agentes quimioterápicos correlaciona-se com o número de ciclos realizados antes da cirurgia. A injúria pode especificamente estar associada ao prolongamento do procedimento cirúrgico e subsequentemente o tempo de internação, diminuição na detecção de metástases em exames de imagem pré-operatórios, aumento no risco de hemorragia, infecção pós-operatória, falência hepática após ressecções maiores devendo-se a uma menor reserva funcional, hipertensão portal, ascite e persistente trombocitopenia²⁸.

1.6 MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

Os objetivos dos exames de imagem realizados no segmento da neoplasia colorretal são a identificação das lesões metastáticas, as relações anatômicas do tumor e a determinação

do remanescente hepático³⁵. A identificação de lesões no parênquima hepático pode ser dificultada quando extensa fibrose ou esteatose estão presentes, particularmente mais comuns quando empregados regimes quimioterápicos contendo oxaliplatina ou irinotecano³⁵. Existe uma variedade de técnicas de imagem que podem ser utilizadas na identificação de lesões no parênquima hepático, cada uma com sensibilidade, especificidade e resolução próprias. Não existe técnica-padrão ouro na identificação de metástases ou estruturas anatômicas, muito da escolha do método depende de vieses institucionais¹⁵. Recentes avanços nas técnicas de imagem têm aumentado a habilidade de detectar e caracterizar lesões hepáticas focais³⁶.

Historicamente, a ultrassonografia abdominal (US) era o método de escolha na identificação da metástase hepática. Método de fácil realização, não invasiva, e de baixo custo, com a desvantagem de ser examinador dependente. Conforme os avanços nas tecnologias dos demais métodos, a US sem contraste foi perdendo espaço no seguimento de metástases hepáticas de neoplasia colorretal. Mais recentemente, a tentativa de utilização de contrastes associados a US com a intenção de melhorar a caracterização das lesões e a sensibilidade diagnóstica foi proposta. Os agentes de contraste utilizados em geral são formados por microbolhas. De acordo com a Federação Europeia das Sociedades de Ultrassom em Medicina e Biologia, o uso de contraste para imagens de ultrassom hepático são úteis na aferição do trânsito hepático, no estudo dos vasos, na caracterização de lesões focais e como guia e monitoramento de tratamentos ablativos locais³⁹. Em 2013, Alzaraa et al.³⁹ publicaram uma revisão sobre o uso de agentes de contraste associados a ultrassonografia. Nesse estudo, os autores concluem que o contraste aumenta a sensibilidade na detecção da lesão e a especificidade na diferenciação entre doença benigna e maligna, devido à melhor visualização da microcirculação tumoral. Os resultados do uso do contraste desta revisão parecem ser pelo menos equivalentes com aqueles da TC espiral ou RNM.

A tomografia computadorizada (TC) permanece um dos principais métodos de imagem hepática, abrangendo a maioria das indicações clínicas⁴⁰. As primeiras imagens de tomografia abdominal datam da década de 70. Eram geradas por um tomógrafo não helicoidal, com sensibilidade na detecção de lesões hepáticas descrita como variando de 52% a 83%⁴³⁻⁴⁶. O advento da TC helicoidal no início da década de 90 aumentou a sensibilidade na detecção destas lesões, variando entre 60% a 90% em diferentes estudos. Mais recentemente, no final da década de 90, foi desenvolvida a tomografia computadorizada multislice (MDTC)⁴⁷. A MDTC é o resultado do aprimoramento das técnicas de cortes da tomografia computadorizada helicoidal, é rápida, relativamente de baixo custo, e com a adição de contraste iodado a cortes finos provém uma adequada avaliação das metástases, que se

apresentam usualmente hipovasculares. Graças à velocidade em que é realizado o exame, imagens do tórax e da pelve podem também ser adquiridas em menos de um minuto, permitindo avaliação extra-hepática, com pouca mobilidade do paciente. Desvantagens incluem a exposição a radiação, a toxicidade do contraste e a menor habilidade em caracterizar lesões menores do que 1cm. A tomografia computadorizada com arterioportografia (CTAP) foi desenvolvida também no início da década de 90, é a tomografia realizada com injeção de contraste na artéria mesentérica superior ou na artéria esplênica via cateter percutâneo⁵¹. A sensibilidade relatada deste método varia de 75% a 90%, porém com uma baixa especificidade, chegando a 68%. É uma opção mais invasiva com reconhecidos achados falso-positivos devido a trombos, lesões benignas e áreas de alteração focal gordurosa⁴⁰. Mais recentemente, foi introduzida a tomografia computadorizada com dupla-energia, que permite a geração simultânea de dados utilizando duas diferentes fontes de energia de raio x, permitindo melhor caracterização e melhorando a nitidez de pequenas lesões hepáticas. Apesar de aprovada para uso clínico, a TC com dupla energia ainda não está largamente disponível devido ao seu alto custo⁵².

As imagens geradas por ressonância nuclear magnética (RNM) são de menor resolução quando comparadas com a MDTC, porém têm maior habilidade na distinção de lesões menores. As metástases colorretais apresentam-se hipointensas em imagens T1 e hiperintensas em T2. Sensibilidades relatadas na detecção de metástases hepáticas sem o uso de contraste variam de 66% a 83%⁵³⁻⁵⁵. Com o uso rotineiro de agentes contrastados, a sensibilidade da RNM equiparou-se à CTAP com poucos falso-positivos, chegando a apresentar sensibilidade de 91% a 97%. Após a administração de gadolínio, agente de contraste mais utilizado, tornam-se tipicamente hipovasculares com realce irregular das bordas. Mais recentemente, a introdução de novos agentes de contraste na RNM tem melhorado a caracterização de lesões menores e aumentado a capacidade de detecção destas lesões. Além de novos contrastes, avanços nas técnicas de RNM como as imagens por difusão moderada estão disponíveis, melhorando a detecção e caracterização das lesões, principalmente nos casos em que exista contraindicação para o uso de contrastes. Diferente da MDTC, a RNM requer uma grande parcela de cooperação do paciente, é relativamente cara e tipicamente oferece imagens apenas da região de interesse¹⁵. Uma significativa vantagem é a habilidade de identificar lesões pequenas, mesmo em fígados esteatóticos.

No exame radioisotópico com tomografia com emissão de pósitrons (PET-SCAN) as imagens emitidas dependem de uma propensão de os tecidos hipermetabólicos captarem moléculas de glicose marcadas com radioatividade. É mais comumente realizada em

associação com a tomografia abdominal (PET-CT) para permitir melhor localização dos focos de hipermetabolismo. As opiniões sobre o uso rotineiro do PET-CT na avaliação do paciente com diagnóstico de neoplasia colorretal variam. Em estudo recente realizado por Cipe et al.⁵⁸, PET-CT parece não fornecer informações adicionais na detecção de tumor primário, envolvimento linfonodal e avaliação de metástases distantes, sugerindo que a PET-CT não deveria estar indicada no uso rotineiro no estadiamento primário no câncer colorretal. Segundo Frankel et al.¹⁵, por causa do alto metabolismo hepático fisiológico, PET-CT não é particularmente útil no detalhamento de tumores intra-hepáticos, mas pode ajudar a identificar e caracterizar radiologicamente doença extra-hepática oculta. Atualmente recomendada no câncer colorretal para avaliação de suspeita de recorrência e no estadiamento prévio a ressecção hepática. A maior limitação ao uso do PET-CT é o acesso limitado e o alto custo⁵².

Muitos estudos têm comparado as três modalidades com relação aos tumores hepáticos. Martínez et al.³⁶, em artigo de revisão, afirmam que a tomografia computadorizada helicoidal é a técnica de escolha para o estadiamento tumoral em nível torácico e abdominal. Segundo Martínez, a ressonância magnética fica reservada para pacientes que têm contraindicação ao uso de contraste iodado, ou que se saiba ter esteatose severa. Ainda neste mesmo artigo, o PET-CT é considerado útil apenas na avaliação de metástases extra-hepáticas³⁶. Uma recente metanálise foi realizada utilizando estudos prospectivos que comparavam TC, RNM e PET-CT, entre 1990 e 2010. A análise por paciente resultou em uma sensibilidade da TC, RNM e PET-CT de 83,6%, 88,2% e 94,1%, respectivamente. Em análise detalhada, os autores observaram que para lesões maiores do que 10mm não há diferença entre os métodos diagnósticos, porém para lesões menores de 10mm a sensibilidade da RNM foi significativamente maior em relação à TC. Também encontraram que a RNM teve um significativo aumento de sensibilidade nos últimos anos, e recomendam a RNM como primeira modalidade, com o PET-CT tendo papel nos diagnósticos de lesões extra-hepáticas⁵⁹. Em muitas instituições a TC é a modalidade de imagem de escolha devido à fácil aquisição das imagens e à tolerabilidade do paciente. TC é usualmente utilizada com três fases e em cortes finos, e, se lesões são identificadas com algum grau de dificuldade para caracterizar ou quando esteatose hepática é significativamente presente, opta-se pela complementação com RNM. Em artigo publicado em 2013, Cohen et al.⁶⁰ afirmam que a estratégia ótima de exames de imagem para estadiamento de lesões hepáticas ainda não foi definida. Nesse artigo, o grupo sugere para avaliação pré-operatória o uso da ultrassonografia abdominal associado a um único outro método de imagem, podendo ser a TC ou a RNM. Em recente revisão publicada por Sahani et al.⁵², os autores afirmam que a MDTC é o exame de

imagem pré-operatório em avaliação de metástases hepáticas de carcinoma colorretal mais útil para estadiamento inicial e acompanhamento pós-tratamento. Afirmam ainda que a RNM é considerada superior à MDTC e ao PET-CT na detecção e caracterização de pequenas lesões e também na presença de esteatose hepática.

Uma limitação dos estudos comparando modalidades de exames na detecção de metástases hepáticas é a falta de um absoluto padrão de referência. Muitas vezes são combinados os achados histopatológicos, com as imagens de seguimento, com a ecografia intraoperatória, o que limita a sensibilidade para pequenas metástases e permite a ocorrência de viés de verificação³⁵.

Diversos estudos têm apontado as lesões menores de 1cm como responsáveis pelo achado de novas lesões no intraoperatório não vistas em exames pré-operatórios.

No estudo publicado em 2010 por Yang e colaboradores, a acurácia e a sensibilidade da tomografia helicoidal com contraste foram avaliadas. Nesse estudo, a sensibilidade na detecção de lesões hepáticas foi inversamente proporcional ao tempo de intervalo entre o exame e a cirurgia. A realização da TC em um intervalo de até 30 dias antes da cirurgia fornece uma sensibilidade para detecção de lesões de 89% e uma acurácia para a ressecabilidade de 83%⁶¹.

Em pacientes programados para ressecção hepática, a estimativa do fígado remanescente é essencial para determinação do planejamento cirúrgico. A quantidade de parênquima hepático preservado após a ressecção pode ser mensurada com segurança através de medição volumétrica hepática baseada em TC, com *softwares* especificamente desenvolvidos para este cálculo. A RNM também pode ser utilizada para se obter o volume remanescente, com *softwares* específicos⁶².

1.7 HISTÓRIA DA ULTRASSONOGRAFIA NO INTRAOPERATÓRIO

O desenvolvimento da ultrassonografia utilizada no intraoperatório iniciou-se em meados da década de 60. A introdução da US no ato operatório intencionava prover ao cirurgião informações adicionais tanto no diagnóstico quanto no estadiamento tumoral que poderiam alterar o planejamento cirúrgico. No início, eram utilizados aparelhos chamados “modo-A” ou “Modo-B em imagens estáticas”, ou seja, a representação da onda de som refletida era gerada em uma dimensão dita unidimensional. Na década de 70, com o avanço da tecnologia e com o refinamento do instrumental, tornou-se disponível a reprodução da imagem bidimensional e em tempo real, o ultrassom chamado “Modo-B em tempo real”⁶³.

O primeiro uso da ultrassonografia intraoperatória é datado de 1953, descrito por Wild e Reid apud Makuuchi⁶³, que corretamente diagnosticaram um tumor cerebral durante uma cirurgia utilizando o ultrassom Modo-A. Esses equipamentos eram difíceis de serem transferidos para uma sala cirúrgica, e, além disso, existiam dificuldades na distinção de imagens e na interpretação das mesmas, o que dificultou tornarem-se uma tecnologia muito difundida .

A ultrassonografia intraoperatória (USIO) foi introduzida como prática clínica no início da década de 80. Cook e Lytton nos Estados Unidos e Makuuchi et al. no Japão foram os primeiros a descrever o uso intraoperatório do ultrassom do tipo “Modo-B em tempo real”. Cook e Lytton descreveram o uso durante nefrolitotomia. Makuuchi et al., em 1977, aplicaram o uso durante cirurgia hepática e do pâncreas⁶³. O primeiro transdutor desenhado especificamente para uso em cirurgias hepáticas foi desenhado por Makuuchi et al. em 1979 e por Akimoto et al. em 1981, caracterizando-se por ser menor e mais facilmente manipulado durante as cirurgias. A técnica foi sendo progressivamente utilizada na melhoria do diagnóstico e do manejo de lesões hepáticas em múltiplos centros, incluindo Europa e Estados Unidos.

Atualmente, o equipamento empregado na USIO é o aparato convencional de uma ultrassonografia com a possibilidade de uso de diferentes probes. É melhor acomodado em uma sala cirúrgica se as dimensões do equipamento forem limitadas, facilitando sua mobilidade e seu manejo. Ajustes como o “ganho”, “escala de cinza”, “freezing” ou “tirar fotos” podem ser realizados pelo técnico circulante de sala, não sendo necessário um técnico especializado em ultrassonografia. O probe utilizado deve ser pequeno o suficiente para ser utilizado em uma cavidade abdominal. A largura do probe varia de 3 a 5cm, chegando a um máximo de 10cm. Probes maiores proporcionam um amplo campo visual, porém requerem incisões maiores. A frequência do ultrassom varia de 3,5MHz a 7,5MHz, podendo chegar a 10MHz. O poder de resolução depende da frequência do ultrassom. Conforme a frequência aumenta, o ultrassom perde energia através do tecido e a profundidade máxima de exploração atingida diminui. Ou seja, probes de 3,5MHz têm uma capacidade de profundidade maior mas menor resolução. Probes de 7,5MHz a 10MHz têm menor profundidade mas maior resolução. Probes de 5MHz são considerados um bom equilíbrio entre o poder de resolução e a profundidade para cirurgia hepática. A posição e a direção do probe influenciam na interpretação do exame, o que dificultaria a interpretação de um radiologista fora do campo operatório, sendo necessário que o cirurgião que esteja realizando o estudo também interprete as imagens. Além disso, o estudo é frequentemente repetido durante a cirurgia, por exemplo

para avaliação de margens na ressecção de um tumor. Dessa forma, para o método ser bem empregado, o cirurgião deve estar familiarizado com a técnica. Lesões hepáticas situadas numa região mais superficial do fígado são mais difíceis de serem detectadas pelo exame do que as mais profundas. De fato, imediatamente abaixo do probe, por uma profundidade de alguns milímetros, existe uma zona artefactual, o chamado “bang effect”, que consiste em uma área abaixo da cápsula de Glisson. Para evitar esse artefato, pode-se colocar uma barreira de água entre o probe e a superfície hepática (um dedo de luva com solução salina por exemplo), na intenção de distanciar ambos⁶⁵.

Com o advento da cirurgia laparoscópica, probes especiais foram desenvolvidos. No Brasil, os primeiros estudos sobre o uso da ultrassonografia por via laparoscópica para estudo hepático foram relatados por Machado et al⁶⁴.

1.8 REFERENCIAL TEÓRICO

A ultrassonografia intraoperatória tem diferentes possíveis atuações na cirurgia hepática. É descrita sua utilização no estadiamento de neoplasias e como guia para ressecções hepáticas⁶³.

Goligher et al.⁶⁶, em 1941, foram os primeiros a postular a existência de metástases ocultas no fígado, ou seja, não evidentes ao cirurgião no momento da ressecção do tumor primário, mas já existentes. Desde então, tem sido sugerido que aproximadamente 20-30% dos pacientes que vão a aparente cirurgia curativa para ressecção do sítio primário podem ser portadores de doença metastática⁶⁷.

Os primeiros estudos realizados comparando os exames de imagem pré-operatórios com o ultrassom realizado no intraoperatório datam da década de 80. Em 1987, Rifkin et al.⁶⁸, agrupando a análise de 49 pacientes com patologias diferentes, encontraram novas informações em 45% dos casos, em 19% houve alteração do planejamento cirúrgico, em alguns aumentando o número de lesões esperadas e em outros diminuindo.

Em 1989, Parker et al.⁶⁹, avaliaram em estudo prospectivo pacientes com o diagnóstico de neoplasia maligna hepática, primária ou secundária. A sensibilidade da tomografia abdominal com contraste foi de 77%, da palpação de 91% e da USIO de 98%. Ao avaliar as relações anatômicas do tumor com as estruturas hepáticas referem a USIO como responsável por alterar o planejamento cirúrgico em 49% dos casos, pelos seguintes motivos: auxiliar na definição anatômica tanto para permitir ressecção quanto para abortar, descartar lesão suspeita em TC e identificar novas lesões. Em 5 casos a cirurgia foi abortada por doença

extra-hepática, identificadas por exploração cirúrgica. Concluem que tais resultados corroboraram os achados de Makuuchi et al.⁷⁰ no Japão, Bismuth et al.⁷¹ na França e Rifkin et al.⁶⁸ nos EUA, todos publicados em 1987, que a introdução da USIO afeta diretamente o planejamento cirúrgico das ressecções hepáticas.

Em 1993, Soyer et al.⁷² avaliaram prospectivamente 37 pacientes com metástases hepáticas. Todos foram submetidos a uma combinação de exames pré-operatórios incluindo US, TC E CTAP. A USIO foi a única a detectar novas lesões em 10,8% dos casos. A USIO alterou o planejamento cirúrgico em dois (5,4%) dos 37 pacientes, com um intervalo de confiança de 95% que variou de 0,94% a 19,5%. Diante destes resultados, os autores recomendam o uso da USIO por ser um método simples, com intenção não apenas de detectar novas lesões como também de avaliar a anatomia e que adiciona segurança a ressecção.

Em 1996, Hanna et al.⁵¹ avaliaram retrospectivamente a influência da dissecação ultrassônica e da ultrassonografia intraoperatória em 64 hepatectomias por doença benigna ou maligna, comparando a USIO com ultrassonografia e tomografia abdominal convencional. Alguns pacientes também realizaram tomografia com portografia e/ou ressonância magnética sem contraste. Descreve uma sensibilidade da USIO de 98% e dos exames pré-operatórios de 88%. A USIO também ajudou a aumentar a precisão e a definição anatômica das lesões, alterando o planejamento cirúrgico em 17,2% dos casos, e tais alterações ocorreram por detalhamento nas relações anatômicas entre o tumor e as estruturas vasculares e aumento no número de lesões. Os autores não distinguem o número de lesões detectadas exclusivamente pela USIO.

