



Revista Portuguesa  
de

# irurgia

II Série • N.º 14 • Setembro 2010

# Quimioterapia pré-operatória nas metástases hepáticas de carcinoma colo-rectal ressecáveis: uma estratégia consensual?

Pre-operative chemotherapy in resectable liver metastasis of colo-rectal carcinoma: a consensus strategy?

*Hugo Pinto Marques<sup>1</sup>, Carlos Carvalho<sup>2</sup>, Vasco Ribeiro<sup>1</sup>, Ana Marta Nobre<sup>1</sup>, Paulo Soares Mira<sup>1</sup>, Eduardo Barroso<sup>3</sup>*

<sup>1</sup> Centro Hepato-Bilio-Pancreático e de Transplantação, Hospital Curry Cabral, Lisboa

<sup>2</sup> Director da Unidade de Oncologia, Centro Hepato-Bilio-Pancreático e de Transplantação, Hospital Curry Cabral, Lisboa

<sup>3</sup> Director, Centro Hepato-Bilio-Pancreático e de Transplantação, Hospital Curry Cabral, Lisboa

1º PRÉMIO DAS COMUNICAÇÕES DO XXX CONGRESSO NACIONAL DA SOCIEDADE PORTUGUESA DE CIRURGIA  
1ST PRIZE OF FREE PAPERS FROM THE XXX NATIONAL CONGRESS OF PORTUGUESE SOCIETY OF SURGERY

## RESUMO

**Introdução:** Nos doentes com metástases hepáticas de carcinoma colo-rectal (MHCCR) inicialmente ressecáveis, nenhum estudo, até à data, concluiu claramente que a administração de quimioterapia prévia à cirurgia permita ganho significativo na sobrevivência. O objectivo deste estudo é avaliar, retrospectivamente, o papel da quimioterapia “neo-adjuvante” em doentes com MHCCR ressecáveis de início, tratados num único centro especializado em cirurgia hepática.

**Material e Métodos:** Análise da base de dados do Serviço inserida num registo internacional ([www.livermetsurvey.org](http://www.livermetsurvey.org)) e de uma base de dados prospectiva iniciada em 2004 relativa à discussão multidisciplinar de todos os doentes tratados. Entre Abril de 1996 e Outubro de 2009, foram analisados 411 doentes consecutivos submetidos a cirurgia de ressecção hepática por MHCCR. Destes, 104 doentes (25,3%) considerados previamente irressecáveis foram excluídos do estudo. Os 307 doentes inicialmente ressecáveis foram divididos em dois grupos: G1, doentes submetidos a quimioterapia “neo-adjuvante” (n=168, 54,7%); G2, doentes submetidos a cirurgia “de início” (n=139, 45,3%). Os dois grupos foram analisados comparativamente tendo como medidas de avaliação do potencial impacto da quimioterapia as morbilidade e mortalidade peri-operatórias e os tempos de sobrevivência, livre de recidiva e global. A análise estatística foi realizada com o *PASW statistics* 18.0 (Chicago, Illinois).

**Resultados:** O tempo de seguimento médio foi de 26 + 23 meses. No grupo G1 foram significativamente mais frequentes – lesões síncronas (G1: 69,5%; G2: 28,9%, p=0,00), bem como lesões múltiplas (G1: 26,3% > 4 metástases, G2: 7,4% > 4 metástases, p=0,00) e bilobares (G1: 45,5% ; G2: 20%, p=0,00). Não se verificou diferença significativa na taxa de ressecções R0 (94,6%/92,7%), na morbilidade major (G1: 11,5%, G2: 10,2% , N.S.) ou na mortalidade (G1:4,8%, G2: 1,5%, N.S.). Verificou-se diferença significativa na sobrevida global aos 3 e 5 anos: em G1 foi de 50 e 37% respectivamente, sendo em G2 de 72 e 57% (p=0,002). Da mesma forma, a



sobrevida livre de recidiva teve também uma diferença significativa entre os dois grupos: G1, 24% aos 3 anos e 15% aos 5 anos; G2, 50% aos 3 anos e 31% aos 5 anos ( $p=0.00$ ). Em análise multivariada apenas os gânglios (N) do tumor primário e o nº de metástases se associaram à sobrevida global, sendo a sobrevida livre de recidiva associada ao número de metástases, à margem > 10 mm e à administração de quimioterapia pré-operatória.

**Conclusões:** A quimioterapia “neo-adjuvante” não se associou a um aumento da morbilidade ou mortalidade peri-operatórias, mas também não se associou a aumento da taxa de ressecções R0, da taxa de hepatectomias mais limitadas ou a qualquer aumento na sobrevivência, em qualquer dos subgrupos de doentes avaliados. A opção pela quimioterapia “neo-adjuvante” neste grupo de doentes não pode ser recomendada de forma generalizada. Até que novos estudos prospectivos forneçam dados mais conclusivos a decisão deve ser individualizada.

## INTRODUÇÃO

Actualmente, o benefício da quimioterapia pré-operatória em doentes com metástases hepáticas irresssecáveis de carcinoma colorectal (CCR) está bem estabelecido<sup>1-3</sup>. Contudo, o seu papel em metástases ressecáveis tem sido bastante menos estudado. Teoricamente, a quimioterapia pré-operatória poderia ter vários benefícios potenciais, nomeadamente aumentar a taxa de ressecções R0, permitir ressecções hepáticas mais limitadas, controlar a doença micrometastática e testar a agressividade biológica da doença. No entanto, estes benefícios potenciais não têm sido claramente demonstrados, e nenhum ensaio concluiu claramente que a administração de quimioterapia prévia à cirurgia em doentes com metástases ressecáveis se associe a ganho significativo na sobrevivência<sup>4</sup>. Por outro lado, a quimioterapia pré-operatória pode ter riscos e efeitos deletérios, inclusivé sobre o próprio parenquima hepático, que podem aumentar a morbilidade e mortalidade peri-operatórias; e finalmente a resposta à quimioterapia poderá também dificultar a posterior detecção e a ressecção das metástases mais pequenas.

Em doentes com metástases hepáticas ressecáveis de CCR, um ensaio de fase III<sup>5</sup> sugeriu que a combina-

ção de quimioterapia pré-operatória e pós-operatória poderia aumentar o intervalo livre de doença após a ressecção, mas sem qualquer ganho na sobrevida global. Mas neste ensaio, não era possível determinar se o mesmo resultado não poderia ser obtido apenas com administração de quimioterapia pós-operatória.

Apesar do escasso benefício demonstrado, um painel de peritos assumiu recentemente<sup>6</sup>, recomendar a quimioterapia pré-operatória nas metástases hepáticas consideradas ressecáveis. Contudo, face às limitações dos dados actualmente disponíveis e aos riscos acrescidos da quimioterapia pré-operatória, a sua administração neste contexto continua a ser bastante controversa. Dada a importância desta decisão na prática clínica, torna-se relevante reanalisar as séries das várias instituições e procurar avaliar o impacto que a administração da quimioterapia poderá ou não ter tido neste grupo particular de doentes.

O objectivo deste estudo é avaliar, retrospectivamente, o papel da quimioterapia “neo-adjuvante” em doentes com MHCCR ressecáveis de início, tratados num único centro especializado em cirurgia hepática.

## MATERIAL E MÉTODOS:

### Seleccção da população em estudo

Foi realizada uma análise da base de dados do Serviço já inserida num registo internacional ([www.livermetsurvey.org](http://www.livermetsurvey.org)) e de uma base de dados prospectiva iniciada em 2004 relativa à discussão multidisciplinar de todos os doentes tratados.

Entre Abril de 1996 e Outubro de 2009, foram discutidos em reunião multidisciplinar 695 doentes com metástases hepáticas de carcinoma colo-rectal. Destes, foram submetidos a intervenção cirúrgica 446 doentes, sendo a ressecção impossível em 35 doentes (7.8%) que foram apenas submetidos a laparotomia exploradora. Quatrocentos e onze doentes foram submetidos a cirurgia de ressecção hepática por MHCCR. Dos 411 doentes ressecados, 104 doentes (25,3%) foram considerados previamente irresssecáveis em avaliação multidisciplinar. A irresssecabilidade foi determinada



pela impossibilidade de ressecar as lesões deixando pelo menos 30% de parênquima restante funcionante (causas: dimensão das lesões n=51, nº de lesões n=27, invasão vascular n=18, outros n=8). ou pela presença de doença extra-hepática concomitante irresssecável. Os doentes considerados irresssecáveis pelo nosso grupo, nos quais se incluem os doentes submetidos a hepatectomias em dois tempos<sup>7</sup>, foram excluídos deste estudo. Foram apenas estudados os 307 doentes considerados como inicialmente ressecáveis.