Bloed et al.⁷³, em artigo publicado em 2000, avaliaram prospectivamente 26 pacientes submetidos a hepatectomia por metástases de neoplasia de cólon, carcinoma hepatocelular e hemangioma. Foi comparado TC helicoidal trifásica com a USIO. Observaram que a USIO forneceu informações adicionais em 50% dos casos, sendo responsável por alteração no planejamento cirúrgico em 15% dos casos. Detectou nova lesão que não fora nem visível e nem palpável em apenas 1 caso. Concluem que a tomografia trifásica reduz o impacto da USIO na detecção de novas lesões, porém a USIO segue com um importante papel no intraoperatório, principalmente na definição da área de ressecção.

Em 2000, Gruenberger et al.⁷⁴ avaliaram o efeito da ecogenicidade da lesão hepática na sobrevida do paciente submetido a hepatectomia por metástases de neoplasia colorretal. Avaliaram a sobrevida após a ressecção de 143 pacientes, dividindo em dois grupos, hiperecoicas ou hipoecoicas. Observaram um benefício significativo na sobrevida do grupo de pacientes com lesões hiperecoicas. Além da ecogenicidade, o estadiamento tumoral e o

diâmetro da maior lesão também se correlacionaram com a sobrevida. Sugerem que fatores biológicos tumorais podem ser responsáveis por diferenças na ecogenicidade das lesões, refletindo em diferentes sobrevidas nos dois grupos.

Em 2001, Jarnagin et al.⁷⁵, em um estudo prospectivo conduzido no Memorial Sloan-Kettering, analisaram 111 pacientes que foram submetidos a hepatectomia por neoplasia primária ou secundária. Foi analisado o total de novos achados no intraoperatório e, atribuído à responsabilidade pela identificação a cada método individualmente, foi documentado se o achado era palpável, visível, visível em eco ou ambos. Na exploração cirúrgica, ocorreu um total de 77 novos achados em 61 pacientes, incluindo novas lesões, invasão vascular, extensão da doença e presença de cirrose. A USIO sozinha foi responsável por 35 dos novos achados em 21 pacientes. Destes 35 novos achados, 8 eram novas lesões. Os autores encontraram que, destes 35 novos achados, vistos pela ecografia sozinha, ocorreu mudança no planejamento cirúrgico em 8 pacientes dos 111 analisados. Concluem que mudanças no planejamento cirúrgico foram raramente atribuídas à USIO sozinha, apenas em 7% dos pacientes.

Em 2004, Sahani et al.⁷⁶ analisaram retrospectivamente 79 pacientes submetidos a ressecção hepática por neoplasia primária ou secundária, todos submetidos a RNM com contraste até 6 semanas antes da ressecção. Encontraram lesões adicionais em 10 pacientes, todas vistas pela USIO, não definido se também visíveis e/ou palpáveis. O manejo cirúrgico foi alterado em 3 pacientes, 4% do total. Observaram que o tamanho das novas lesões variou de 3 a 13mm. Concluem que, com a melhoria dos métodos de imagem, a RNM tem apresentado uma melhor sensibilidade para detectar lesões, sendo menos sensível para lesões menores de 1cm. Concluem que a USIO continua a ser um excelente método de imagem, principalmente na delimitação da vascularização hepática em relação ao tumor.

Em 2005, em estudo realizado no Brasil, em São Paulo, Cohen et al.⁷⁷, avaliando prospectivamente 35 pacientes com metástases de tumor colorretal, neuroendócrino, renal, entre outros, determinaram a importância da USIO em sua instituição. A USIO foi determinante para a mudança no planejamento cirúrgico em 25,7% dos casos. Independente de ter provocado mudança no planejamento cirúrgico, a US foi considerada útil em 65,7% dos casos. A USIO sozinha detectou em 8 pacientes novas lesões. Concluem que a USIO é útil na avaliação e na conduta intraoperatórias durante as ressecções de metástases hepáticas, especialmente com nódulos pequenos.

Agrawal et al.⁶⁷, em 2006, apresentaram uma série retrospectiva de 76 pacientes com carcinoma colorretal que realizaram ultrassonografia hepática durante a ressecção colônica. Foram encontrados 11 pacientes com lesões metastáticas inicialmente não detectadas em

tomografia abdominal helicoidal e em ultrassom pré-operatórios. Não distinguem se alguma destas lesões poderia também ser detectada pela palpação. Concluem que ainda há limitação na habilidade de detecção de algumas lesões em exames pré-operatórios e que a USIO melhora a detecção de doença hepática oculta em pacientes submetidos a colectomia por adenocarcinoma colorretal.

Tamandl et al.⁷⁸, em estudo publicado em 2008, realizado em Viena, avaliaram prospectivamente 194 pacientes submetidos a ressecção hepática por metástase de adenocarcinoma colorretal. Todos submetidos a MDTC e RNM durante a avaliação pré-operatória. Encontraram em 16 pacientes (8,2%) lesões adicionais durante a cirurgia. Destes, em 11 casos as lesões eram superficiais, menores de 1cm, visíveis e palpáveis. Em 2,6% dos casos foram encontradas novas lesões vistas exclusivamente pela USIO. Em 91,8% dos casos, não foi acrescentada informação adicional pela USIO. Analisando as características dos pacientes com lesões adicionais, observaram que a presença de múltiplas lesões se correlacionou com o achado de lesão adicional, 15 dos 16 pacientes com novas lesões tinham múltiplas lesões ($p < 0,001$). Em análise multivariada, os pacientes tratados com quimioterapia neoadjuvante não apresentaram risco maior de novas lesões intraoperatórias. Todos os pacientes com lesões adicionais também apresentaram um escore de Fong elevado. Os autores concluem que utilizando adequado estadiamento pré-operatório a chance de se detectar novas lesões durante a cirurgia é bastante baixa, mesmo em pacientes submetidos a quimioterapia neoadjuvante, que a taxa de detecção de novas lesões caiu dramaticamente abaixo dos 10%, e que quando se tratam de nódulos isolados essa taxa é ainda menor, de 1,1%.

Choti et al.⁷⁹, em 2008, publicaram um artigo prospectivo com 99 pacientes, comparando a ecogenicidade das metástases hepáticas de carcinoma colorretal. Nesse estudo, encontraram 52% de lesões hipoecogênicas, 35,7% isoecoicas e apenas 12,3% das lesões eram hiperecoicas. Foram comparadas também as características das lesões no mesmo paciente e entre pacientes, encontrando uma semelhança estatisticamente significativa entre as lesões em um mesmo sujeito. O grupo sugere que a aparência da maior lesão poderia prever a aparência de uma possível lesão oculta. Na metodologia desse estudo, as imagens do intraoperatório foram gravadas e analisadas por três revisores independentes, e todos classificaram as imagens em ecogenicidade (escore E) variando de 1 a 5 e padrão ultrassonográfico (escore P) variando de 1 a 4. Não foi observada relação entre ecogenicidade com realização de quimioterapia, presença de esteatose hepática, idade, sexo, tamanho do tumor e número e localização das lesões. Concluem que uma potencial fraqueza do estudo seria o esquema de gradação visual, que tem sido bastante criticado por ser um critério

subjetivo, examinador dependente, já que as lesões hepáticas podem ocorrer em um extenso e contínuo espectro.

Blyth et al.³⁸, em um artigo publicado em 2008, compararam a RNM pré-operatória de 84 pacientes com metástases hepáticas de câncer de cólon com os achados histopatológicos. Encontraram 5 novas lesões, sendo 4 delas menores de 5mm e uma de 7mm. Concluíram que a RNM obteve 100% de sensibilidade em lesões maiores de 1cm, falhando em detectar lesões subcentimétricas.

Sietses et al.⁸⁰ publicaram um estudo em 2010, com a análise retrospectiva de 100 pacientes submetidos a hepatectomia por metástases de neoplasia colorretal. Todos submetidos a MDTC pré-operatória. Nesse estudo, identificaram 23 novas lesões (20%) durante o ato operatório, todas avaliadas pela USIO, não especificando quantas eram também visíveis ou palpáveis. Informações adicionais com relação ao número de lesões, tamanho, localização e extensão tumoral foram providas pela USIO em 45 casos (38%), conseqüentemente houve mudança no planejamento cirúrgico em 30% casos. Concluem que a USIO permanece crucialmente importante, com uma alta taxa de detecção de novas lesões no intraoperatório e a de mudança no planejamento cirúrgico.

Vledder et al.⁸¹, em um estudo prospectivo realizado na John Hopkins University, publicado em 2010, avaliaram 213 pacientes submetidos a hepatectomia por metástases de câncer colorretal. Foi avaliada a sensibilidade da USIO em detectar novas lesões durante a cirurgia e se existem fatores associados que poderiam predizer o achado de novas lesões no intraoperatório. A USIO foi comparada com a MDTC ou RNM pré-operatórias com contraste. O tempo entre a realização do exame pré-operatório e a cirurgia foi de até 60 dias. Foram consideradas novas lesões diagnosticadas exclusivamente pela USIO apenas aquelas que não eram detectadas também pela palpação e/ou inspeção. Foram detectadas novas lesões em 16% dos pacientes, levando a uma mudança no planejamento cirúrgico em 9% dos casos. Em 22 pacientes, ou seja, 10% dos casos, as novas lesões foram detectadas exclusivamente pela USIO. Todas as novas lesões detectadas pela USIO eram iguais ou menores de 1,5cm. Em análise multivariada, os fatores associados a detecção de lesões adicionais no intraoperatório foram o número total de lesões detectadas em exames pré-operatórios e a ecogenicidade das lesões. Pacientes com 4 ou mais lesões pré-operatórias tinham uma chance de 26% de detectar novas lesões durante a cirurgia, pacientes com 2 ou 3 lesões tinham 11% de chance de novas lesões e aqueles com uma lesão solitária apenas 3% ($p < 0,001$). Pacientes com lesões isoecoicas tinham significativamente menos chance de lesões adicionais do que os com lesões hiperecoicas ou hipoecoicas.

Wagnetz et al.⁸², em 2011, conduziram um estudo em que foram avaliados retrospectivamente 292 casos de hepatectomia por neoplasia maligna, primária ou secundária. A sensibilidade da USIO foi comparada com a sensibilidade da RNM e da MDTC, ambas com contraste pré-operatório. A MDTC apresentou uma sensibilidade significativamente superior à USIO na análise por segmentos. Em um caso, uma nova lesão foi detectada apenas pela palpação. A USIO detectou em 2,3% dos pacientes novas lesões, levando a alteração do planejamento cirúrgico em 2,7% dos casos. Concluem que a TC ou a RNM tem uma sensibilidade equivalente ou maior em identificar segmentos hepáticos envolvidos por neoplasia, tanto em análise conjunta quanto em análise individual de metástases de neoplasia colorretal.

Em 2011, D'Hondt et al.⁸³ publicaram um estudo retrospectivo em que analisaram 418 pacientes submetidos a hepatectomia por neoplasia secundária hepática. Foi realizada MDTC e/ou RNM em todos os pacientes. A USIO foi a única responsável por mudança no planejamento cirúrgico em 16,7% dos casos, e em 11,2% dos pacientes detectou novas lesões durante o intraoperatório, não especificando se tais lesões eram também visíveis e/ou palpáveis.

Ainda em 2011, em um estudo japonês prospectivo publicado por Hata et al.⁸⁴, foram analisados 183 pacientes submetidos a 254 hepatectomias por metástases de neoplasia colorretal. Foram individualizados os papéis da tomografia helicoidal pré-operatória, da palpação/visualização e da USIO. Em 24,1% dos pacientes foram encontradas novas lesões. Em 8,2% dos casos as novas lesões foram detectadas exclusivamente pela USIO, a maioria menores de 1cm.

Em um estudo publicado em 2013, Ferrero et al.⁸⁵ avaliaram retrospectivamente 515 pacientes que haviam sido submetidos a ressecção hepática por metástases de carcinoma colorretal. Observaram um total de 25,6% de novas lesões identificadas no intraoperatório, não especificando quantos destes foram encontrados exclusivamente pela USIO. O diâmetro das novas lesões variou de 1 a 21mm, com uma média de 9mm. Observaram alteração no planejamento cirúrgico em 27,2% dos casos. Nesse estudo, identificaram em análise multivariada que metástases sincrônicas, bilobares, mais de 3 lesões e índice de massa corporal maior ou igual a 30 são fatores preditores de novas lesões detectadas no intraoperatório.

1.9 JUSTIFICATIVA

O USIO tem sido documentado em cirurgias de ressecção hepática como útil em duas grandes funções, no estudo anatômico e no estadiamento tumoral. Na última década, foram publicados estudos com resultados conflitantes no que diz respeito à utilização da USIO como método de estadiamento tumoral. Analisando mais detalhadamente esses estudos, percebe-se que muitos deles não detalham quais lesões foram encontradas pela USIO, pela palpação e visualização ou por ambas, o que pode ser um dos motivos pelos quais os resultados são diferentes.

Sabe-se que a maioria das lesões detectadas pela USIO são lesões menores do que 10mm e geralmente periféricas. Essas lesões são descritas como detectadas tanto pela palpação como também pela ecografia.

Apropriadamente, muito esforço tem sido feito na direção de se definir fatores clínicos e biológicos que predizem desfechos. Vem-se tentando identificar se existem fatores que poderiam influenciar a capacidade de identificação de novas lesões no intraoperatório pela ecografia. A identificação de tais fatores poderia determinar a necessidade da indicação do método para casos específicos.

Como a melhoria dos métodos de imagem pré-operatórios é uma constante, a realização repetida de estudos comparativos é justificada ao longo dos anos.

1.10 OBJETIVOS

1. Verificar a importância da USIO no tratamento cirúrgico dos pacientes submetidos a ressecção de metástases hepáticas por neoplasia colorretal no Hospital Santa Rita, do Complexo Hospitalar da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, onde é empregada de forma rotineira.
2. Avaliar isoladamente o impacto da USIO no estadiamento tumoral e na avaliação anatômica.
3. Identificar fatores associados que podem prever a detecção de novas lesões.

1.11 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva. INCA. 2014 [Internet]. Brasil: Ministério da Saúde. Acesso em 26/4/2014. Disponível em

<http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/colorretal>

2. Edge SB and American Joint Committee on Cancer. *AJCC cancer staging manual*. 7th ed. New York: Springer, 2010, p.xiv, 648 p.
3. Hugh TJ, Kinsella AR and Poston GJ. Management strategies for colorectal liver metastases - Part I. *Surg Oncol*. 1997; 6: 19-30.
4. Weiss L, Grundmann E, Torhorst J et al. Haematogenous metastatic patterns in colonic carcinoma: an analysis of 1541 necropsies. *J Pathol*. 1986; 150: 195-203.
5. Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF and Blumgart LH. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Annals of surgery*. 1999; 230: 309-18; discussion 18-21.
6. Manfredi S, Lepage C, Hatem C, Coatmeur O, Faivre J and Bouvier AM. Epidemiology and management of liver metastases from colorectal cancer. *Annals of surgery*. 2006; 244: 254-9.
7. Wagner JS, Adson MA, Van Heerden JA, Adson MH and Ilstrup DM. The natural history of hepatic metastases from colorectal cancer. A comparison with resective treatment. *Annals of surgery*. 1984; 199: 502-8.
8. Brown RE, Bower MR and Martin RC. Hepatic resection for colorectal liver metastases. *The Surgical clinics of North America*. 2010; 90: 839-52.
9. Tsukamoto S, Kinugasa Y, Yamaguchi T and Shiomi A. Survival after resection of liver and lung colorectal metastases in the era of modern multidisciplinary therapy. *Int J Colorectal Dis*. 2013.
10. De Haas RJ, Wicherts DA, Andreani P et al. Impact of expanding criteria for resectability of colorectal metastases on short- and long-term outcomes after hepatic resection. *Annals of surgery*. 2011; 253: 1069-79.
11. Woodington GF and Waugh JM. Results of resection of metastatic tumors of the liver. *American journal of surgery*. 1963; 105: 24-9.
12. Ribeiro HS, Stevanato-Filho PR, Costa Jr WL, Diniz AL, Herman P and Coimbra FJ. Prognostic factors for survival in patients with colorectal liver metastases: experience of a single brazilian cancer center. *Arq Gastroenterol*. 2012; 49: 266-72.
13. Simmonds PC, Primrose JN, Colquitt JL, Garden OJ, Poston GJ and Rees M. Surgical resection of hepatic metastases from colorectal cancer: a systematic review of published studies. *Br J Cancer*. 2006; 94: 982-99.
14. Adams RB, Aloia TA, Loyer E, Pawlik TM, Taouli B and Vauthey JN. Selection for hepatic resection of colorectal liver metastases: expert consensus statement. *HPB: the official*

journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association. 2013; 15: 91-103.

15. Frankel TL and D'Angelica MI. Hepatic resection for colorectal metastases. *J Surg Oncol*. 2014; 109: 2-7.
16. Lupinacci RM, Coelho FF, Perini MV et al. [Current management of liver metastases from colorectal cancer: recommendations of the Sao Paulo Liver Club]. *Revista do Colegio Brasileiro de Cirurgioes*. 2013; 40: 251-60.
17. Reich H, McGlynn F, DeCaprio J and Budin R. Laparoscopic excision of benign liver lesions. *Obstet Gynecol*. 1991; 78: 956-8.
18. Expert consensus on laparoscopic hepatectomy (2013 version). *Journal of Huazhong University of Science and Technology Medical sciences = Hua zhong ke ji da xue xue bao Yi xue Ying De wen ban = Huazhong keji daxue xuebao Yixue Yingdewen ban*. 2013; 33: 791-7.
19. Tranchart H and Dagher I. Laparoscopic liver resection: A review. *Journal of visceral surgery*. 2013.
20. Piccolboni D, Ciccone F, Settembre A and Corcione F. Liver resection with intraoperative and laparoscopic ultrasound: report of 32 cases : Ultrasonic shears device for liver parenchymal transection. *Surgical endoscopy*. 2008; 22: 1421-6.
21. Kalil AN and Mastalir ET. Laparoscopic hepatectomy for benign liver tumors. *Hepato-gastroenterology*. 2002; 49: 803-5.
22. Boggi U, Caniglia F and Amorese G. Laparoscopic robot-assisted major hepatectomy. *Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences*. 2014; 21: 3-10.
23. Lam VW, Pang T, Laurence JM et al. A systematic review of repeat hepatectomy for recurrent colorectal liver metastases. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2013; 17: 1312-21.
24. De Jong MC, Mayo SC, Pulitano C et al. Repeat curative intent liver surgery is safe and effective for recurrent colorectal liver metastasis: results from an international multi-institutional analysis. *Journal of gastrointestinal surgery: official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2009; 13: 2141-51.
25. Sofocleous CT, Sideras P and Petre EN. "How we do it" – a practical approach to hepatic metastases ablation techniques. *Techniques in vascular and interventional radiology*. 2013; 16: 219-29.
26. Mayo SC and Pawlik TM. Current management of colorectal hepatic metastasis. *Expert review of gastroenterology & hepatology*. 2009; 3: 131-44.
27. Fong Y, Cohen AM, Fortner JG et al. Liver resection for colorectal metastases. *J Clin Oncol*. 1997; 15: 938-46.

28. Schwarz RE, Berlin JD, Lenz HJ, Nordlinger B, Rubbia-Brandt L and Choti MA. Systemic cytotoxic and biological therapies of colorectal liver metastases: expert consensus statement. *HPB: the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2013; 15: 106-15.
29. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B 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: 1007-16.
30. Kemeny MM, Adak S, Gray B et al. Combined-modality treatment for resectable metastatic colorectal carcinoma to the liver: surgical resection of hepatic metastases in combination with continuous infusion of chemotherapy-an intergroup study. *J Clin Oncol*. 2002; 20: 1499-505.
31. Robinson S, Manas DM, Pedley I, Mann D and White SA. Systemic chemotherapy and its implications for resection of colorectal liver metastasis. *Surg Oncol*. 2011; 20: 57-72.
32. Choti MA. Chemotherapy-associated hepatotoxicity: do we need to be concerned? *Annals of surgical oncology*. 2009; 16: 2391-4.
33. Pawlik TM, Olin K, Gleisner AL, Torbenson M, Schulick R and Choti MA. Preoperative chemotherapy for colorectal liver metastases: impact on hepatic histology and postoperative outcome. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2007; 11: 860-8.
34. Peppercorn PD, Reznick RH, Wilson P, Slevin ML and Gupta RK. Demonstration of hepatic steatosis by computerized tomography in patients receiving 5-fluorouracil-based therapy for advanced colorectal cancer. *Br J Cancer*. 1998; 77: 2008-11.
35. Frankel TL, Gian RK and Jarnagin WR. Preoperative imaging for hepatic resection of colorectal cancer metastasis. *Journal of gastrointestinal oncology*. 2012; 3: 11-8.
36. Martinez L, Puig I and Valls C. Colorectal liver metastases: Radiological diagnosis and staging. *Eur J Surg Oncol*. 2007; 33 Suppl 2: S5-16.
37. Wiering B, Ruers TJ, Krabbe PF, Dekker HM and Oyen WJ. Comparison of multiphase CT, FDG-PET and intra-operative ultrasound in patients with colorectal liver metastases selected for surgery. *Annals of surgical oncology*. 2007; 14: 818-26.
38. Blyth S, Blakeborough A, Peterson M, Cameron IC and Majeed AW. Sensitivity of magnetic resonance imaging in the detection of colorectal liver metastases. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*. 2008; 90: 25-8.
39. Alzaraa A, Gravante G, Chung WY et al. Contrast-enhanced ultrasound in the

preoperative, intraoperative and postoperative assessment of liver lesions. *Hepatology research: the official journal of the Japan Society of Hepatology*. 2013; 43: 809-19.

40. Ong KO and Leen E. Radiological staging of colorectal liver metastases. *Surg Oncol*. 2007; 16: 7-14.

41. Robb RA. X-ray computed tomography: from basic principles to applications. *Annu Rev Biophys Bioeng*. 1982; 11: 177-201.

42. Ohlerth S and Scharf G. Computed tomography in small animals-basic principles and state of the art applications. *Vet J*. 2007; 173: 254-71.

43. Heiken JP, Weyman PJ, Lee JK et al. Detection of focal hepatic masses: prospective evaluation with CT, delayed CT, CT during arterial portography, and MR imaging. *Radiology*. 1989; 171: 47-51.

44. Soyer P, Levesque M, Elias D, Zeitoun G and Roche A. Preoperative assessment of resectability of hepatic metastases from colonic carcinoma: CT portography vs sonography and dynamic CT. *AJR American journal of roentgenology*. 1992; 159: 741-4.

45. Cervone A, Sardi A and Conaway GL. Intraoperative ultrasound (IOUS) is essential in the management of metastatic colorectal liver lesions. *The American surgeon*. 2000; 66: 611-5.

46. Ward BA, Miller DL, Frank JA et al. Prospective evaluation of hepatic imaging studies in the detection of colorectal metastases: correlation with surgical findings. *Surgery*. 1989; 105: 180-7.

47. Flohr TG, Schaller S, Stierstorfer K, Bruder H, Ohnesorge BM and Schoepf UJ. Multi-detector row CT systems and image-reconstruction techniques. *Radiology*. 2005; 235: 756-73.

48. Zacherl J, Scheuba C, Imhof M et al. Current value of intraoperative sonography during surgery for hepatic neoplasms. *World journal of surgery*. 2002; 26: 550-4.

49. Hekimoglu K, Ustundag Y, Dusak A et al. Small colorectal liver metastases: detection with SPIO-enhanced MRI in comparison with gadobenate dimeglumine-enhanced MRI and CT imaging. *European journal of radiology*. 2011; 77: 468-72.

50. Guimaraes CM, Correia MM, Baldisserotto M, de Queiroz Aires EP and Coelho JF. Intraoperative ultrasonography of the liver in patients with abdominal tumors: a new approach. *Journal of ultrasound in medicine: official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*. 2004; 23: 1549-55.

51. Hanna SS, Nam R and Leonhardt C. Liver resection by ultrasonic dissection and intraoperative ultrasonography. *HPB surgery: a world journal of hepatic, pancreatic and biliary surgery*. 1996; 9: 121-8.

52. Sahani DV, Bajwa MA, Andrabi Y, Bajpai S and Cusack JC. Current Status of Imaging and Emerging Techniques to Evaluate Liver Metastases From Colorectal Carcinoma. *Annals of surgery*. 2014.
53. Vidiri A, Carpanese L, Annibale MD et al. Evaluation of hepatic metastases from colorectal carcinoma with MR-superparamagnetic iron oxide. *J Exp Clin Cancer Res*. 2004; 23: 53-60.
54. Hagspiel KD, Neidl KF, Eichenberger AC, Weder W and Marincek B. Detection of liver metastases: comparison of superparamagnetic iron oxide-enhanced and unenhanced MR imaging at 1.5 T with dynamic CT, intraoperative US, and percutaneous US. *Radiology*. 1995; 196: 471-8.
55. Ward J, Guthrie JA, Wilson D et al. Colorectal hepatic metastases: detection with SPIO-enhanced breath-hold MR imaging-comparison of optimized sequences. *Radiology*. 2003; 228: 709-18.
56. Eiber M, Fingerle AA, Brugel M, Gaa J, Rummeny EJ and Holzapfel K. Detection and classification of focal liver lesions in patients with colorectal cancer: retrospective comparison of diffusion-weighted MR imaging and multi-slice CT. *European journal of radiology*. 2012; 81: 683-91.
57. Kulemann V, Schima W, Tamandl D et al. Preoperative detection of colorectal liver metastases in fatty liver: MDCT or MRI? *European journal of radiology*. 2011; 79: e1-6.
58. Cipe G, Ergul N, Hasbahceci M et al. Routine use of positron-emission tomography/computed tomography for staging of primary colorectal cancer: does it affect clinical management? *World journal of surgical oncology*. 2013; 11: 49.
59. Niekel MC, Bipat S and Stoker J. Diagnostic imaging of colorectal liver metastases with CT, MR imaging, FDG PET, and/or FDG PET/CT: a meta-analysis of prospective studies including patients who have not previously undergone treatment. *Radiology*. 2010; 257: 674-84.
60. Cohen MP, Herman P, Chojniak R, Poli MR, Barbosa PN and Bitencourt AG. Focused abdominal ultrasound in preoperative liver surgery staging: a prospective study. *World journal of surgical oncology*. 2013; 11: 138.
61. Yang S, Hongjinda S, Hanna SS et al. Utility of preoperative imaging in evaluating colorectal liver metastases declines over time. *HPB: the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2010; 12: 605-9.
62. Hiroshige S, Shimada M, Harada N et al. Accurate preoperative estimation of liver-graft volumetry using three-dimensional computed tomography. *Transplantation*. 2003; 75:

1561-4.

63. Makuuchi M, Torzilli G and Machi J. History of intraoperative ultrasound. *Ultrasound in medicine & biology*. 1998; 24: 1229-42.
64. Machado MM, Rosa AC, Barros N et al. History of Intraoperative ultrasonography. *Radiologia Brasileira*. 2002; 35: 351-5.
65. Blumgart LH. *Surgery of The Liver And Biliary Tract*. Churchill Livingstone, 1994.
66. Goligher JC. Operability of Carcinoma of the Rectum. *Br Med J*. 1941; 2: 393-7.
67. Agrawal N, Fowler AL and Thomas MG. The routine use of intra-operative ultrasound in patients with colorectal cancer improves the detection of hepatic metastases. *Colorectal disease: the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*. 2006; 8: 192-4.
68. Rifkin MD, Rosato FE, Branch HM et al. Intraoperative ultrasound of the liver. An important adjunctive tool for decision making in the operating room. *Annals of surgery*. 1987; 205: 466-72.
69. Parker GA, Lawrence W, Jr., Horsley JS, 3rd, et al. Intraoperative ultrasound of the liver affects operative decision making. *Annals of surgery*. 1989; 209: 569-76; discussion 76-7.
70. Makuuchi M, Hasegawa H, Yamazaki S, Takayasu K and Moriyama N. The use of operative ultrasound as an aid to liver resection in patients with hepatocellular carcinoma. *World journal of surgery*. 1987; 11: 615-21.
71. Bismuth H, Castaing D and Garden OJ. The use of operative ultrasound in surgery of primary liver tumors. *World journal of surgery*. 1987; 11: 610-4.
72. Soyer P, Elias D, Zeitoun G, Roche A and Levesque M. Surgical treatment of hepatic metastases: impact of intraoperative sonography. *AJR American journal of roentgenology*. 1993; 160: 511-4.
73. Bloed W, van Leeuwen MS and Borel Rinkes IH. Role of intraoperative ultrasound of the liver with improved preoperative hepatic imaging. *The European journal of surgery = Acta chirurgica*. 2000; 166: 691-5.
74. Gruenberger T, Jourdan JL, Zhao J, King J and Morris DL. Echogenicity of liver metastases is an independent prognostic factor after potentially curative treatment. *Archives of surgery (Chicago, Ill: 1960)*. 2000; 135: 1285-90.
75. Jarnagin WR, Bach AM, Winston CB et al. What is the yield of intraoperative ultrasonography during partial hepatectomy for malignant disease? *Journal of the American College of Surgeons*. 2001; 192: 577-83.

76. Sahani DV, Kalva SP, Tanabe KK et al. Intraoperative US in patients undergoing surgery for liver neoplasms: comparison with MR imaging. *Radiology*. 2004; 232: 810-4.
77. Cohen MP, Machado MA and Herman P. [The impact of intra operative ultrasound in metastases liver surgery]. *Arq Gastroenterol*. 2005; 42: 206-12.
78. Tamandl D, Herberger B, Gruenberger B et al. Adequate preoperative staging rarely leads to a change of intraoperative strategy in patients undergoing surgery for colorectal cancer liver metastases. *Surgery*. 2008; 143: 648-57.
79. Choti MA, Kaloma F, de Oliveira ML et al. Patient variability in intraoperative ultrasonographic characteristics of colorectal liver metastases. *Archives of surgery (Chicago, Ill.: 1960)*. 2008; 143: 29-34; discussion 5.
80. Sietses C, Meijerink MR, Meijer S and van den Tol MP. The impact of intraoperative ultrasonography on the surgical treatment of patients with colorectal liver metastases. *Surgical endoscopy*. 2010; 24: 1917-22.
81. Van Vledder MG, Pawlik TM, Munireddy S, Hamper U, de Jong MC and Choti MA. Factors determining the sensitivity of intraoperative ultrasonography in detecting colorectal liver metastases in the modern era. *Annals of surgical oncology*. 2010; 17: 2756-63.
82. Wagnetz U, Atri M, Massey C, Wei AC and Metser U. Intraoperative ultrasound of the liver in primary and secondary hepatic malignancies: comparison with preoperative 1.5-T MRI and 64-MDCT. *AJR American journal of roentgenology*. 2011; 196: 562-8.
83. D'Hondt M, Vandenbroucke-Menu F, Preville-Ratelle S et al. Is intra-operative ultrasound still useful for the detection of a hepatic tumour in the era of modern pre-operative imaging? *HPB: the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2011; 13: 665-9.
84. Hata S, Imamura H, Aoki T et al. Value of visual inspection, bimanual palpation, and intraoperative ultrasonography during hepatic resection for liver metastases of colorectal carcinoma. *World journal of surgery*. 2011; 35: 2779-87.
85. Ferrero A, Langella S, Giuliante F et al. Intraoperative liver ultrasound still affects surgical strategy for patients with colorectal metastases in the modern era. *World journal of surgery*. 2013; 37: 2655-63.

2 DESENVOLVIMENTO

2.1 ARTIGOS EM PORTUGUÊS

Artigo I - Impacto da ultrassonografia intraoperatória na ressecção de metástases hepáticas de adenocarcinoma colorretal

ARTIGO I

Impacto da ultrassonografia intraoperatória na ressecção de metástases hepáticas de adenocarcinoma colorretal

Autores:

Antonio Nocchi Kalil

Angélica Maria Lucchese

Alex Schwengber

Eiji Suwa

Gabriel Garcia Rolim de Moura

Trabalho realizado 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) e no Programa de Pós-graduação em Hepatologia (UFCSPA).

RESUMO

Introdução: o câncer de cólon é uma das neoplasias mais frequentemente encontradas no Brasil e no mundo¹. O fígado é frequentemente o primeiro local de doença metastática e pode ser o único sitio em até 30-40% dos pacientes com doença avançada. A ultrassonografia intraoperatória (USIO) tem sido documentada em cirurgias de ressecção hepática como útil em duas grandes funções, no estudo anatômico e no estadiamento tumoral². **Objetivos:** os objetivos deste estudo foram verificar a importância da USIO no tratamento cirúrgico dos pacientes submetidos a ressecção de metástases hepáticas por neoplasia colorretal e avaliar isoladamente o impacto da USIO no estadiamento tumoral e na avaliação anatômica destes pacientes. **Métodos:** foram incluídos pacientes submetidos a hepatectomia via laparotômica por metástase de adenocarcinoma colorretal. Todos os pacientes foram submetidos a pelo menos um dos seguintes exames de imagem, tomografia de abdômen com contraste endovenoso, ressonância nuclear magnética com contraste endovenoso ou tomografia por emissão de pósitrons. **Resultados:** foram avaliadas 56 hepatectomias, em 49 pacientes. Metade dos pacientes era do gênero masculino (50%), com uma média de idade de 57 anos. Foram encontradas novas lesões no intra-operatório confirmadas em anatomopatológico em comparação com os exames de imagem pré-operatórios em 12 pacientes (21,4% dos casos). Dos 12 casos com novas lesões, em 11 pacientes as lesões foram detectadas tanto pela palpação quanto pela ultrassonografia. Ocorreu um caso em que a palpação identificou nova lesão, porém a ecografia não a visualizava, tratava-se de nódulo pequeno e superficial. A ecografia ajudou a definir o planejamento cirúrgico fornecendo informações adicionais em 35,7% dos casos. **Conclusões:** este estudo demonstra que a USIO é ainda muito utilizada para confirmar a impressão pré-operatória em um grande número de pacientes, sendo a única maneira de se avaliar no intraoperatório as relações entre o tumor e as estruturas vasculares hepáticas e ductos biliares. Demonstra também que a USIO sozinha não foi responsável pela identificação de novas lesões no intraoperatório, todas as novas lesões foram detectadas também pela palpação, muito provavelmente por se tratarem de lesões superficiais, mais dificilmente detectadas pelos exames pré-operatórios. Nos pacientes com lesões adicionais detectadas pela palpação, a USIO foi utilizada para avaliar as relações das novas lesões com o parênquima hepático. Tais mudanças se devem muito provavelmente a melhor qualidade dos exames de imagem realizados no pré-operatório. Por estas razões a USIO permanece como uma importante ferramenta no arsenal terapêutico das metástases hepáticas, e deve continuar a ser utilizada rotineiramente.

Palavras-chave: Câncer colorretal. Hepatectomia. Ultrassonografia intraoperatória.

Introdução

O câncer de cólon é uma das neoplasias mais frequentemente encontradas no Brasil e no mundo. Para o Brasil no ano de 2014 estima-se que ocorrerão 32.600 novos casos de câncer colorretal¹. O fígado é frequentemente o primeiro local de doença metastática e pode ser o único sítio em até 30-40% dos pacientes com doença avançada. A ressecção hepática completa, quando factível, é a única alternativa terapêutica associada com uma maior sobrevida. Em torno de 20% a 30% dos pacientes com metástases hepáticas são considerados portadores de lesões potencialmente ressecáveis⁷.

Em muitas instituições a tomografia computadorizada (CT) é a modalidade de imagem de escolha no segmento da neoplasia colorretal, devido à fácil aquisição das imagens e à tolerabilidade do paciente. Se lesões são identificadas com algum grau de dificuldade para caracterizar ou quando esteatose hepática é significativamente presente, opta-se pela complementação com ressonância nuclear magnética (RNM)⁸⁻¹⁰. A sensibilidade na detecção de lesões hepáticas é inversamente proporcional ao tempo de intervalo entre o exame e a cirurgia¹¹.

A ultrassonografia intraoperatória (USIO) tem sido documentada em cirurgias de ressecção hepática como útil em duas grandes funções, no estudo anatômico e no estadiamento tumoral². Na última década, foram publicados trabalhos com resultados conflitantes no que diz respeito à utilização da USIO como método de estadiamento tumoral. Como a melhoria dos métodos de imagem pré-operatórios é uma constante, a realização repetida de estudos comparativos é justificada ao longo dos anos.

Os objetivos deste estudo foram verificar a importância da USIO no tratamento cirúrgico dos pacientes submetidos a ressecção de metástases hepáticas por neoplasia colorretal e avaliar isoladamente o impacto da USIO no estadiamento tumoral e na avaliação anatômica destes pacientes, operados no Hospital Santa Rita, do Complexo Hospitalar da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, onde é empregada de forma rotineira.