### Quimioterapia pré-operatória

A decisão de administrar quimioterapia pré-operatória foi decidida, caso a caso, na nossa reunião multidisciplinar, ou fora já tomada previamente à referência do doente ao nosso grupo. A resposta à quimioterapia foi considerada como “resposta completa” quando havia total desaparecimento imagiológico das lesões, “resposta parcial” quando a redução das dimensões era superior a 50%, “Estabilização” quando a redução era inferior a 50% ou se registava um crescimento inferior a 25%, e progressão quando se registava um crescimento das lesões superior a 25%. A monitorização dos níveis séricos de CEA e CA 19.9 foi também utilizada para complementar a avaliação da resposta.

O intervalo entre o último ciclo de quimioterapia e a ressecção hepática foi de 3 a 4 semanas para a maioria dos regimes, com excepção daqueles que incluíam Bevacizumab no qual respeitámos um intervalo de 6 semanas.

### Ressecção hepática

O objectivo da cirurgia foi a ressecção radical da doença procurando obter uma margem de pelo menos 1 cm. Quando não foi possível obter margem livre, quer devido à relação vascular dos tumores quer devido à necessidade de uma ressecção mais económica, a ressecção foi ainda assim realizada desde que completa.<sup>8</sup> Foi definida como ressecção “major” a ressecção anatómica de 3 ou mais segmentos.

### Seguimento

O seguimento foi planeado ao 1º mês e a partir daí

a cada 3 a 4 meses com avaliação clínica e laboratorial, incluindo CEA e CA 19.9, e ecografia abdominal ou TC com contraste endovenoso até aos 3 anos, passando a um controlo semestral a partir desse período. A administração de quimioterapia pós-operatória foi decidida pelo oncologista que acompanhou o doente.

Os 307 doentes inicialmente ressecáveis foram divididos em dois grupos: G1, doentes submetidos a quimioterapia “neo-adjuvante” (n=168, 54.7%); G2, doentes submetidos a cirurgia “de início” (n=139, 45.3%). Os dois grupos foram analisados comparativamente tendo em conta os estádios T e N do tumor primário, sincronicidade, nº e tamanho das metástases, bilateralidade e presença de metástases extra-hepáticas. Foram também comparados o nº de ressecções “major”, nº de ressecções simultâneas, a taxa de ressecções R0, e a substituição ou não de quimioterapia pós-operatória.

### Sobrevivência e tratamento estatístico

Foram utilizadas como medidas de avaliação do potencial impacto da quimioterapia a morbidade e mortalidade peri-operatórias e os tempos de sobrevida livre de recidiva e global. A sobrevivência global foi obtida a partir da data da primeira hepatectomia até à data das últimas notícias ou da morte. A sobrevivência livre de doença foi obtida a partir da data da primeira hepatectomia até à data da primeira recidiva, das últimas notícias se livre de doença ou da morte. As diferenças entre os grupos foram avaliadas com os testes do Qui-quadrado, Exacto de Fisher, T de Student e Mann-Withney. As curvas de sobrevivência actuarial foram calculadas com o teste de Kaplan-Meier e as diferenças entre as curvas foram avaliadas com o Log Rank. Para a análise multivariada foi utilizado o modelo de regressão de Cox. Foi considerado estatisticamente significativo um  $p < 0.05$  (PASW statistics 18.0, Chicago, Illinois).

## RESULTADOS

O tempo de seguimento médio foi de  $26 \pm 23$  meses. Foram perdidos da avaliação 19 doentes (6.1%).