Materiais e métodos

Foi realizado um estudo observacional, de delineamento transversal. Foram incluídos pacientes submetidos a hepatectomia via laparotômica por metástase de adenocarcinoma colorretal, operados pelo Serviço de Cirurgia Oncológica Hepato-Biliar do Hospital Santa Rita, do Complexo Hospitalar da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre entre outubro de 2011 e agosto de 2013.

Todos os pacientes foram submetidos a pelo menos um dos seguintes exames de

imagem: tomografia de abdômen com contraste endovenoso, ressonância nuclear magnética com contraste endovenoso ou tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT). Os resultados dos exames de imagem pré-operatórios eram regularmente discutidos em reunião semanal multidisciplinar, quando era traçado o planejamento cirúrgico.

Todas as imagens foram revisadas por dois radiologistas, especializados em abdômen, sem o conhecimento dos achados intraoperatórios. O tamanho, o número e a localização segmentar envolvida foram anotados em ficha específica.

Os exames de imagem não foram padronizados, uma vez que parte deles foi trazida de outros serviços.

Todas as ultrassonografias intraoperatórias foram realizadas pelo mesmo cirurgião, utilizando um equipamento de ultrassonografia com transdutor curvilíneo 1.4 – 5 MHz (Siemens CH5-2) após mobilização hepática.

Os achados intraoperatórios foram documentados durante ou imediatamente após a operação, incluindo tamanho, número e localização de todas as lesões, os segmentos hepáticos envolvidos e quando a lesão era palpável, visível, visível na USIO ou ambas. A opinião do cirurgião a respeito da utilidade da ecografia era anotada, definindo se a ecografia forneceu ou não informação adicional. A ecografia intraoperatória foi considerada fornecedora de informação adicional quando ajudou a localizar a lesão com precisão, quando ajudou a definir anatomia, quando ajudou na realização da radiofrequência, quando ajudou a descartar lesão suspeita em exames pré-operatórios e quando identificou nova lesão.

Qualquer nova lesão que tenha sido identificada pela ecografia e que não tenha sido previamente palpada foi considerada como identificada pela USIO isoladamente. Como, também, qualquer nova lesão que tenha sido identificada pela palpação e não encontrada pela USIO foi registrada como detectada pela palpação isolada. As novas lesões que foram inicialmente palpadas e observadas pela USIO foram consideradas como identificadas por ambas.

Os dados dos exames de imagem pré-operatórios foram comparados com os resultados intraoperatórios, e as discrepâncias foram documentadas.

Quando a ressecção completa com margens negativas era considerada impossível, a destruição local do tumor com ablação por radiofrequência era considerada. Essa técnica utiliza a ecografia como guia para posicionamento adequado do equipamento, e nestes casos a USIO foi considerada fundamental no intraoperatório.

Para o cálculo de sensibilidade foi utilizada a avaliação histológica como padrão-ouro. Para estimar a taxa de falsos negativos do exame tomográfico pré-operatório com margem de

erro máxima de 8% em nível de confiança de 95%, calculou-se que seriam necessários pelo menos 55 pacientes. A análise estatística foi realizada utilizando o programa estatístico STATA 11.2 (Copyright 1985-2009 Stata Corp LP, texas 77845 USA).

Dados quantitativos foram descritos por média ou mediana, segundo distribuição dos valores. Comparações entre grupos foram realizadas por teste t de Student ou seu equivalente não paramétrico, na quebra de pressupostos gaussianos. Comparações de dados categóricos foram realizadas por teste de qui-quadrado ou exato de Fisher. Foi considerado como estatisticamente significativo o valor de $p < 0,05$.

O trabalho foi submetido e aprovado pelos Comitês de Ética e Pesquisa da Irmandade Santa casa de Misericórdia de Porto Alegre e da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, conforme protocolo de número 3619/11 de 12/8/2011 e parecer de número 1344/11 de 15/09/2011, respectivamente.

Resultados

Durante o período estudado, foram avaliadas 56 hepatectomias, em 49 pacientes. Do total, 15 pacientes haviam sido submetidos a hepatectomia prévia, 7 destas realizadas antes do início deste estudo. Metade dos pacientes era do gênero masculino (50%), com uma média de idade de 57 anos. A tabela 1 ilustra as características dos pacientes.

Tabela 1 – Características dos pacientes.

Variável	Número de pacientes (%)
Idade (anos)	57 ± 12 (30 a 85)
Gênero (masculino)	28 (50%)
Sítio do tumor primário	
Cólon	50 (89,3%)
Reto	6 (10,7%)
Estágio do tumor primário	
T1 – T2	7 (12,5%)
T3 – T4	38 (67,9%)
Quimioterapia pré-operatória	
Sim	49 (87,5%)
Não	5 (8,9%)
Esteatose	
Não/Leve	25 (44,6%)
Moderada/Severa	13 (23,2%)

Dois pacientes foram submetidos a hepatectomia em dois tempos, e no primeiro tempo cirúrgico foi ligada a veia porta em ambos. Dois pacientes foram submetidos a radiofrequência associada a ressecção.

Das 56 hepatectomias, 87,5% dos casos realizaram tomografia pré-operatória, 10,7% dos pacientes realizaram ressonância magnética e 3,5% realizaram PET-CT. O tempo médio entre o exame de imagem pré-operatório e a cirurgia foi de 53 dias.

A ecografia ajudou a definir o planejamento cirúrgico fornecendo informações adicionais em 35,7% dos casos (tabela 2). Das informações adicionais, em 16% das vezes ajudou a localizar a lesão com precisão, nestes casos eram lesões profundas, com dificuldade na definição das bordas da lesão apenas com a palpação, sendo que em um caso guiou a ressecção com o posicionamento de agulha e em outro caso o nódulo não era palpável, sendo a ecografia fundamental para encontrá-lo. Em outros 16% dos casos a ecografia forneceu informações adicionais ajudando a definir anatomia, ou seja, a proximidade de grandes vasos, a presença de invasão portal ou a irressecabilidade. Em dois pacientes a ecografia auxiliou na realização da radiofrequência e em outros dois a caracterizar lesões que antes eram suspeitas em exames pré-operatórios mas que com a ecografia se confirmou tratar-se de lesões císticas. A ecografia não foi considerada como única responsável pelo achado de nova lesão em nenhum caso.

Tabela 2 – Impacto da USIO.

Variável	Número de pacientes (%)
Sem informação adicional	30 (53,6%)
Com informação adicional	20 (35,7%)
Localizar com precisão	8 (16%)
Definir anatomia	8 (16%)
Radiofrequência	2 (4%)
Identificar novas lesões	0
Descartar lesão	2 (4%)

Foram encontradas novas lesões no intraoperatório confirmadas em anatomopatológico em comparação com os exames de imagem pré-operatórios em 12 pacientes (21,4% dos casos). Dos 12 casos com novas lesões, em 11 pacientes as lesões foram detectadas tanto pela palpação quanto pela ultrassonografia. Ocorreu um caso em que a palpação identificou nova lesão, porém a ecografia não a visualizava, tratava-se de nódulo pequeno e superficial.

Dos pacientes com lesões consideradas como novas durante a cirurgia e ressecadas como tal, 92,8% dos casos foram confirmados como neoplásicos em anatomopatológico, e em 7,1% dos casos o resultado foi falso positivo (4 pacientes).

Do total de pacientes com novos nódulos em anatomopatológico, a ecografia identificou 78,5% dos casos, ou seja, em dois pacientes a nova lesão foi identificada somente em anatomopatológico. A tabela 3 ilustra os detalhes de cada exame isoladamente, como também da palpação.

O tamanho médio das novas lesões foi de 1,1cm, variando de 0,4cm a menor até 2,0cm a maior.

Tabela 3 – Análise da sensibilidade e especificidade dos métodos diagnósticos.

Variável	Falso negativo (N)	Falso positivo (N)	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)
Exames pré-operatórios	12	3	81%	76%
Tomografia	10	3	82%	92%
Ressonância magnética	2	0	75%	100%
PET-CT	0	0	100%	100%
USIO	3	4	94%	92%
Palpação	3	4	94%	92%

Discussão

O papel da ultrassonografia intraoperatória em cirurgia hepática tem sido largamente estudado, o valor da USIO no estadiamento tumoral em pacientes que vão a ressecção hepática por metástase de neoplasia colorretal é motivo de debate, havendo maior consenso quanto à utilidade da USIO na definição anatômica. Ao se analisar detalhadamente os artigos publicados na última década percebe-se que existe uma grande variação no achado de novas lesões e na influência da USIO em alterar o planejamento cirúrgico.

Tabela 4 – Comparação entre os resultados dos estudos publicados nos últimos dez anos.

1º Autor	Ano	Nº de pcts	Diagnóstico	Exames pré-op.	Novas lesões (%pct)	Novas pela USIO (%pct)	Alteração de plano (%pct)	Informação adicional (%pct)
Bloed ¹²	2000	26	MCCR, HCC, Hemangioma	MDTC	NI	3,8%	15%	50%
Jarnagin ¹³	2001	111	Neoplasia maligna 1º ou 2º	MDTC, CTAP, RNM, PET-CT	NI	NI	7%	18%
Sahani ¹⁴	2004	79	Neoplasia maligna 1º ou 2º	RNM	12%	NI	4%	NI
Cohen ¹⁵	2005	25	Neoplasia maligna 2º	TC, US, RNM	NI	22%	25,7%	65,7%
Tamandl ¹⁶	2008	194	MCCR	MDTC, RNM	8,2%	2,6%	NI	8,2%
Blyth ¹⁷	2008	84	MCCR	RNM	5,9%	NI	NI	NI
Sietses ¹⁸	2010	100	MCCR	MDTC	20%	NI	30%	38%
Vledder ¹⁹	2010	213	MCCR	MDTC, RNM	16%	10%	9%	NI
Wagnetz ²⁰	2011	292	Neoplasia maligna 1º ou 2º	MDTC, RNM	2,7%	2,3%	2,7%	NI
D'Hondt ²¹	2011	418	Neoplasia maligna 1º ou 2º	MDTC, RNM	11,2	NI	16,7	NI
Hata ²²	2011	183	MCCR	MDTC	24,1%	8,2%	22%	NI
Ferrero ²³	2013	515	MCCR	MDTC, PET, RNM, US	25,6%	NI	27,2%	NI

Legendas: MCCR: metástases de carcinoma colorretal, HCC: carcinoma hepatocelular, MDTC: tomografia computadorizada multislice, CTAP: tomografia com arteriografia, RNM: ressonância nuclear magnética, PET-CT: tomografia por emissão de pósitrons, TC: tomografia computadorizada, US: ultrassom, NI: não informado.

A definição de novas lesões encontradas pela USIO durante o ato operatório não fica sempre clara, o que ocorre é que muitas vezes o número de novas lesões encontradas no intraoperatório fica 100% atribuído à USIO, não sendo distinguidos quantos foram exclusivamente encontrados pela USIO e quantos foram também visíveis e palpáveis, o que poderia justificar a discrepância entre os resultados apresentados por diferentes estudos.

Isso é mais comumente encontrado em estudos retrospectivos, quando fica mais difícil acessar este tipo de especificação. No início dos anos 2000, Jarnagin et al.¹³ corroboraram esse aspecto em avaliação detalhada sobre a responsabilidade da USIO, USIO associada a palpação e palpação exclusiva, atribuindo à USIO exclusiva pouca responsabilidade em mudança de conduta. Mais recentemente, estudos como o de Tamandl et al.¹⁶ demonstraram ainda que em 8,2% dos 194 pacientes estudados foram encontradas novas lesões, porém atribuem à USIO 2,6% dos achados, os outros 5,7% eram lesões superficiais e palpáveis. Ainda relataram a contribuição da inspeção e da palpação do diagnóstico de novas lesões Bloed¹², Hata²², e Vledder¹⁹, com o achado de novas lesões sendo atribuído exclusivamente à USIO, variando de 3,8% a 11,4% dos pacientes. O papel da USIO nestes casos seria o de detectar novas lesões profundas no parênquima hepático. Diferentemente, Sietses et al.¹⁸, em 2010, encontraram novas lesões em 20% dos casos durante o ato operatório, todas avaliadas pela USIO, não especificando quantas eram também visíveis e/ou palpáveis. Também Ferrero et al.²³, em 2013, não especificam quantas das 25,6% novas lesões foram exclusivamente detectadas por USIO ou também por palpação.

Neste estudo optamos por individualizar a responsabilidade pela detecção da nova lesão, se detectada exclusivamente por palpação ou USIO ou ambas, e apenas aquelas que seriam realmente perdidas sem a USIO é que foram consideradas como novas lesões encontradas pela USIO. Dessa forma, acreditamos que possamos nos aproximar do verdadeiro papel da USIO no estadiamento tumoral. Encontramos novas lesões em 21,4% dos casos, todas eram lesões superficiais, facilmente identificadas pela palpação. Nenhuma foi detectada exclusivamente pela USIO.

Conforme os estudos de Wiering em 2007²⁴ e Blyth em 2008¹⁷, as lesões menores de 1cm são as principais responsáveis pelo achado de novas lesões no intraoperatório não vistas em exames pré-operatórios. Tais achados sugerem o tipo de limitação da avaliação pré-operatória, ou seja, a dificuldade em se evidenciar lesões pequenas e superficiais. No nosso estudo encontramos um tamanho médio de novas lesões de 1,1cm.

Outro fator que pode contribuir para diferentes resultados é a comparação entre metástases de neoplasia colorretal com metástases de outros sítios primários ou com

neoplasias primárias do fígado. Diferentes tumores apresentam comportamentos biológicos distintos. Sabe-se que alterações do parênquima hepático podem dificultar a identificação das lesões, como é o caso do carcinoma hepatocelular, que mais comumente ocorre em fígados cirróticos. Além disso, diferenças entre a ecogenicidade das lesões podem influenciar o diagnóstico, conforme proposto por Choti et al.²⁵ e Vledder et al.¹⁹. Também pode variar de acordo com a realização ou não de quimioterapia pré-operatória, indicada em determinadas neoplasias, interferindo no parênquima hepático de forma desigual. Por estes motivos, neste estudo optou-se pela inclusão apenas de metástases de câncer colorretal, com a intenção de minimizar os efeitos que o comportamento biológico tumoral possa influenciar, até mesmo sobre aspectos ainda não estudados.

Assemelhando-se a Ferrero et al.²³ e Hata et al.²², encontramos um número de novas lesões acima de 20%. Isso pode estar associado a dois fatores. Primeiro, os exames de imagem dos nossos pacientes não foram uniformizados. Isso ocorreu porque muitos dos nossos pacientes vieram encaminhados de outras instituições já estadiados, e com exames considerados de qualidade. Segundo, houve um maior atraso entre a realização do exame de estadiamento e a cirurgia em alguns casos, maior do que gostaríamos, por questões de logística do próprio sistema de saúde. Conforme o trabalho de Yang et al.¹¹, a sensibilidade na detecção de lesões hepáticas é inversamente proporcional ao tempo de intervalo entre o exame e a cirurgia.

Tem havido grande discussão a respeito da utilização do PET-CT no diagnóstico de metástases hepáticas do câncer colorretal, e aprofundar-se neste aspecto não é o objetivo deste estudo, no entanto tem-se sugerido que a PET-CT tem papel importante no diagnóstico de doença extra-hepática⁸. Nesse estudo foram avaliados poucos pacientes com PET-CT, realizado ainda como exame complementar, não permitindo qualquer tipo de análise mais detalhada a respeito da sensibilidade diagnóstica do exame.

Em uma avaliação da trajetória dos estudos sobre USIO desde os primeiros trabalhos até os dias atuais, tem-se uma variação de alteração no planejamento cirúrgico que vai de 2,7% a 49% dos casos operados. Na década de 90, Soyer et al.²⁷ destacaram o uso da USIO não apenas para estadiamento tumoral, que nesse estudo não teve achados significativos mas como extremamente útil para avaliar a anatomia e adicionar segurança a ressecção hepática. Alguns autores optaram por utilizar o critério mudança no planejamento cirúrgico referindo-se a mudanças na área de ressecção programada para maior ou para menor, atribuindo ou não a diferenciação entre as responsabilidades pela mudança entre a palpação e a IOUS. Outros autores ainda referem-se ao impacto da USIO, quando a USIO influenciou no planejamento

cirúrgico por identificar a proximidade de grandes vasos, fornecendo informações adicionais.

No presente estudo, a USIO foi responsável por fornecer informações adicionais em 35,7% dos casos. Outro estudo brasileiro publicado em 2005¹⁵ apresenta a utilidade da USIO em 65,7% dos casos operados, principalmente na delimitação da anatomia, sendo responsável por mudança no planejamento cirúrgico em 25,7% dos casos.

Torna-se importante a definição do que exatamente é esperado da ultrassonografia realizada durante a cirurgia. Se for esperado um melhor estadiamento tumoral, a USIO hepática estaria também indicada durante a realização de colectomia por adenocarcinoma, mesmo que em exames de imagem pré-operatórios não se tenha visualizado nenhuma lesão hepática, conforme sugerido no estudo de Agrawal et al.²⁸, em que os autores concluem que a USIO melhora a detecção de doença hepática oculta em pacientes submetidos a colectomia por adenocarcinoma colorretal.

Esses resultados não devem ser interpretados como sugestivos de que a USIO não é útil. Ao contrário, USIO confirma a impressão pré-operatória em muitos pacientes, e é a única maneira de se avaliar as relações entre o tumor e as estruturas vasculares hepáticas e ductos biliares maiores. Nos pacientes com lesões adicionais detectadas pela palpação, a USIO foi utilizada para avaliar as relações das novas lesões com o parênquima hepático. Apesar de em menor número, a USIO ainda é capaz de identificar novas lesões não vistas em exames pré-operatórios. Por estas razões a USIO permanece como uma importante ferramenta no arsenal terapêutico das metástases hepáticas, e deve continuar a ser utilizada rotineiramente. Porém este estudo demonstra que a USIO sozinha é responsável por um menor número de identificação de novas lesões do que antes ocorrido. Também demonstra que é menor a influência no planejamento cirúrgico do que na década de 90. Tais mudanças se devem à melhor qualidade dos exames de imagem realizados no pré-operatório.

Referências Bibliográficas

1. Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva. INCA. 2014 [Internet]. Brasil: Ministério da Saúde. Acesso em 26/4/2014. Disponível em <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/colorretal>
2. Makuuchi M, Torzilli G and Machi J. History of intraoperative ultrasound. *Ultrasound in medicine & biology*. 1998; 24: 1229-42.
3. Hugh TJ, Kinsella AR and Poston GJ. Management strategies for colorectal liver metastases--Part I. *Surg Oncol*. 1997; 6: 19-30.

4. Weiss L, Grundmann E, Torhorst J, et al. Haematogenous metastatic patterns in colonic carcinoma: an analysis of 1541 necropsies. *J Pathol.* 1986; 150: 195-203.
5. Brown RE, Bower MR and Martin RC. Hepatic resection for colorectal liver metastases. *The Surgical clinics of North America.* 2010; 90: 839-52.
6. de Haas RJ, Wicherts DA, Andreani P, et al. Impact of expanding criteria for resectability of colorectal metastases on short- and long-term outcomes after hepatic resection. *Annals of surgery.* 2011; 253: 1069-79.
7. Simmonds PC, Primrose JN, Colquitt JL, Garden OJ, Poston GJ and Rees M. Surgical resection of hepatic metastases from colorectal cancer: a systematic review of published studies. *Br J Cancer.* 2006; 94: 982-99.
8. Frankel TL and D'Angelica MI. Hepatic resection for colorectal metastases. *J Surg Oncol.* 2014; 109: 2-7.
9. Kulemann V, Schima W, Tamandl D, et al. Preoperative detection of colorectal liver metastases in fatty liver: MDCT or MRI? *European journal of radiology.* 2011; 79: e1-6.
10. Sahani DV, Bajwa MA, Andrabi Y, Bajpai S and Cusack JC. Current Status of Imaging and Emerging Techniques to Evaluate Liver Metastases From Colorectal Carcinoma. *Annals of surgery.* 2014.
11. Yang S, Hongjinda S, Hanna SS, et al. Utility of preoperative imaging in evaluating colorectal liver metastases declines over time. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association.* 2010; 12: 605-9.
12. Bloed W, van Leeuwen MS and Borel Rinkes IH. Role of intraoperative ultrasound of the liver with improved preoperative hepatic imaging. *The European journal of surgery = Acta chirurgica.* 2000; 166: 691-5.
13. Jarnagin WR, Bach AM, Winston CB, et al. What is the yield of intraoperative ultrasonography during partial hepatectomy for malignant disease? *Journal of the American College of Surgeons.* 2001; 192: 577-83.
14. Sahani DV, Kalva SP, Tanabe KK, et al. Intraoperative US in patients undergoing surgery for liver neoplasms: comparison with MR imaging. *Radiology.* 2004; 232: 810-4.
15. Cohen MP, Machado MA and Herman P. [The impact of intra operative ultrasound in metastases liver surgery]. *Arq Gastroenterol.* 2005; 42: 206-12.
16. Tamandl D, Herberger B, Gruenberger B, et al. Adequate preoperative staging rarely leads to a change of intraoperative strategy in patients undergoing surgery for colorectal cancer liver metastases. *Surgery.* 2008; 143: 648-57.
17. Blyth S, Blakeborough A, Peterson M, Cameron IC and Majeed AW. Sensitivity of

magnetic resonance imaging in the detection of colorectal liver metastases. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*. 2008; 90: 25-8.

18. Sietses C, Meijerink MR, Meijer S and van den Tol MP. The impact of intraoperative ultrasonography on the surgical treatment of patients with colorectal liver metastases. *Surgical endoscopy*. 2010; 24: 1917-22.

19. van Vledder MG, Pawlik TM, Munireddy S, Hamper U, de Jong MC and Choti MA. Factors determining the sensitivity of intraoperative ultrasonography in detecting colorectal liver metastases in the modern era. *Annals of surgical oncology*. 2010; 17: 2756-63.

20. Wagnetz U, Atri M, Massey C, Wei AC and Metser U. Intraoperative ultrasound of the liver in primary and secondary hepatic malignancies: comparison with preoperative 1.5-T MRI and 64-MDCT. *AJR American journal of roentgenology*. 2011; 196: 562-8.

21. D'Hondt M, Vandenbroucke-Menu F, Preville-Ratelle S, et al. Is intra-operative ultrasound still useful for the detection of a hepatic tumour in the era of modern pre-operative imaging? *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2011; 13: 665-9.

22. Hata S, Imamura H, Aoki T, et al. Value of visual inspection, bimanual palpation, and intraoperative ultrasonography during hepatic resection for liver metastases of colorectal carcinoma. *World journal of surgery*. 2011; 35: 2779-87.

23. Ferrero A, Langella S, Giuliante F, et al. Intraoperative liver ultrasound still affects surgical strategy for patients with colorectal metastases in the modern era. *World journal of surgery*. 2013; 37: 2655-63.

24. Wiering B, Ruers TJ, Krabbe PF, Dekker HM and Oyen WJ. Comparison of multiphase CT, FDG-PET and intra-operative ultrasound in patients with colorectal liver metastases selected for surgery. *Annals of surgical oncology*. 2007; 14: 818-26.

25. Choti MA, Kaloma F, de Oliveira ML, et al. Patient variability in intraoperative ultrasonographic characteristics of colorectal liver metastases. *Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960)*. 2008; 143: 29-34; discussion 5.

26. Parker GA, Lawrence W, Jr., Horsley JS, 3rd, et al. Intraoperative ultrasound of the liver affects operative decision making. *Annals of surgery*. 1989; 209: 569-76; discussion 76-7.

27. Soyer P, Elias D, Zeitoun G, Roche A and Levesque M. Surgical treatment of hepatic metastases: impact of intraoperative sonography. *AJR American journal of roentgenology*. 1993; 160: 511-4.

28. Agrawal N, Fowler AL and Thomas MG. The routine use of intra-operative ultrasound

in patients with colorectal cancer improves the detection of hepatic metastases. *Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*. 2006; 8: 192-4.

ARTIGO II - Metástases de carcinoma colorretal: fatores associados a novas lesões descobertas no intraoperatório.

ARTIGO II

Metástases de carcinoma colorretal: fatores associados a novas lesões descobertas no intraoperatório

Autores:

Antonio Nocchi Kalil

Angélica Maria Lucchese

Alex Schwengber

Eiji Suwa

Gabriel Garcia Rolim de Moura

Trabalho realizado 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) e no Programa de Pós-graduação em Hepatologia (UFCSPA).

RESUMO

Introdução: o papel da ultrassonografia intraoperatória (USIO) em cirurgia hepática tem sido largamente estudado. A identificação de lesões no parênquima hepático pode ser dificultada quando extensa fibrose ou esteatose estão presentes, particularmente mais comuns quando empregados regimes quimioterápicos contendo oxaliplatina ou irinotecano¹. Mais recentemente, tem-se buscado quais fatores poderiam influenciar nos achados ultrassonográficos intraoperatórios. Fatores como a ecogenicidade, quimioterapia e o número de lesões tem sido avaliados²⁻⁵. A identificação de tais fatores poderia determinar a necessidade da indicação do método para casos específicos. **Objetivo:** identificar fatores que possam prever a detecção de novas lesões neste grupo de pacientes. **Métodos:** foram incluídos prospectivamente pacientes submetidos a hepatectomia via laparotômica por metástase de adenocarcinoma colorretal. Todos os pacientes foram submetidos pelo menos a um dos seguintes exames de imagem, tomografia de abdômen com contraste endovenoso, ressonância nuclear magnética com contraste endovenoso ou tomografia por emissão de pósitrons. Todas as ultrassonografias intraoperatórias foram realizadas pelo mesmo cirurgião. Os achados intraoperatórios foram documentados durante ou imediatamente após a operação. Foram avaliados os possíveis fatores que poderiam estar associados com o achado de novas lesões detectadas no intraoperatório. **Resultados:** foram avaliadas 56 hepatectomias, em 49 pacientes. Foram encontradas novas lesões no intraoperatório confirmadas como metastáticas em anatomopatológico em 12 pacientes (21,4% dos casos). Em análise multivariada, apenas o número de nódulos maior de 4 foi fator preditivo da ocorrência de novas lesões no intraoperatório. Em relação a esteatose, apesar de não significativo, pacientes com esteatose moderada e severa tenderam a ter maior probabilidade de nova lesão. O tamanho da maior lesão, quimioterapia pré-operatória, rehepatectomia, sítio do tumor primário e o tempo entre o exame de imagem e a cirurgia não foram associados a uma maior chance de ocorrência de novas lesões. **Conclusão:** este estudo demonstra que a probabilidade de se identificar lesões durante o ato operatório é influenciada pelo número de lesões diagnosticadas em exames pré-operatórios. Provavelmente existam outros fatores influentes, conforme tem sido sugerido por diferentes autores.

Palavras-chave: Hepatectomia. Intraoperatório. Ultrassonografia.

Introdução

O câncer de cólon é uma das neoplasias mais frequentemente encontradas no Brasil e no mundo. No ano de 2014, para o Brasil, estima-se que ocorrerão 32.600 novos casos de câncer colorretal⁶. O fígado é frequentemente o primeiro local de doença metastática e pode ser o único sítio em até 30-40% dos pacientes com doença avançada. A ressecção hepática completa, quando factível, é a única alternativa terapêutica associada com uma maior sobrevida⁹⁻¹¹.

A identificação de lesões no parênquima hepático pode ser dificultada quando extensa fibrose ou esteatose estão presentes, particularmente mais comuns quando empregados regimes quimioterápicos contendo oxaliplatina ou irinotecano¹. Em muitas instituições a tomografia computadorizada (TC) é a modalidade de imagem de escolha no seguimento devido à fácil aquisição das imagens e à tolerabilidade do paciente.

Os primeiros estudos realizados comparando os exames de imagem pré-operatórios com o ultrassom realizado no intraoperatório datam da década de 80¹⁴. A utilização da ultrassonografia intraoperatória (USIO) durante as ressecções hepáticas é descrita no estadiamento da neoplasia e como guia para ressecções¹⁵. Mais recentemente, tem-se buscado quais fatores poderiam influenciar nos achados ultrassonográficos intraoperatórios. Fatores como a ecogenicidade, quimioterapia e o número de lesões têm sido avaliados²⁻⁵. A identificação de tais fatores poderia determinar a necessidade da indicação do método para casos específicos.

Os objetivos deste estudo são identificar fatores que possam prever a detecção de novas lesões neste grupo de pacientes.

Materiais e métodos

Foi realizado um estudo observacional, de delineamento transversal. Foram incluídos pacientes submetidos a hepatectomia via laparotômica por metástase de adenocarcinoma colorretal, operados pelo Serviço de Cirurgia Oncológica Hepato-Biliar do Hospital Santa Rita, do Complexo Hospitalar da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre entre outubro de 2011 e agosto de 2013.

Todos os pacientes foram submetidos pelo menos a um dos seguintes: tomografia de abdômen com contraste endovenoso, ressonância nuclear magnética com contraste endovenoso ou tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT). Os resultados dos exames de imagem pré-operatórios eram regularmente discutidos em reunião semanal multidisciplinar, quando era traçado o planejamento cirúrgico.

Todas as imagens foram revisadas por dois radiologistas, especializados em abdômen, sem o conhecimento dos achados intraoperatórios. O tamanho, o número e a localização segmentar envolvida foram anotados em ficha específica.

Os exames de imagem não foram padronizados, uma vez que parte deles foi trazida de outros serviços.

Todas as ultrassonografias intraoperatórias foram realizadas pelo mesmo cirurgião, utilizando um equipamento de ultrassonografia com transdutor curvilíneo 1.4 – 5 MHz (Siemens CH5-2) após mobilização hepática.

Os achados intraoperatórios foram documentados durante ou imediatamente após a operação, incluindo tamanho, número e localização de todas as lesões, os segmentos hepáticos envolvidos e quando a lesão era palpável, visível, visível na USIO ou ambas.

Qualquer nova lesão que tenha sido identificada pela ecografia e que não tenha sido previamente palpada foi considerada como identificada pela USIO isoladamente. Como, também, qualquer nova lesão que tenha sido identificada pela palpação e não encontrada pela USIO foi registrada como detectada pela palpação isolada. As novas lesões que foram inicialmente palpadas e identificadas pela eco foram consideradas como identificadas por ambas.

Quando a ressecção completa com margens negativas era considerada impossível, a destruição local do tumor com ablação por radiofrequência era considerada.

Para o cálculo de sensibilidade foi utilizada a avaliação histológica como padrão-ouro. Para estimar a taxa de falsos negativos do exame tomográfico pré-operatório com margem de erro máxima de 8% em nível de confiança de 95%, calculou-se que seriam necessários pelo menos 55 pacientes. A análise estatística foi realizada utilizando o programa estatístico STATA 11.2 (Copyright 1985-2009 Stata Corp LP, texas 77845 USA).

Dados quantitativos foram descritos por média ou mediana, segundo distribuição dos valores. Comparações entre grupos foram realizadas por teste t de Student ou seu equivalente não paramétrico, na quebra de pressupostos gaussianos. Comparações de dados categóricos foram realizadas por teste de qui-quadrado ou exato de Fisher. Os fatores associados a novos nódulos foram avaliados por análise univariada e multivariada. Foi considerado como estatisticamente significativo o valor de $p < 0,05$.

O trabalho foi submetido e aprovado pelos Comitês de Ética e Pesquisa da Irmandade Santa casa de Misericórdia de Porto Alegre e da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, conforme protocolo de número 3619/11 de 12/8/2011 e parecer de número 1344/11 de 15/09/2011, respectivamente.

Resultados

Durante o período estudado, foram avaliadas 56 hepatectomias, em 49 pacientes. Do total, 15 pacientes haviam sido submetidos a hepatectomia prévia, 7 destas realizadas antes do início deste estudo. Metade dos pacientes era do gênero masculino (50%), com uma média de idade de 57 anos. A tabela 1 ilustra as características dos pacientes.

Tabela 1 – Características dos pacientes.

Variável	Número de pacientes (%)
Idade (anos)	57 ± 12 (30 a 85)
Gênero (masculino)	28 (50%)
Sítio do tumor primário	
Cólon	50 (89,3%)
Reto	6 (10,7%)
Estágio do tumor primário	
T1 – T2	7 (12,5%)
T3 – T4	38 (67,9%)
Quimioterapia pré-operatória	
Sim	49 (87,5%)
Não	5 (8,9%)
Esteatose	
Não/Leve	25 (44,6%)
Moderada/Severa	13 (23,2%)

Dois pacientes foram submetidos a hepatectomia em dois tempos, e no primeiro tempo cirúrgico foi ligada a veia porta em ambos. Dois pacientes foram submetidos a radiofrequência associada a ressecção.

Das 56 hepatectomias, 87,5% dos casos realizaram tomografia pré-operatória, 10,7% dos pacientes realizaram ressonância magnética e 3,5% realizaram PET-CT. O tempo médio entre o exame de imagem pré-operatório e a cirurgia foi de 53 dias.

Foram encontradas novas lesões no intraoperatório confirmadas em anatomopatológico em comparação com os exames de imagem pré-operatórios em 12 pacientes (21,4% dos casos). Em 11 casos foram detectadas tanto pela palpação quanto pela ultrassonografia. Ocorreu um caso em que a palpação identificou nova lesão, porém a

ecografia não a visualizava, tratava-se de nódulo pequeno e superficial.

A análise dos fatores analisados como preditivos na detecção de novas lesões está ilustrada na tabela 2. Em análise univariada, apenas o número de nódulos maior de 4 e a presença de esteatose de moderada a severa intensidade foram fatores preditivos da ocorrência de novas lesões. O tamanho da maior lesão, quimioterapia pré-operatória, re-hepatectomia, sítio do tumor primário e o tempo entre o exame de imagem e a cirurgia não foram associados a uma maior chance de ocorrência de novas lesões. Foram submetidos a quimioterapia pré-operatória 87,7% dos pacientes.

Tabela 2 – Análise univariada dos fatores preditivos na detecção intraoperatória de novas lesões.

Variável	Com nova lesão (N=12)	Sem nova lesão (N=44)	p
Número de nódulos			
>4	9 (75%)	6 (13,6%)	<0,001
<4	3 (25%)	38 (86,4%)	
Tamanho da maior lesão	3,5 +-1,8	4,0 +-2,1	0,428
Quimioterapia			
Sim	12 (100%)	37 (88,1%)	0,575
Não	0	5 (11,9%)	
Esteatose			
Não/Leve	4 (36,4%)	21 (77,8%)	0,024
Moderada/Severa	7 (63,6%)	6 (22,2%)	
Re-hepatectomia	3 (25%)	12 (27,3%)	1,00
Sítio do tumor primário			
Cólon	12 (100%)	38 (86,4%)	0,323
Reto	0	6 (13,6%)	
Tempo entre o exame de imagem e a cirurgia			
< 30 dias	2 (16,7%)	21 (47,7%)	0,096
> 30 dias	10 (83,3%)	23 (52,3%)	

A detecção de metástases adicionais foi significativamente impactada pelo número de lesões diagnosticadas em exames pré-operatórios. Os pacientes com 4 ou mais lesões têm

significativamente maior chance de detectar novas lesões no intraoperatório, permaneceu associado significativamente após ajuste em análise multivariada (RP = 4,71 ; IC 95% = 1,43 a 15,4; $p = 0,011$).

Em relação a esteatose, apesar de não significativo, pacientes com esteatose moderada e severa tenderam a ter maior probabilidade de nova lesão (RP = 2,35; IC 95% = 0,88 a 6,28; $p = 0,090$).

Discussão

Nos últimos anos, a identificação de em quais pacientes há maior probabilidade de se encontrar novas lesões durante a exploração cirúrgica tem sido questionada. No presente estudo, encontramos novas lesões em 21,4% dos casos, todas lesões superficiais, identificadas pela palpação. Poucos são os estudos que buscam possíveis fatores predisponentes neste grupo de pacientes. A presença de características diferentes que influenciem a detecção tumoral pode ser um dos motivos pelos quais existem resultados discrepantes na literatura com relação à detecção de novas lesões durante a ressecção hepática.

Um número crescente de pacientes submetidos a cirurgia de metástases hepáticas tem sido submetido a quimioterapia pré-operatória. Neste estudo, 87,7% dos pacientes foram submetidos a quimioterapia antes da cirurgia. Foi sugerido que a quimioterapia neoadjuvante poderia ser uma das causas de maior dificuldade com o estadiamento por alterar a estrutura do tecido hepático. No presente estudo a quimioterapia sozinha não aumentou o risco de detectar-se novas lesões durante a cirurgia. Esse resultado corrobora os achados descritos na literatura de Tamandl et al.¹⁶ e Choti et al.³, e mais recentemente de Vledder et al.⁴, todos afirmaram não encontrar associação entre a quimioterapia e alteração no estadiamento intraoperatório.