Tabela 1. Dados demográficos dos dois grupos em estudo relativos aos doentes, tumor primário e metástases

	GRUPO 1 (Quimioterapia pré-operatória, n=168)	GRUPO 2 (Sem Quimioterapia pré-operatória, n=139)	P
Idade	61.2 ± 10.1	64.7 ± 9.5	0.37
Sexo masculino	106 (63.1%)	101 (72.7%)	0.87
Primário recto	51 (30.5%)	47 (34.3%)	0.53
TNM primário			
T3	120 (76.4%)	101 (75.9%)	0.37
T4	21 (13.4%)	15 (11.3%)	
N0	65 (42.8%)	80 (60.6%)	
N1	55 (36.2%)	36 (27.3%)	
N2	32 (21.1%)	16 (12.1%)	
Síncronas	116 (69.5%)	39 (28.9%)	0.009
Nº de metástases			
1 metástase	56 (33,5%)	87 (64%)	0.000
4 ou mais metástases	44 (26.3%)	10 (7.4%)	
Tamanho da maior metástase			
< 5 cm	129 (81.6%)	97 (77.6%)	0.76
Média	35.0 ± 18 mm	35.14 ± 17 mm	0.95
Dç bilobar	76 (45.5%)	27 (20%)	0.000
CEA	16.6 ± 20	35.4 ± 90	0.09
Dç extra-hepática concomitante (potencialmente ressecável)	16 (9.5%)	8 (5.8%)	0.28

Os grupos eram comparáveis em sexo, idade, tamanho da maior metástase (G1: 35.0 ± 18 mm; G2: 35.1 ± 17mm, n.s.), e presença de doença extra-hepática concomitante (G1: n=16, 9.5%; G2: n=8, 5.8%, n.s.). Os dados demográficos de ambos os grupos encontram-se discriminados na **tabela 1**.

Aos doentes submetidos a quimioterapia “neo-adjuvante” foram administrados uma média de 9.4 ± 7 ciclos. Neste grupo foram mais frequentes as lesões síncronas (G1: 69.5%; G2: 28.9%, p=0.00), bem como as lesões múltiplas (G1: 26.3% ≥ 4 metástases, G2: 7.4% ≥ 4 metástases, p=0.00) e bilaterais (G1: 45.5% ; G2: 20%, p=0.00). Em G1 houve mais frequentemente doentes com tumor primário N1 ou N2. (G1:57.3%, G2:39.4%, p=0.009)

Os dados relativos à ressecção hepática, morbidade, mortalidade e recorrência encontram-se discriminados na **tabela 2**. As ressecções major foram mais frequentes em G1 do que em G2 (43.5% para 30.7%,

p=0.02), sendo também mais frequentes as reintervenções neste grupo (4.2% em G1 e 1.4% em G2) . A frequência de ressecções R0, a margem livre média, a associação da ressecção simultânea do tumor primário e de radiofrequência intra-operatória foram equivalentes nos dois grupos. As necessidades transfusionais per-operatórias, a média de dias de internamento, a morbidade major e a mortalidade foram também equivalentes nos dois grupos. Apesar de a percentagem de doentes submetidos a quimioterapia adjuvante ter sido semelhante nos dois grupos (G1: 42.9%; G2: 4.7%), o número médio de ciclos foi mais elevado em G2 ( G1: 7 ± 4; G2: 9.7 ± 5, p=0.008).

#### Sobrevivência global e livre de doença

A sobrevida global para o grupo de 307 doentes estudados foi de 60% aos 3 anos e 46% aos 5. Verificou-se uma diferença significativa entre os dois grupos na sobrevida global aos 3 e 5 anos: em G1 foi de



Tabela 2. Dados relativos à ressecção hepática, morbidade, mortalidade, e quimioterapia pós-operatória