O número total de lesões detectadas em exames pré-operatórios é outro aspecto que tem sido sugerido como influente na detecção intraoperatória. Vledder⁴, Ferrero⁵ e Tamandl¹⁶ encontraram essa associação, ao passo que Choti³ não. No presente estudo encontramos que a probabilidade de encontrar lesões adicionais associa-se de forma independente com a presença de múltiplos tumores. Em pacientes com o número de nódulos maior ou igual a 4 há uma maior probabilidade de identificar lesões adicionais durante a cirurgia. As implicações clínicas destes achados são importantes, em particular enquanto abordagens cirúrgicas estão sendo oferecidas a pacientes com doença hepática mais extensa, a utilidade da USIO pode ter um papel cada vez mais importante, no sentido de identificar e tratar todas as lesões.

Em relação à presença de esteatose, após o ajuste na análise multivariada não

permaneceu significativa, a presença de esteatose moderada e severa tenderam a ter maior probabilidade de nova lesão. Talvez, se for analisado um grupo maior de pacientes, essa associação possa se confirmar, porém esses resultados corroboram os achados de Choti et al.³, que não encontraram associação entre a acurácia da USIO e a presença de esteatose.

Alguns autores sugerem que a acurácia da ultrassonografia pode ser influenciada também pelas características ecogênicas das lesões. Essas metástases podem variar em um amplo e contínuo espectro. Gruenberger et al.², ao avaliarem a ecogenicidade das lesões hepáticas, dividiram as lesões em hiperecoicas e hipoecoicas. Vledder et al.⁴ dividiram em hiperecoicas, hipoecoicas e isoecoicas. Choti et al.³ classificaram as imagens em ecogenicidade (escore E) variando de 1 a 5 e padrão ultrassonográfico (escore P) variando de 1 a 4³. Por ainda não existir um padrão na graduação, uma potencial fraqueza desse formato de estudo seria o esquema de graduação visual. Porém, tem-se sugerido que lesões isoecoicas são mais dificilmente diagnosticadas pela USIO pela maior dificuldade de diferenciá-las do parênquima hepático. No nosso estudo optamos por não avaliar as características ecogênicas das lesões metastáticas, pois não encontramos uma maneira objetiva de classificá-las durante o andamento do estudo, o que poderia gerar um importante viés de aferição.

Em 2013, Ferrero et al.⁵ ainda identificaram que metástases sincrônicas, bilobares, e índice de massa corporal maior ou igual a 30, são outros fatores preditores de novas lesões detectadas no intraoperatório.

Uma limitação desse estudo foi que o número e a qualidade dos exames de imagem pré-operatórios não foram uniformes. O intervalo entre o exame de imagem e a cirurgia também foi bastante variável. Porém, apesar destas limitações, estes números refletem a realidade do que é possível ser realizado no dia a dia no nosso meio.

Em suma, nosso estudo demonstra que a probabilidade de se identificar lesões durante o ato operatório é influenciada pelo número de lesões diagnosticadas em exames pré-operatórios. Estudos com maior número de pacientes são necessários para corroborar essa afirmação. Provavelmente existam outros fatores influentes, conforme tem sido sugerido por diferentes autores. Existem ainda fatores desconhecidos relacionados ao comportamento biológico do tumor que possivelmente também exerçam alguma influência. Quanto maior nosso conhecimento a respeito da doença, melhores serão as chances de controle e aumento na sobrevida.

Referências Bibliográficas

1. Frankel TL, Gian RK and Jarnagin WR. Preoperative imaging for hepatic resection of colorectal cancer metastasis. *Journal of gastrointestinal oncology*. 2012; 3: 11-8.
2. Gruenberger T, Jourdan JL, Zhao J, King J and Morris DL. Echogenicity of liver metastases is an independent prognostic factor after potentially curative treatment. *Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960)*. 2000; 135: 1285-90.
3. Choti MA, Kaloma F, de Oliveira ML, et al. Patient variability in intraoperative ultrasonographic characteristics of colorectal liver metastases. *Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960)*. 2008; 143: 29-34; discussion 5.
4. van Vledder MG, Pawlik TM, Munireddy S, Hamper U, de Jong MC and Choti MA. Factors determining the sensitivity of intraoperative ultrasonography in detecting colorectal liver metastases in the modern era. *Annals of surgical oncology*. 2010; 17: 2756-63.
5. Ferrero A, Langella S, Giuliante F, et al. Intraoperative liver ultrasound still affects surgical strategy for patients with colorectal metastases in the modern era. *World journal of surgery*. 2013; 37: 2655-63.
6. Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva. INCA. 2014 [Internet]. Brasil: Ministério da Saúde. Acesso em 26/4/2014. Disponível em <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/colorretal>
7. Weiss L, Grundmann E, Torhorst J, et al. Haematogenous metastatic patterns in colonic carcinoma: an analysis of 1541 necropsies. *J Pathol*. 1986; 150: 195-203.
8. Hugh TJ, Kinsella AR and Poston GJ. Management strategies for colorectal liver metastases--Part I. *Surg Oncol*. 1997; 6: 19-30.
9. de Haas RJ, Wicherts DA, Andreani P, et al. Impact of expanding criteria for resectability of colorectal metastases on short- and long-term outcomes after hepatic resection. *Annals of surgery*. 2011; 253: 1069-79.
10. Brown RE, Bower MR and Martin RC. Hepatic resection for colorectal liver metastases. *The Surgical clinics of North America*. 2010; 90: 839-52.
11. Tsukamoto S, Kinugasa Y, Yamaguchi T and Shiomi A. Survival after resection of liver and lung colorectal metastases in the era of modern multidisciplinary therapy. *Int J Colorectal Dis*. 2013.
12. Frankel TL and D'Angelica MI. Hepatic resection for colorectal metastases. *J Surg Oncol*. 2014; 109: 2-7.
13. Kulemann V, Schima W, Tamandl D, et al. Preoperative detection of colorectal liver

metastases in fatty liver: MDCT or MRI? *European journal of radiology*. 2011; 79: e1-6.

14. Makuuchi M, Hasegawa H and Yamazaki S. Intraoperative ultrasonic examination for hepatectomy. *Ultrasound in medicine & biology*. 1983; Suppl 2: 493-7.

15. Makuuchi M, Torzilli G and Machi J. History of intraoperative ultrasound. *Ultrasound in medicine & biology*. 1998; 24: 1229-42.

16. Tamandl D, Herberger B, Gruenberger B, et al. Adequate preoperative staging rarely leads to a change of intraoperative strategy in patients undergoing surgery for colorectal cancer liver metastases. *Surgery*. 2008; 143: 648-57.

2.2 ARTIGOS EM INGLÊS

Article I - Impact of intra-operative ultrasound in resection of liver metastases from colorectal carcinoma

ARTICLE – I

Impact of intra-operative ultrasound in resection of liver metastases from colorectal carcinoma.

Authors:

Antonio Nocchi Kalil

Angélica Maria Lucchese

Alex Schwengber

Eiji Suwa

Gabriel Garcia Rolim de Moura

From the Service of Oncological Hepato-biliary Surgery of Santa Rita Hospital, Complexo Hospitalar da Irmandade Santa Casa de Porto Alegre, Postgraduate Program in Hepatology (UFCSPA), Rio Grande do Sul, Brasil.

ABSTRACT

Introduction: one of the most common cancers found around the world is colon cancer¹. Frequently the liver is the first place of metastatic disease, and it can be the only site in 30-40% of patients with advanced disease. Intra-operative ultrasound (IOUS) has been documented in surgery of liver resection as being useful for the anatomical study and in tumor staging¹¹. **Objectives:** to verify the importance of IOUS in the surgical treatment of patients undergoing resection of hepatic metastases of colorectal cancer and to evaluate the impact of IOUS in the anatomical study and tumor staging. **Methods:** patients having undergone hepatectomy via laparotomy for metastatic colorectal carcinoma were included. All patients were submitted to at least one of the following imaging exams: computed tomography (CT) and magnetic resonance of the abdomen with intravenous contrast or positron emission tomography (PET-CT). **Results:** 56 hepatectomies were evaluated in 49 patients. Half were males (50%), with a mean age of 57 years. In twelve patients (21.4% of the cases) new intra-operative lesions were found and confirmed on pathology. Of the 12 patients with new lesions, 11 had their lesions detected by palpation and IOUS. In one case palpation alone found a new small and superficial metastatic nodule. IOUS helped to define the surgical planning with additional information in 35.7% of the cases. **Conclusions:** this study demonstrates IOUS, still widely used to confirm the preoperative impression, is the only way to evaluate intra-operatively the relationship between the tumor and hepatic vascular structures and bile ducts. It shows IOUS alone was not responsible for the identification of one new lesion intra-operatively. All new lesions were detected also by palpation, most likely because they were superficial, detected by preoperative imaging with difficulty. In patients with additional lesions detected by palpation, IOUS was used to evaluate the relationship of new lesions in the liver parenchyma. These changes are probably related to the improving quality of imaging studies performed pre-operatively. For these reasons IOUS remains an important tool in the therapeutic armamentarium of liver metastases, and should continue to be used routinely.

Key-words: Hepatectomy. Intra-operative. Ultrasound.

Introduction

Colon is one of the most frequent sites of cancer anywhere in the world. 32600 new cases of colorectal cancer are expected to occur in Brazil in the year of 2014¹. The liver is the most frequent first site of metastatic disease and it can be the only site in up to 40% of patients with advanced disease²⁻³. Complete hepatic resection, when feasible, is the only therapeutic alternative associated with higher survival⁴⁻⁵. About 30% of the patients with hepatic metastases are considered to have lesions amenable to resection⁶.

In many institutions computed tomography (CT) is the imaging modality of choice in the follow-up of colorectal cancer due to easy image acquisition and patient comfort^{7,8}. CT may be complemented with magnetic resonance imaging (MR) when lesions are difficult to characterize or when fatty deposition is significantly present⁷⁻⁹. Sensitivity in detecting liver damage is inversely proportional to the time interval between examination and surgery¹⁰.

IOUS has been suggested to be useful in hepatic resection surgery in two major roles: anatomical study and tumor staging¹¹. In the last decade conflicting data has been published about IOUS in tumor staging. As imaging continually improves repeated comparative studies are justified.

The objectives of this study were to verify the importance of IOUS in surgical treatment of patients submitted to resection of hepatic metastases from colorectal cancer, and to evaluate its impact in tumor staging and in anatomical evaluation of patients operated at Santa Rita Hospital, where IOUS is routine.

Methods

An observational, cross-sectional study evaluated patients submitted to hepatectomy via laparotomy due to metastases from colorectal carcinoma operated at a single unit between October 2011 and August 2013.

Patients underwent at least one of the following imaging tests: CT or MR of the abdomen with intravenous contrast, or PET-CT. Results of pre-operative imaging were regularly discussed in weekly multidisciplinary meeting, when surgical planning was traced.

All images were reviewed by two specialized radiologists without the knowledge of intra-operative findings. The size, number and location of lesions were noted on a specific form.

Imaging acquisition was not standardized as many came from other services.

All IOUS were performed by the same surgeon, using equipment with curvilinear transducer (1.4 – 5 MHz, Siemens CH5-2), after hepatic mobilization.

Intra-operative findings noted during or immediately after operation included time, number and location of lesions, hepatic segments involved and whether lesions were palpable, visible, visible on IOUS or both. The opinion of the surgeon on the usefulness of IOUS was defined by whether it brought additional information. IOUS was considered to bring additional information when it helped to find the lesion with precision, to define anatomy, to define radiofrequency, to define lesions which had been suspicious in pre-operative exams, and when it identified new lesions.

New lesions identified by IOUS and not been previously palpated were considered identified by IOUS, and vice-versa. A new lesions identified by palpation and observed by IOUS were considered as identified by both.

Findings of pre-operative imaging were compared with the intra-operative results and the differences were noted.

When a complete resection with negative border was considered impossible, the local destruction of the tumor with ablation by radiofrequency was considered. This technique uses IOUS for positioning of the equipment. In these cases IOUS was considered fundamental.

Histological evaluation was used as gold standard for to estimate the sensitivity of imaging, by considering the rate of false negatives in pre-operative CT. With the maximum margin of error of 8% and level of confidence at 95%, it was calculated that 55 patients would be necessary. Statistical analysis was performed by STATA 11.2 (Copyright 1985-2009 Stata Corp LP, Texas 77845, USA).

Quantitative data was described by average and median, according to the distribution of the sample. Comparisons between groups were performed by Student's t test or its nonparametric equivalent, when Gaussian assumptions were broken. Comparisons were carried out with the chi-squared or Fisher exact test. The value of $p < 0.05$ was considered statistically significant.

The work was submitted and approved by the ethics and research committee of the Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre according to protocol nº 3619/11 of 12/08/2011.

Results

56 hepatectomies in 49 patients were evaluated during the studied period. 15 patients had been submitted to a previous hepatectomy, whose 7 having been realized before the beginning of this study. Half of the patients were masculine (50%), with a mean age of 57 years. The tab 1 shows the characteristics of the patients.

Tab 1 - Characteristics of the patients.

Variable	Number of Patients (%)
Age (years)	57 ± 12 (30 a 85)
Genre (masculine)	28 (50%)
Site of the Primary Tumor	
Colon	50 (89.3%)
Rectus	6 (10.7%)
Staging of the Primary Tumor	
T1 – T2	7 (12.5%)
T3 – T4	38 (67.9%)
Pre-operative chemotherapy	
Yes	49 (87.5%)
No	5 (8.9%)
Steatosis	
No / Slight	25 (44.6%)
Moderated / Severe	13 (23.2%)

Two patients were submitted to hepatectomy in two times, in the first surgical time portal vein was linked in both. Two patients were submitted to radiofrequency associated to resection.

From the 56 hepatectomies, 87.5% of the cases underwent pre-operative tomography, 10.7% of the patients underwent magnetic resonance and 3.5% underwent PET-CT. The average time between the pre-operative image examination and the surgery was 53 days.

The echography helped to define the surgical planning giving additional information in 35.7% of the cases (tab 2). From the additional information, in 16% of the time helped to track the lesion with precision, in these cases were deep lesions with difficulty in defining the margin of the lesion only with palpation. In one case it guide the resection with the position of the needle and in other the nodal was not palpable, the echography been essential to find it. In other 16% of the cases the echography provided additional information helping to define anatomy, in other word, the proximity of large vessels, the presence of portal invasion or irresectability. In two patients the echography helped in the performance of radiofrequency and in two patients helped to characterize lesions that yet were suspected in pre-operative examinations but with the echography showed to be cystic lesions. The echography was not

considered as the only responsible by the finding of the new lesion in any case.

Tab 2 - Impact from OUIS.

Variable	Number of patients (%)
Without additional information	30 (53,6%)
With additional information	20 (35,7%)
Trakking with precision	8 (16%)
Defining anatomy	8 (16%)
Radiofrequency	2 (4%)
Identify new lesions	0
Discard lesion	2 (4%)

New lesions in the intra-operative were founded, confirmed in pathology when comparing with the pre-operative imaging exams in 12 patients (21.4% of the cases). From the 12 cases with new lesions, in 11 the lesions were detected by palpation and by the ultrasound. One case in which palpation identified a new lesion occurred, but the echography do not viewed it, it was a small and superficial nodal.

From patients with lesions considered as new during surgery and resected as such, 92.8% of the cases were confirmed as malignant on pathology, and in 7.1% of cases the result was false positive (4 patients).

Of all patients with new nodules in pathology, sonography identified 78.5% of the cases, in other words, in two patients the new lesion was identified only in pathology. Table 3 illustrates the details of each test isolated, and also of palpation.

The average size of new lesions was 1.1 cm, ranging from 0.4 cm to 2.0 cm the smallest to largest.

Tab 3 – Analysis of sensitivity and specificity of diagnostic methods.

Variable	False Negative (N)	False Positive (N)	Sensitivity (%)	Specificity (%)
Exams	12	3	81%	76%
Pre-operative				

Tomography	10	3	82%	92%
Magnetic Ressonance	2	0	75%	100%
PET-CT	0	0	100%	100%
IOUS	3	4	94%	92%
Palpation	3	4	94%	92%

Discussion

The role of IOUS in hepatic surgery has been largely studied; the value of IOUS in tumor staging in patients that undergo hepatic resection for metastasis from colorectal neoplasia is a reason for discussion, having more consensus to the usefulness of IOUS in anatomical definition. The published articles in the last decade have a large variation in the finding of new lesions and in the influence of IOUS in changing the surgical planning (Table 4).

Tab 4 – Comparison between studies published in the last 10 years.

1 st Author	Year	N° of patients	Diagnosis	Pre-op exams	New lesions	New by IOUS	Changing planning	Additional information
Bloed ¹²	2000	26	CCCM, HCC, Hemangioma	MCT	NI	3,8%	15%	50%
Jarnagin ¹³	2001	111	Malignant cancer (primary or secondary)	MCT, AT, MR, PETCT	NI	NI	7%	18%
Sahani ¹⁴	2004	79	Malignant cancer (primary or secondary)	MR	12%	NI	4%	NI
Cohen ¹⁵	2005	25	Secondary malignant cancer	CT, US, MR	NI	22%	25,7%	65,7%
Tamandl ¹⁶	2008	194	CCCM	MCT, MR	8,2%	2,6%	NI	8,2%
Blyth ¹⁷	2008	84	CCCM	MR	5,9%	NI	NI	NI
Sietses ¹⁸	2010	100	CCCM	MCT	20%	NI	30%	38%
Vledder ¹⁹	2010	213	CCCM	MCT, MR	16%	10%	9%	NI

Wagnetz ²⁰	2011	292	Malignant cancer (primary or secondary)	MCT, MR	2,7%	2,3%	2,7%	NI
D'Hondt ²¹	2011	418	Malignant cancer (primary or secondary)	MCT, MR	11,2	NI	16,7	NI
Hata ²²	2011	183	CCCM	MCT	24,1%	8,2%	22%	NI
Ferrero ²³	2013	515	CCCM	MCT, PET, MR, US	25,6%	NI	27,2%	NI

Legend: CCCM: colorretal colorectal carcinoma metastasis, HCC: hepatocellular carcinoma, MCT: multisliced computed tomography, AT: arterialportographic tomography, MR: magnetic resonacnce, PET-CT: positron emission tomography, CT: computed tomography, US: ultrasound, NI: non informed.

Defining new lesions founded by IOUS during the operatory act it's not always clear, what occurs is that much times the number of new lesions founded in the surgery stays 100% attribute to the IOUS, not been distinguished how many was exclusively founded by IOUS and haw many were also visible and palpable, what could justify the discrepancy presented by different studies. This is more commonly founded in retrospective studies, when it is more difficult getting access to this type of specification. In the beginning of 2000, Jarnagin et al¹³ corroborate this aspect in detailed evaluation about the responsibility of IOUS, IOUS associated with palpation and exclusive palpation, attributing to exclusive IOUS little responsibility in changing conducts. More recently studies like Tamandl et al¹⁶ demonstrate that in 8.2% from 194 studied patients were founded new lesions, but they attribute for IOUS 2.6% from de findings, the other 5.7% were superficial and palpable lesions. A contribution from inspection and palpation was also related in the diagnosis of new lesions Bloed¹², Hata²², and Vledder¹⁹, with the finding of new lesions been attributed exclusively to IOUS, varying from 3.8% to 11.4% of the patients. The role of IOUS in these cases would be the detection of new profound lesions in the hepatic parenchyma. Differently, Sietses et al¹⁸ in 2010 founded new lesions in 20% of the cases during the operatory act, all of them evaluated by IOUS, not specifying how many were also visible and palpable. Ferrero et al²³ in 2013 also do not specify how many from the 25.6% new lesions were exclusively detected by IOUS or also by palpation.

In this study we opted to individualize the responsibility of detecting the new lesion, if

it was detected exclusively by palpation, or by IOUS, or by both, only those that would be really lost without IOUS that were considered as new lesions founded by IOUS. By this way we believe that we could get near to the true role of IOUS in the tumor staging. We found new lesions in 21.4% of the cases, all being superficial lesions, easily detected by palpation. None of them were detected exclusively by IOUS.

According to studies from Wiering in 2007²⁴ and Blyth in 2008¹⁷, the lesions smaller than 1cm are the main responsible by the finding of new lesions in the intra-operative that were not seen in pre-operative exams. This suggests the type of limitation of the pre-operative evaluation, in other words, the difficulty in putting on evidence small and superficial lesions. At our study we found an average size of new lesions of 1.1cm.

Comparing metastasis from colorectal neoplasia from other primary sites or with primary neoplasia from the liver can contribute to difference in the studies. Different tumors present different biological behavior. It's well known that alteration in the hepatic parenchyma could difficult the identification of lesions, as it is the case of hepatocellular carcinoma, what occurs more commonly in cirrhotic livers. Furthermore, difference between echogenicity of lesions could influence the diagnosis, as it propose Choti et al²⁵ and Vledder et al¹⁹. Also could variate according to the realization or not of pre-operative chemotherapies indicated in some cancers, what affects the hepatic parenchyma in an unequal way.

Resembling Ferrero et al²³ and Hata et al²², we found a number of new lesions above 20%. This can be associated with two factors. First, the imaging findings of our patient were not standardized. This happened because many of our patients were referred from other institutions already staged, and with tests considered having quality. Second, there was a longer delay between the examination for staging and surgery in some cases, more than we would like, for reasons of logistics of the health system itself. According to Yang et al¹⁰ work, sensitivity in the detection of liver lesions is inversely proportional to the time interval between the examination and surgery.

There has been much discussion about the use of PET-CT in the diagnosis of liver metastases of colorectal cancer, deepen in this aspect is not the purpose of this study, however it has been suggested that PET-CT has an important role in diagnosing disease extra-hepatica⁷. In this study were evaluated few patients with PET-CT, also performed as a complementary examination, not allowing any more detailed analysis about the diagnostic sensitivity of the test.

In a review of the trajectory of studies about IOUS from the earliest works to the present day, it has a variation of alteration in surgical planning that goes from 2.7% to 49% of

operated cases.²⁰⁻²⁶ In the 90's, Soyer et al²⁷ pointed out the use of IOUS not only for tumor staging, which in this study had no significant findings, but as extremely useful to evaluate the anatomy and add security to hepatic resection. Some authors¹²⁻¹⁴⁻¹⁵⁻¹⁸ have opted to use the changing criterion in surgical planning referring to changes in the area of resection scheduled to higher or lower, giving or not the differentiation between the responsibilities for the change between palpation and IOUS. Other authors¹²⁻¹³⁻¹⁵ also refer to the impact of IOUS when IOUS influenced surgical planning by identifying the proximity of large vessels, providing additional information.

In the present study, IOUS was responsible to give additional information in 35.7% of the cases. Other Brazilian study published in 2005¹⁵ shows the usefulness of IOUS in 65.7% of the operated cases, mainly in the delineation of anatomy, being responsible for changing in surgical planning in 25.7% of the cases.

It's important to define what exactly is expected from the IOUS. If was expected a better tumor staging, the hepatic IOUS would be also indicated during the performance of colectomy by adenocarcinoma, even if it in pre-operative imaging exams it could not have been possible to view any liver lesion, as it says in Agrawal et al²⁸, in which the authors conclude that the IOUS improve the detection of hidden hepatic disease in patients submitted to colectomy due to colorectal adenocarcinoma.

This study demonstrate that the IOUS alone was not responsible to identify new lesions in the intra-operative, all of them was detected also by palpation, most probably by being superficial lesions, more difficultly detected by pre-operative exams. These results must not be interpreted as suggestive that IOUS is not useful. IOUS confirms the pre-operative impression in many patients, and it is the only way to evaluate during the intra-operative the relations between tumor and the vascular hepatic structures and biliary ducts. In patients with additional lesions detected by palpation, IOUS was used to evaluate the relations between the new lesions and the hepatic parenchyma. These changes are most probably due to the best quality of imaging exams performed preoperatively. For these reasons the IOUS remains an important tool in the therapeutic armamentarium of liver metastases, and should continue to be used routinely.

References

1. Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva. INCA. 2014 [Internet]. Brasil: Ministério da Saúde. Acesso em 26/4/2014. Disponível em

<http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/colorretal>

2. Makuuchi M, Torzilli G and Machi J. History of intraoperative ultrasound. *Ultrasound in medicine & biology*. 1998; 24: 1229-42.
3. Hugh TJ, Kinsella AR and Poston GJ. Management strategies for colorectal liver metastases--Part I. *Surg Oncol*. 1997; 6: 19-30.
4. Weiss L, Grundmann E, Torhorst J, et al. Haematogenous metastatic patterns in colonic carcinoma: an analysis of 1541 necropsies. *J Pathol*. 1986; 150: 195-203.
5. Brown RE, Bower MR and Martin RC. Hepatic resection for colorectal liver metastases. *The Surgical clinics of North America*. 2010; 90: 839-52.
6. de Haas RJ, Wicherts DA, Andreani P, et al. Impact of expanding criteria for resectability of colorectal metastases on short- and long-term outcomes after hepatic resection. *Annals of surgery*. 2011; 253: 1069-79.
7. Simmonds PC, Primrose JN, Colquitt JL, Garden OJ, Poston GJ and Rees M. Surgical resection of hepatic metastases from colorectal cancer: a systematic review of published studies. *Br J Cancer*. 2006; 94: 982-99.
8. Frankel TL and D'Angelica MI. Hepatic resection for colorectal metastases. *J Surg Oncol*. 2014; 109: 2-7.
9. Kulemann V, Schima W, Tamandl D, et al. Preoperative detection of colorectal liver metastases in fatty liver: MDCT or MRI? *European journal of radiology*. 2011; 79: e1-6.
10. Sahani DV, Bajwa MA, Andrabi Y, Bajpai S and Cusack JC. Current Status of Imaging and Emerging Techniques to Evaluate Liver Metastases From Colorectal Carcinoma. *Annals of surgery*. 2014.
11. Yang S, Hongjinda S, Hanna SS, et al. Utility of preoperative imaging in evaluating colorectal liver metastases declines over time. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2010; 12: 605-9.
12. Bloed W, van Leeuwen MS and Borel Rinkes IH. Role of intraoperative ultrasound of the liver with improved preoperative hepatic imaging. *The European journal of surgery = Acta chirurgica*. 2000; 166: 691-5.
13. Jarnagin WR, Bach AM, Winston CB, et al. What is the yield of intraoperative ultrasonography during partial hepatectomy for malignant disease? *Journal of the American College of Surgeons*. 2001; 192: 577-83.
14. Sahani DV, Kalva SP, Tanabe KK, et al. Intraoperative US in patients undergoing surgery for liver neoplasms: comparison with MR imaging. *Radiology*. 2004; 232: 810-4.
15. Cohen MP, Machado MA and Herman P. [The impact of intra operative ultrasound in

metastases liver surgery]. *Arq Gastroenterol*. 2005; 42: 206-12.

16. Tamandl D, Herberger B, Gruenberger B, et al. Adequate preoperative staging rarely leads to a change of intraoperative strategy in patients undergoing surgery for colorectal cancer liver metastases. *Surgery*. 2008; 143: 648-57.

17. Blyth S, Blakeborough A, Peterson M, Cameron IC and Majeed AW. Sensitivity of magnetic resonance imaging in the detection of colorectal liver metastases. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*. 2008; 90: 25-8.

18. Sietses C, Meijerink MR, Meijer S and van den Tol MP. The impact of intraoperative ultrasonography on the surgical treatment of patients with colorectal liver metastases. *Surgical endoscopy*. 2010; 24: 1917-22.

19. van Vledder MG, Pawlik TM, Munireddy S, Hamper U, de Jong MC and Choti MA. Factors determining the sensitivity of intraoperative ultrasonography in detecting colorectal liver metastases in the modern era. *Annals of surgical oncology*. 2010; 17: 2756-63.

20. Wagnetz U, Atri M, Massey C, Wei AC and Metser U. Intraoperative ultrasound of the liver in primary and secondary hepatic malignancies: comparison with preoperative 1.5-T MRI and 64-MDCT. *AJR American journal of roentgenology*. 2011; 196: 562-8.

21. D'Hondt M, Vandenbroucke-Menu F, Preville-Ratelle S, et al. Is intra-operative ultrasound still useful for the detection of a hepatic tumour in the era of modern pre-operative imaging? *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2011; 13: 665-9.

22. Hata S, Imamura H, Aoki T, et al. Value of visual inspection, bimanual palpation, and intraoperative ultrasonography during hepatic resection for liver metastases of colorectal carcinoma. *World journal of surgery*. 2011; 35: 2779-87.

23. Ferrero A, Langella S, Giuliante F, et al. Intraoperative liver ultrasound still affects surgical strategy for patients with colorectal metastases in the modern era. *World journal of surgery*. 2013; 37: 2655-63.

24. Wiering B, Ruers TJ, Krabbe PF, Dekker HM and Oyen WJ. Comparison of multiphase CT, FDG-PET and intra-operative ultrasound in patients with colorectal liver metastases selected for surgery. *Annals of surgical oncology*. 2007; 14: 818-26.

25. Choti MA, Kaloma F, de Oliveira ML, et al. Patient variability in intraoperative ultrasonographic characteristics of colorectal liver metastases. *Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960)*. 2008; 143: 29-34; discussion 5.

26. Parker GA, Lawrence W, Jr., Horsley JS, 3rd, et al. Intraoperative ultrasound of the liver affects operative decision making. *Annals of surgery*. 1989; 209: 569-76; discussion 76-

7.

27. Soyer P, Elias D, Zeitoun G, Roche A and Levesque M. Surgical treatment of hepatic metastases: impact of intraoperative sonography. *AJR American journal of roentgenology*. 1993; 160: 511-4.

28. Agrawal N, Fowler AL and Thomas MG. The routine use of intra-operative ultrasound in patients with colorectal cancer improves the detection of hepatic metastases. *Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*. 2006; 8: 192-4.

ARTICLE II - Colorectal cancer metastases: factors related to lesions found at surgery.

ARTICLE – II

Colorectal cancer metastases: factors related to lesions found at surgery.

Authors:

Antonio Nocchi Kalil

Angélica Maria Lucchese

Alex Schwengber

Eiji Suwa

Gabriel Garcia Rolim de Moura

From the Service of Oncological Hepato-biliary Surgery of Santa Rita Hospital, Complexo Hospitalar da Irmandade Santa Casa de Porto Alegre, Postgraduate Program in Hepatology (UFCSPA), Rio Grande do Sul, Brasil.

ABSTRACT

Introduction: the role of intra-operative ultrasound (IOUS) has been studied extensively. Identification of lesions in the hepatic parenchyma is more difficult when there is fibrosis or steatosis, which are increased by chemotherapy with oxaliplatin and irinotecan. Recently, the role of chemotherapy, lesion echogenesis and number of lesions and their relationship with IOUS findings has been object of interest. If these factors were known the choice of the right method would be possible. **Objective:** identify factors that can predict detection of new lesions. **Methods:** patients undergoing open hepatectomy for metastatic colorectal adenocarcinoma were prospectively included. All patients were submitted to one of the following imaging modalities: computed tomography (CT) and magnetic resonance (MR) of the abdomen with intravenous contrast or positron emission tomography (PET-CT). All IOUS were made by the same surgeon. The intra-operative findings were noted during or instantly after the operation to evaluate factors associated to new lesions. **Results:** 56 hepatectomies were evaluated in 49 patients. Half were males (50%), with a mean age of 57 years. In twelve patients (21.4% of the cases) new intra-operative lesions were found and confirmed on pathology. Only number of nodules higher than 4 was a predictive factor for the finding of new lesions at surgery in multivariate analysis. Patients with moderate or severe steatosis have increased chance to have new lesions, though not significantly. Size of the larger lesion, pre-operative chemotherapy, repeated hepatectomy, primary tumor location and time between imaging and surgery were not associated to new lesions. **Conclusion:** The chance of identifying new lesions at surgery is influenced by the number of lesions diagnosed in pre-operative exams. Some authors suggest that other factors may also be relevant.

Key-words: Hepatectomy. Intra-operative. Ultrasound.

Introduction

Colon is one of the most frequent sites of cancer anywhere in the world. 32600 new cases of colorectal cancer are expected to occur in Brazil in the year of 2014⁶. The liver is the most frequent first site of metastatic disease and it can be the only site in up to 40% of patients with advanced disease⁷⁻⁸. Complete hepatic resection, when feasible, is the only therapeutic alternative associated with higher survival⁹⁻¹¹.

Extensive fibrosis or steatosis can make more difficult the search for lesions in the hepatic parenchyma, more commonly when chemotherapy with oxaliplatin and irinotecan is used¹. In many institutions CT is the imaging modality of choice in the follow-up of colorectal cancer due to ease of acquisition and patient comfort¹²⁻¹³.

The first studies comparing pre-operative imaging exams with IOUS are from the 1980's¹⁴. The use of IOUS in hepatic resection is described in cancer as a guide for resection¹⁵. Recently, the role of chemotherapy, lesion echogenesis and number of lesions, and their relationship with IOUS findings have been the object of interest²⁻⁵. If these factors were known the choice of the right method would be possible in specific patients.

The goal of this study is to identify factors that can predict detection of new lesions.

Methods

An observational, cross-sectional study evaluated patients submitted to hepatectomy via laparotomy due to metastases from colorectal carcinoma operated at a single unit between October 2011 and August 2013.

Patients underwent at least one of the following imaging tests: CT or MR of the abdomen with intravenous contrast, or PET-CT. Results of pre-operative imaging were regularly discussed in weekly multidisciplinary meeting, when surgical planning was traced.

All images were reviewed by two specialized radiologists without the knowledge of intra-operative findings. The size, number and location of lesions were noted on a specific form.

Imaging acquisition was not standardized as many came from other services.

All IOUS were performed by the same surgeon, using equipment with curvilinear transducer (1.4 – 5 MHz, Siemens CH5-2), after hepatic mobilization.

Intra-operative findings noted during or immediately after operation included time, number and location of lesions, hepatic segments involved and whether lesions were palpable, visible, visible on IOUS or both.

New lesions identified by IOUS and not previously palpated were considered

identified by IOUS, and vice-versa. New lesions identified by palpation and observed by IOUS were considered as identified by both.

When a complete resection with negative border was considered impossible, the local destruction of the tumor with ablation by radiofrequency was considered.

Histological evaluation was used as gold standard for to estimate the sensitivity of imaging, by considering the rate of false negatives in pre-operative CT. With the maximum margin of error of 8% and level of confidence at 95%, it was calculated that 55 patients would be necessary. Statistical analysis was performed by STATA 11.2 (Copyright 1985-2009 Stata Corp LP, Texas 77845, USA).

Quantitative data was described by average and median, according to the distribution of the sample. Comparisons between groups were performed by Student's t test or its nonparametric equivalent, when Gaussian assumptions were broken. Comparisons were carried out with the chi-squared or Fisher exact test. Factors associated with new nodules were evaluated by univariate and multivariate analysis. Was considered statistically significant value of $p < 0.05$.

The work was submitted and approved by the ethics and research committee of the Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre and Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre according to protocol nº 3619/11 of 12/08/2011 and 1344/11 of 15/09/2011, respectively.

Results

56 hepatectomies in 49 patients were evaluated during the studied period. 15 patients had undergone a previous hepatectomy, 7 before the beginning of this study. Half of the patients were male (50%), with a mean age of 57 years. Table 1 shows the characteristics of the patients.

Tab 1 - Characteristics of the patients.

Variable	Number of Patients (%)
Age (years)	57 ± 12 (30 a 85)
Genre (masculine)	28 (50%)
Site of the Primary Tumor	
Colon	50 (89,3%)
Rectus	6 (10,7%)

Staging of the Primary Tumor	
T1 – T2	7 (12,5%)
T3 – T4	38 (67,9%)
Preoperative chemotherapy	
Yes	49 (87,5%)
No	5 (8,9%)
Steatosis	
No / Slight	25 (44,6%)
Moderated / Severe	13 (23,2%)

Two patients were submitted to hepatectomy in two times. In the first surgical time portal vein was linked in both. Two patients were submitted to radiofrequency associated to resection.

87,5% of the hepatectomies were submitted to pre-operative CT, 10,7% to MR and 3,5% to PET-CT. The average time between pre-operative imaging and surgery was 53 days.

In twelve patients (21,4% of the cases) new intra-operative lesions were found and confirmed on pathology. Of the 12 patients with new lesions, 11 had their lesions detected by palpation and IOUS. In one case palpation alone found a new small and superficial metastatic nodule 87,7% of the patients underwent pre-operative chemotherapy.

Analysis of predictive factors on detection of new lesions is illustrated in tab 2. Number of nodes higher than 4 and moderate to severe steatosis were predictive factors for the happening of new lesions in the intra-operative.

The size of the higher lesion, pre-operative chemotherapy, re-hepatectomy, the place of the primary tumor and the time between the imaging exam and surgery were not associated with a higher chance of new lesions.

Tab 2 - Univariate analysis of predictive factors on detection of new intra-operative lesions.