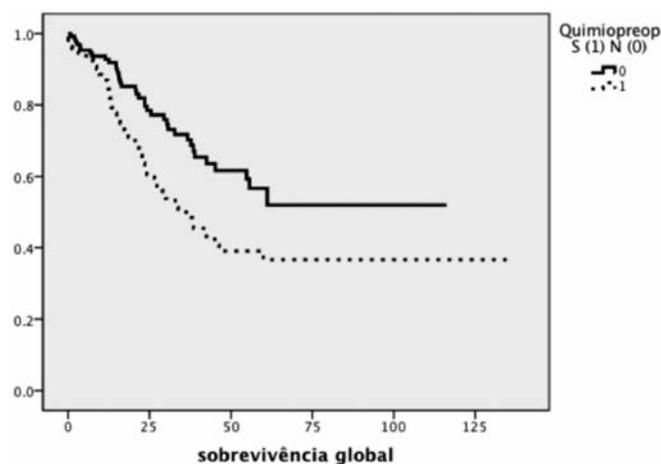
	GRUPO 1 (Quimioterapia pré-operatória, n=168)	GRUPO 2 (Sem Quimioterapia pré-operatória n=139)	P
Ressecções Major	73 (43.5%)	42 (30.7%)	0.02
Ressecção R0	139 (94.6%)	115 (92.7%)	0.61
Margem livre de tumor (mm)	9.3 ± 7	10.1 ± 7	0.90
Ressecção simultânea do tumor primário	21 (12.6%)	15 (10.9%)	0.66
Radiofrequência intra-operatória	15 (8.9%)	6 (4.3%)	0.11
Sem transfusão per-operatória	71 (68.9%)	57 (67.9%)	0.98
Morbilidade	18 (11.5%)	13 (10.2%)	0.84
Reintervenções	7 (4.2%)	2 (1.4%)	0.01
Mortalidade	8 (4.8%)	2 (1.5%)	0.19
Dias de internamento	7.6 ± 6	6.9 ± 3	0.39
Quimioterapia adjuvante	72 (42.9%)	58 (41.7%)	0.90
Nº médio de ciclos	7 ± 4	9.7 ± 5	0.008

50 e 37% respectivamente, sendo em G2 de 72 e 57% (p=0.002) (**figura 1**). Da mesma forma, a sobrevivência livre de recidiva teve também uma diferença significativa nos dois grupos: G1, 24% aos 3 anos e 15% aos 5 anos; G2, 50% aos 3 anos e 31% aos 5 anos (p=0.00) (**figura 2**).

Em análise bivariada, os factores de prognóstico com significado estatístico para a sobrevivência global foram o *status* N+ do tumor primário, a forma de apresentação síncrona das metástases, o nº de metástases superior a 3 e a instituição de quimioterapia pré-operatória. A análise multivariada revelou como variáveis independentes de prognóstico o *status* N+ e a presença de mais de 3 metástases (**tabela 3**).

Na análise bivariada dos factores de prognóstico para sobrevivência livre de doença tiveram significado estatístico o *status* N+ do tumor primário, a forma de apresentação síncrona, o nº de metástases superior a 3, a quimioterapia pré-operatória e uma margem livre de tumor igual ou superior a 10 mm. Em análise multivariada apenas o nº de metástases, a margem > 10 mm e a instituição de quimioterapia pré-operatória se revelaram variáveis independentes de prognóstico (dados não representados).

Figura 1. Sobrevivência global por grupos

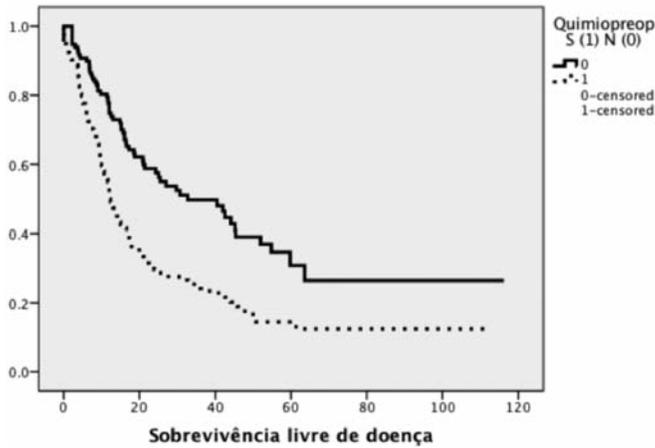


### Recidiva

A análise do padrão de recidiva (**tabela 4**) mostra que a taxa de recidiva global foi mais frequente no grupo dos doentes submetidos a quimioterapia pré-operatória. Neste grupo, a recidiva hepática isolada ou associada a recidiva extra-hepática foi mais frequente, sendo a recorrência extra-hepática comparável nos dois grupos. Não se registaram diferenças na recidiva na tranche de hepatectomia.



Figura 2. Sobrevivência livre de doença por grupos



A análise da recidiva intra-hepática isolada (tabela 5) revela como factores de prognóstico em análise bivariada o nº de metástases > 3, a doença bilobar e a utilização de quimioterapia pré-operatória. Em análise multivariada revelaram-se variáveis independentes para recidiva intra-hepática isolada o nº de metástases > 3 e a quimioterapia pré-operatória.