Variable	With new lesions (N=12)	Without new lesion (N=44)	p
Number of Nodes			
>4	9 (75%)	6 (13,6%)	<0,001
<4	3 (25%)	38 (86,4%)	
Size of the Higher Lesion	3,5 +-1,8	4,0 +-2,1	0,428

Chemotherapy			
Yes	12 (100%)	37 (88,1%)	0,575
No	0	5 (11,9%)	
Steatosis			
No/Slight	4 (36,4%)	21 (77,8%)	0,024
Moderate/Severe	7 (63,6%)	6 (22,2%)	
Re-hepatectomy	3 (25%)	12 (27,3%)	1,00
Site of Primary Tumor			
Colon	12 (100%)	38 (86,4%)	0,323
Rectus	0	6 (13,6%)	
Time Between Imaging Exam and Surgery			
< 30 days	2 (16,7%)	21 (47,7%)	0,096
> 30 days	10 (83,3%)	23 (52,3%)	

In a multivariate analysis the detection of additional metastasis was influenced by the number of lesions diagnosed in pre-operative exams. Patients with 4 or more lesions had higher chances to have new lesions detected in the intra-operative, what it's associated in a multivariate analysis (RP=4.71; IC 95%=1.43 to 15,4; p=0.011).

Patients with moderate to severe steatosis have a higher chance of new lesions, though this is not significantly (RP = 2.35; IC 95% = 0.88 a 6.28; p=0.090).

Discussion

In the last years, identifying which patients have higher chances of discovering new lesions during surgery is questionable. In this study we found new lesions in 21.4% of the cases, all being superficial lesions, easily detected by palpation. There are few studies that shows predisposing factors in this group of patients³⁻⁴. Different characteristics influencing tumor detection could cause different results on detection of new lesions during liver resection.

The number of patients undergoing metastatic liver surgery that are submitted to pre-operative chemotherapy is growing. In our study 87.7% of the patients were submitted to chemotherapies before the surgery. Was suggested that chemotherapy could difficult the staging of cancer by changing the liver tissue structure. In this study chemotherapy alone do not increased detection of new lesions during surgery. These results confirms Tamandl et al¹⁶,

Choti et al³ and Vledder et al⁴ studies, in which were not found associations between chemotherapy and changes in intra-operative staging.

The number of pre-operative detected lesions is suggested to influence intra-operative detection. Vledder⁴, Ferrero⁵ and Tamandl¹⁶ found this association while Choti³ does not. In our study we discover that the probability to find new lesions it's independently associated with the presence of multiple tumors. In patients with more than 4 nodules the chance of tracking new lesions during surgery is higher. The clinical implications of this it's important while patients with extensive hepatic disease are going through surgeries. IOUS have an important role by finding and treating all lesions.

In a multivariate analysis steatosis did not remain significant. Moderate and severe steatosis increases the probability of new lesions. These results confirm Chotiet al³ studies, that didn't found associationws between accuracy of IOUS and steatosis. However, if a big group of patients were analyzed this could be confirmed.

Some authors suggest that the echogenic characteristics of lesions could influence the accuracy of IOUS³⁻⁴. These metastasis can vary in a broad and continuous spectrum. The echogenicity of hepatic lesions were divided into hyperechogenic and hipoechogenic by Gruenberger et al². Vledder et al⁴ divided it into hyperechogenic, hipoechogenic and isoechogenic. Choti et al³ classified images in echogenicity (E score) varying from 1 to 5 and in sonographic pattern (P score) varying from 1 to 4³. The visual graduation design is a potential weakness of this kind of study because there is no graduating pattern. However, isoechogenic lesions are more difficult to diagnose by IOUS due to its similarity to hepatic parenchyma³⁻⁴. We opted in your study to not evaluate the echogenicity of metastatic lesions, as we didn't found an objective way of classifying it.

In 2013, Ferrero et al⁵ found that synchronic metastasis, metastasis in two lobes and body mass index higher than 30 are predictive factors for new lesions in the intra-operative.

One limitation of this study was that number and quality of pre-operative imaging exams was not uniform. Time between imaging and surgery was also variable. However, this numbers shows the reality about what can be done in our day life.

Our study demonstrates that finding new lesions in the operatory act is influenced by the number of lesions diagnosed in pre-operative exams. Studies with a larger number of patients are necessary to confirm this statement. Different authors suggest that other factors can influence. There are also unknown factors about the biological course of the tumor that can influence. The improve of our knowledge increases the chances of controlling this disease and its survival rates.

References

1. Frankel TL, Gian RK and Jarnagin WR. Preoperative imaging for hepatic resection of colorectal cancer metastasis. *Journal of gastrointestinal oncology*. 2012; 3: 11-8.
2. Gruenberger T, Jourdan JL, Zhao J, King J and Morris DL. Echogenicity of liver metastases is an independent prognostic factor after potentially curative treatment. *Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960)*. 2000; 135: 1285-90.
3. Choti MA, Kaloma F, de Oliveira ML, et al. Patient variability in intraoperative ultrasonographic characteristics of colorectal liver metastases. *Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960)*. 2008; 143: 29-34; discussion 5.
4. van Vledder MG, Pawlik TM, Munireddy S, Hamper U, de Jong MC and Choti MA. Factors determining the sensitivity of intraoperative ultrasonography in detecting colorectal liver metastases in the modern era. *Annals of surgical oncology*. 2010; 17: 2756-63.
5. Ferrero A, Langella S, Giuliente F, et al. Intraoperative liver ultrasound still affects surgical strategy for patients with colorectal metastases in the modern era. *World journal of surgery*. 2013; 37: 2655-63.
6. Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva. INCA. 2014 [Internet]. Brasil: Ministério da Saúde. Acesso em 26/4/2014. Disponível em <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/colorretal>
7. Weiss L, Grundmann E, Torhorst J, et al. Haematogenous metastatic patterns in colonic carcinoma: an analysis of 1541 necropsies. *J Pathol*. 1986; 150: 195-203.
8. Hugh TJ, Kinsella AR and Poston GJ. Management strategies for colorectal liver metastases--Part I. *Surg Oncol*. 1997; 6: 19-30.
9. de Haas RJ, Wicherts DA, Andreani P, et al. Impact of expanding criteria for resectability of colorectal metastases on short- and long-term outcomes after hepatic resection. *Annals of surgery*. 2011; 253: 1069-79.
10. Brown RE, Bower MR and Martin RC. Hepatic resection for colorectal liver metastases. *The Surgical clinics of North America*. 2010; 90: 839-52.
11. Tsukamoto S, Kinugasa Y, Yamaguchi T and Shiomi A. Survival after resection of liver and lung colorectal metastases in the era of modern multidisciplinary therapy. *Int J Colorectal Dis*. 2013.
12. Frankel TL and D'Angelica MI. Hepatic resection for colorectal metastases. *J Surg Oncol*. 2014; 109: 2-7.
13. Kulemann V, Schima W, Tamandl D, et al. Preoperative detection of colorectal liver

metastases in fatty liver: MDCT or MRI? *European journal of radiology*. 2011; 79: e1-6.

14. Makuuchi M, Hasegawa H and Yamazaki S. Intraoperative ultrasonic examination for hepatectomy. *Ultrasound in medicine & biology*. 1983; Suppl 2: 493-7.

15. Makuuchi M, Torzilli G and Machi J. History of intraoperative ultrasound. *Ultrasound in medicine & biology*. 1998; 24: 1229-42.

16. Tamandl D, Herberger B, Gruenberger B, et al. Adequate preoperative staging rarely leads to a change of intraoperative strategy in patients undergoing surgery for colorectal cancer liver metastases. *Surgery*. 2008; 143: 648-57.

3 CONCLUSÕES

1. A ultrassonografia intraoperatória mostrou-se com maior acuidade na identificação de metástases hepáticas quando comparada a tomografia computadorizada ou ressonância nuclear magnética pré-operatórias.
2. Na detecção de novas lesões, a ultrassonografia intraoperatória mostrou-se com igual sensibilidade que a palpação.
3. A USIO não foi útil como método isolado de estadiamento tumoral realizado durante o ato operatório.
4. A ultrassonografia intraoperatória demonstra contribuir no esclarecimento sobre a natureza dos nódulos palpados pelo cirurgião.
5. A ultrassonografia intraoperatória é importante na sua capacidade em determinar as relações vasculares dos tumores hepáticos, sendo o único método disponível de maneira dinâmica na sala de cirurgia.
6. A diferenciação entre o propósito da USIO é importante, tendo-se que ter em mente a expectativa sobre o que o exame irá oferecer, se aprimorar o estadiamento tumoral, se avaliar as relações anatômicas.
7. O número de lesões hepáticas encontradas em exames de imagem pré-operatórios é fator que aumenta o risco de se encontrar novas lesões durante a cirurgia.
8. A presença de esteatose hepática não é fator que aumenta o risco de se encontrar novas lesões no intraoperatório, porém parece haver uma associação, que poderia ser confirmada ou afastada em estudos com maior número de pacientes.
9. A quimioterapia pré-operatória, o sítio do tumor primário e a re-hepatectomia não são fatores associados à possibilidade de se encontrar novas lesões no intraoperatório.

4 EXPECTATIVAS FUTURAS

- Novos estudos com protocolos objetivos de avaliação com a intenção de se determinar o papel isolado da USIO assim como da palpação e visualização, diferenciando entre avaliação anatômica e estadiamento poderiam ser realizados.
- Novos estudos no sentido de se buscar esgotar as possibilidades de diferentes fatores, até mesmo ainda não considerados, que possam influenciar em nossos achados intraoperatórios poderiam ser realizados.
- A ecogenicidade da lesão à USIO pode nos sugerir que se tratam de tumores com comportamentos biológicos diferentes? Com expectativas de vida diferentes?
- Se soubermos qual paciente terá uma maior chance de ter nova lesão durante o intraoperatório, será que poderíamos abrir mão da USIO em casos selecionados de lesão única e periférica?

ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO UFCSPA

Parecer Consubstanciado de Projeto de Pesquisa

Título do Projeto: Uso da ultra-sonografia intra operatório em ressecções de metástases hepáticas de cancer colorretal

Pesquisador Responsável Antonio Nocchi Kalil Parecer nº 1433/11

Data da Versão 10/06/2011

Cadastro 795/11

Data do Parecer 15/09/2011

Grupo e Área Temática Classificação utilizada pela CONEP

Objetivos do Projeto

Geral: detectar a taxa de modificação o plano cirúrgico com o uso da ultra sonografia intra operatório em cirurgias de ressecção de metástases hepáticas de cancer colorretal em pacientes avaliados por tomografia computadorizada e/ou ressonância magnética no pré-operatório submetidos a hepatectomia no serviço de cancerologia cirurgica do Hospital Santa Rita da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre

Específicos: identificar as possíveis características associadas que influenciam na detecção de novas lesões no trans-operatório

Sumário do Projeto

estudo transversal, será realizado no serviço de cancerologia do Hospital Santa Rita - ISCMPA serão incluídos pacientes diagnosticados com neoplasia colorretal, com sítio primário controlado e com lesão metastática hepática potencialmente ressecável

serão excluídos os pacientes com um segundo tumor primário; e pacientes com doença metastática extra-hepática, exceto doença pulmonar ressecável.

neste estudo serão incluídos todos os pacientes atendidos no ambulatório do Serviço de Cancerologia Cirurgica, diagnosticados com neoplasias colorretal, com sítio primário controlado e com lesão metastática hepática no período de junho de 2011 até janeiro de 2013.

Itens Metodológicos e Éticos	Situação
Título	Adequado
Autores	Adequados
Local de Origem na Instituição	Adequado
Projeto elaborado por patrocinador	Não
Aprovação no país de origem	Não necessita
Local de Realização	Outro (citar no comentário)
Outras instituições envolvidas	Sim
Condições para realização	Adequadas

Comentários sobre os itens de identificação
serviço de cancerologia do Hospital Santa Rita - ISCMPA

Introdução	Adequada
------------	----------

Comentários sobre a Introdução

Objetivos	Adequados
-----------	-----------

Comentários sobre os Objetivos

Pacientes e Métodos	
Delimitação	Adequado
Tamanho de amostra	Total 80. Local 50.
Cálculo do tamanho da amostra	Adequado
Participantes pertencentes a grupos especiais	Não
Seleção equitativa dos indivíduos participantes	Adequada
Crterios de inclusão e exclusão	Adequados
Relação risco- benefício	Não se aplica
Uso de placebo	Não utiliza

Período de suspensão de uso de drogas (wash out)	Não utiliza
Monitoramento da segurança e dados	Não se aplica
Avaliação dos dados	Adequada - quantitativa
Privacidade e confidencialidade	Comentário
Termo de Consentimento	Comentário
Adequação às Normas e Diretrizes	Sim

Comentários sobre os itens de Pacientes e Métodos

Cronograma	Adequado
Data de início prevista	
Data de término prevista	
Orçamento	Adequado
Fonte de financiamento externa	Agência de fomento

Comentários sobre o Cronograma e o Orçamento

Referências Bibliográficas	Adequadas
----------------------------	-----------

Comentários sobre as Referências Bibliográficas

Recomendação

Aprovar

Comentários Gerais sobre o Projeto

ANEXO B – PARECER CONSUBSTANCIADO - IRMANDADE DA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE PORTO ALEGRE



Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre

Rua Prof. Arnes Dias, 295 – Telefones: (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.rhce.br



PARECER CONSUBSTANCIADO

Parecer nº 359/11

Protocolo nº 3619/11

Título: “Uso da ultra-sonografia intra-operatória em ressecções de metástases hepáticas de câncer colorretal”.

Pesquisador Responsável: Antônio Nocchi Kalil

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

Data de Entrada: 12/08/2011

II – Objetivos - Objetivo Geral: Detectar a taxa de modificação do plano cirúrgico com o uso da ultra-sonografia intra-operatória em cirurgias de ressecção de metástases hepáticas de câncer colorretal em pacientes avaliados por tomografia computadorizada e/ou ressonância magnética no pré-operatório submetidos a hepatectomia no Serviço de Oncologia Cirúrgica do Hospital Santa Rita da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre.
Objetivos Específicos: Identificar as possíveis características associadas que influenciam na detecção de novas lesões no trans-operatório.

III - Sumário do Projeto

Descrição e caracterização da amostra: Estudo descritivo transversal. Serão incluídos todos os pacientes atendidos no ambulatório do Serviço de Oncologia Cirúrgica do Hospital Santa Rita da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, diagnosticadas com neoplasia colorretal, com sítio primário controlado e com lesão metastática hepática potencialmente ressecável, no período de outubro de 2011 até maio de 2013.

Crterios de inclusão: • Pacientes diagnosticados com neoplasia colorretal, com sítio primário controlado e com lesão metastática hepática potencialmente ressecável.

Crterios de exclusão: • Pacientes com um segundo tumor primário;
 • Pacientes com doença metastática extra-hepática, exceto doença pulmonar ressecável.

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

IV - Comentários:

- **Justificativa do uso de placebo** – Não se aplica.
- **Análise de riscos e benefícios** – Segundo os autores, não há riscos associados à participação no estudo.

Comitê de Ética em Pesquisa – CEP/SCMPA – Fone/Fax: (51) 3214-8371 – e-mail: cep@santacasa.rhce.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 (OHRP) sob número: IRB0000500.
 FIA – Federalwide Assurance sob número: FWA0002946.



Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre

Rua Prof. Azenes Dias, 295 - Telefone: (51) 3214.8000 - 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



- Adequação do termo de consentimento e forma de obtê-lo - Adequado.
- Informação adequada quanto ao financiamento - Adequado.
- Outros centros no caso de estudos multicêntricos - Não se aplica.

V - Parecer do Relator — "Após avaliação 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: 06/09/11.

"Projeto e Termo de Consentimento, 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, 12 de Setembro de 2011.

Prof. Dr. Cláudio Teixeira
Coordenador do CEP/ISCMPA

ANEXO C – FICHA PARA COLETA DE DADOS INTRAOPERATÓRIOS

1. Nome: _____
 Idade: ____ Sexo: ____ Data de Nasc: ____/____/____ Reg _____

2. Performance Status (escore ECOG): 0 1 2 3 4/ ASA: I II III IV

3. Co-morbidades: Obesidade(IMC)____ HAS: Sim Não DM: Sim Não DPOC: Sim Não
 Cardiopatia: Sim Não
 Outra/Qual: _____

4. Hepatopatia: Sim Não Child-Pugh: _____ Vírus: B C Não Álcool: Sim Não

5. Laboratoriais: (____/____/____) TGO: _____ TGP: _____ BT: _____ BD: _____ Albumina: _____
 HT: _____ HB: _____ Plaq: _____ INR: _____ KTTTP: _____ Creat: _____
 Uréia: _____ GGT _____ Fosf Alc _____ Glicose: _____

6. Diagnóstico AP prévio: Bem Diferenciado Moderadamente diferenciado
 Pouco diferenciado
 Sítio do 1o: Cólon Ascendente Cólon Transverso Cólon Descendente Reto Sigmóide
 Outro: _____ Nº de Gânglios/Positivos: ____/____ Data da ressecção: ____/____/____
 T: _____ N: _____ M: _____
 CEA: ____/____/____: _____, ____/____/____: _____, Ressecção Hepát prévia: Sim Não

8. Metástase (segmento, tamanho): Sincrônica Metacrônica
 TC ____/____/____: _____

 RNM ____/____/____: _____

 Eco ____/____/____: _____

9. Tratamento QT prévios: Sim Não
 Qual: _____

10. Data da cirurgia (hepática): ____/____/____ Cirurgia proposta: _____

11. Tipo de ressecção realizada: a) Metastasectomia b) Bisegmentectomia c) Hepatectomia Dir
 d) Hepatectomia Esq e) Trisegmentectomia Dir f) Trisegmentectomia Esq
 g) Hepatectomia Central

12. Palpação detectou novas lesões: Sim (_____) Não
 US foi considerada útil: Sim (_____) Não

13. Eco detectou novas lesões: Sim Não Ecogenicidade (da maior): Hipoeco Hipereco Isoeco

Localização e tamanho dos novos nódulos(segmm/cm): _____

12. Tratamento de ablação adicional: Sim Não Qual: _____

13. Anatomo: _____ Margem da ressecção: _____ mm R0 R1 R2

Alterações hepáticas: Esteatose: Sim Não Esteatohepatite: Sim Não
 Alteração vasc: Sim Não Fibrose: Sim Não Cirrose: Sim Não

ANEXO D – FICHA PARA COLETA DE DADOS RADIOLÓGICOS
FICHA DE COLETA DE DADOS – RADIOLOGIA

Nome: _____

Número: _____

TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA: ____/____/____

SEGMENTO	TAMANHO

RESSONANCIA MAGNÉTICA: ____/____/____.

SEGMENTO	TAMANHO

Obs: _____