**Análise estratificada por subgrupos:**

*Mais de 3 metástases:*

A sobrevivência global aos 3 e 5 anos para os doentes com mais de 3 metástases que realizaram quimioterapia pré-operatória foi de 43% e 28% respectivamente,

sendo de 34 e 17% para os doentes em que a quimioterapia pré-operatória não foi administrada. (P=0.79). No doentes com 3 ou menos metástases a sobrevivência global aos 3 e 5 anos foi de 55% e 42% para os doentes que realizaram quimioterapia pré-operatória e de 75% e 62% para aqueles em que não foi administrada (P=0.007) (figura 3). A sobrevivência livre de doença aos 3 e 5 anos para os doentes com mais de 3 metástases submetidos a quimioterapia foi de 14 e 8% respectivamente sendo de 13% aos 3 e 13% aos 5 anos nos doentes em que não foi administrada (P=0.47). Neste grupo de doentes, a recidiva intra-hepática isolada foi de 22.2% (2/9) para os doentes que não realizaram quimioterapia pré-operatória e de 43.6% (17/39) para aqueles em que foi realizada (P=0.013).

*Metástase única < 5 cm*

Nos doentes com uma metástase única inferior a 5 cm a sobrevivência global aos 3 e 5 anos para os doentes submetidos a quimioterapia pré-operatória foi de 54% e 42% respectivamente, sendo de 75% e 61% aos 3 e 5 anos nos doentes que não foram submetidos a quimioterapia pré-operatória (P=0.02). Nos doentes com mais de uma metástase ou mais de 5 cm de dimensão a sobrevivência global foi de 32% e 22% aos 3 e 5 anos nos doentes submetidos a quimioterapia pré-operatória e de 68% e 44% aos 3 e 5 anos nos

Figura 3. Sobrevivência global: Correlação entre Quimioterapia pré-operatória e nº de metástases

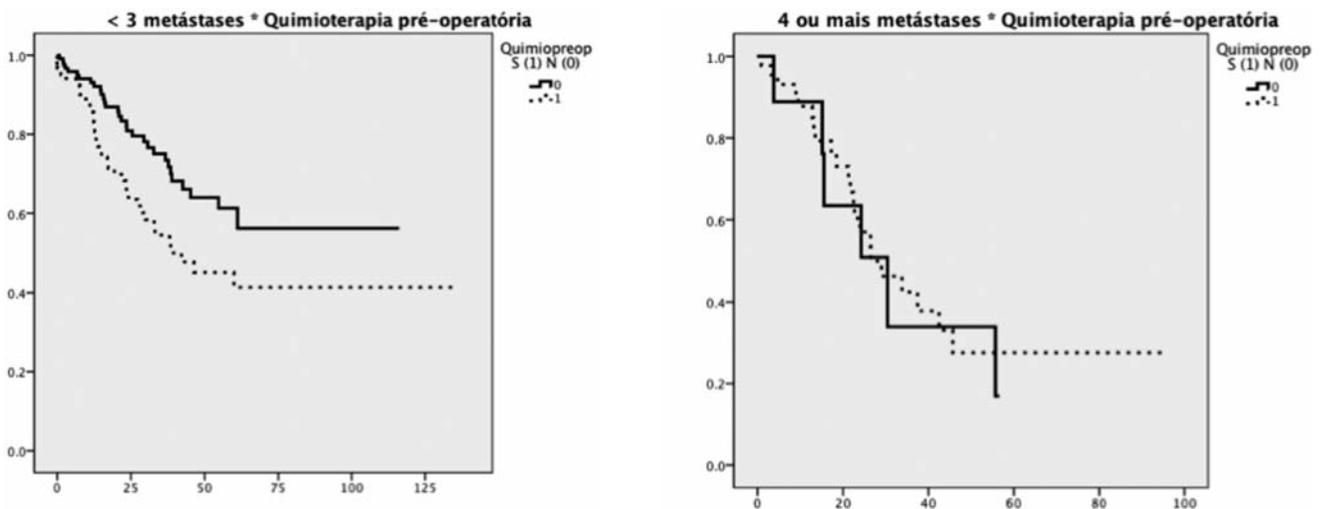


Tabela 3. Factores de prognóstico para sobrevivência global.

	Sobrevivência 5a	P Análise bivariada (log rank)	P Análise multivariada (Modelo de regressão de Cox)
Tumor Primário	51%	0.32	
T2	45%		
T3	47%		
T4			
N0	51%	<b>0.01</b>	<b>0.04</b> HR 0.6 (CI 95%: 0.33-1.03)
N1	46%		
N2	12%		
Cólon	47%	0.52	
Recto	42%		
Síncronas	35%	<b>0.002</b>	0.54
Metacronas	57%		
Nº de metástases		<b>0.004</b>	<b>0.036</b> HR 1.38 (CI 95%: 0.5-3.4)
1	58%		
2	41%		
3	32%		
4 ou mais	25%		
Tamanho da maior metástase		0.12	
< 5 cm	47%		
≥ 5 cm	33%		
Metástases unilaterais	52%	0.006	
Metástases bilaterais	30%		
Ressecção		0.54	
R0	45%		
R1	63%		
Margem livre		0.67	
< 1 cm	41%		
≥ 1 cm	48%		
Quimioterapia pré-operatória		<b>0.002</b>	0.64
Sim	37%		
Não	57%		
Resposta à quimioterapia pré-operatória		0.98	
– Resposta parcial	39%		
– Estabilização	25%		
Nº de ciclos de quimioterapia Pré-operatória		0.29	
≤ 6	53%		
6 a 12	33%		
> 12	24%		
Quimioterapia adjuvante		0.10	
Sim	48%		
Não	44%		



Tabela 4. Análise da recorrência global, intra e extra-hepática por grupos (n=272)

	GRUPO 1 (Quimioterapia pré-operatória, n=148)	GRUPO 2 (Sem Quimioterapia pré-operatória n=124)	P
Recidiva	90 (60.8%)	51 (41.1%)	<b>0.002</b>
1ª Recidiva			
– Hepática	41 (27.7%)	16 (12.9%)	
– Extra-hepática	25 (16.9%)	20 (16.1%)	
– Intra e extra-hepática	24 (16.2%)	15 (12.1%)	<b>0.004</b>
1ª recidiva intra-hepática apenas	41 (27.7%)	16 (12.9%)	<b>0.003</b>
Recidiva Hepática com ou sem recidiva extra-hepática associada	65 (43.9%)	31 (25%)	<b>0.001</b>
Recidiva na tranche	18 (10.7%)	8 (5.8%)	0.15

Tabela 5. Factores de prognóstico para recidiva intra-hepática

	Recidiva intra-hepática	P – Análise bivariada	P – Análise multivariada
Nº de metástases > 3			
S	19 (39.6%)	0.001	<b>0.007</b> HR 0.37 (0.18-0.76)
N	38 (17.2%)		
Doença bilobar			
S	29 (31.2%)	0.004	0.3
N	27 (15.4%)		
Quimioterapia pré-operatória			
S	41 (27.7%)	0.003	<b>0.03</b> HR 0.49 (0.25-0.95)
N	16 (12.9%)		

doentes que foram submetidos a cirurgia de princípio (P=0.04) (**figura 4**). A sobrevivência livre de doença para doentes com metástase única < 5 cm submetidos a quimioterapia pré-operatória foi de 28% e 19% aos 3 e 5 anos, sendo de 50% e 35% aos 3 e 5 anos em doentes que foram submetidos a cirurgia de princípio. (P=0.001) A recidiva intra-hepática foi mais frequente neste grupo de doentes quando a quimioterapia pré-operatória foi realizada (33/112 doentes, 29.5%) comparativamente ao grupo que não foi submetido a quimioterapia. (10 /87 doentes, 11.5%) (P=1.0).

## DISCUSSÃO

Nas grandes séries institucionais actualmente publi-

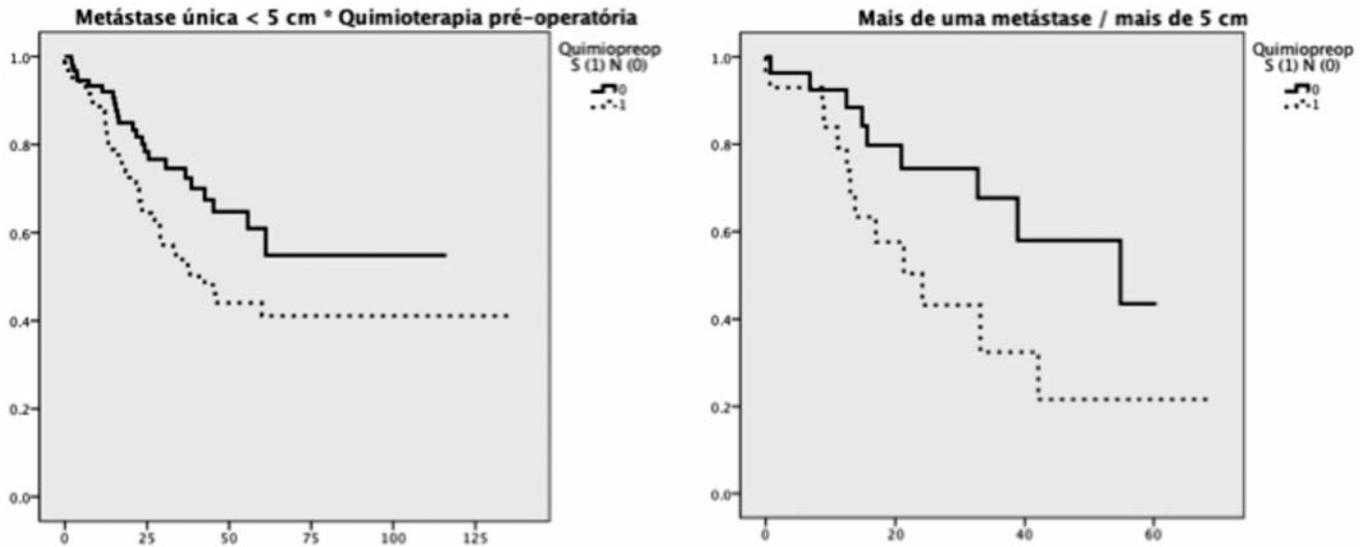
casas são muito escassos os dados sobre o papel da quimioterapia pré-operatória (e pós-operatória) em doentes com metástases hepáticas potencialmente ressecáveis. Existem resultados retrospectivos em pequenas séries, dois pequenos estudos prospectivos sem qualquer grupo de controlo<sup>9, 10</sup> e a única análise publicada com número mais significativo de doentes agrupa várias instituições<sup>11</sup>.

No nosso conhecimento, este trabalho constitui, a nível internacional<sup>4</sup>, a maior série institucional onde se procura analisar o potencial impacto da quimioterapia pré-operatória em doentes com metástases hepáticas de CCR potencialmente ressecáveis.

O presente estudo demonstra que a quimioterapia pré-operatória pode não ser a melhor opção terapêu-



Figura 4. Sobrevivência global: Correlação entre Quimioterapia pré-operatória e metástase única com menos de 5 cm.



tica para metástases hepáticas de carcinoma colo-rectal inicialmente ressecáveis. Verificámos que os doentes submetidos a quimioterapia pré-operatória apresentaram uma morbilidade e mortalidade peri-operatórias comparáveis às do grupo de doentes ressecados de início, não se tendo porém demonstrado qualquer benefício na taxa de ressecções R0, de hepatectomias mais limitadas, e mesmo na sobrevivência global e livre de recidiva com esta estratégia. A recidiva intra-hepática, em particular, parece ser tendencialmente maior nos doentes submetidos a quimioterapia pré-operatória. Estes dados não encontram se encontram suficientemente descritos na literatura e merecem alguns comentários adicionais.

A administração de quimioterapia pré-operatória, e em particular num número prolongado de ciclos, tem sido implicada no aumento da morbilidade pós-operatória<sup>12-14</sup> e mesmo da mortalidade<sup>15</sup>. No presente estudo, não houve diferenças na mortalidade e morbilidade nos doentes submetidos a quimioterapia prévia à ressecção hepática, o que é também suportado pela literatura.<sup>16</sup> Esta constatação verificou-se também na sub-análise dos doentes submetidos a mais de 6 ciclos de quimioterapia pré-operatória e nos doentes submetidos a ressecções major (dados não apresentados).

Neste estudo, a sobrevivência global e livre de recidiva foram significativamente mais baixas nos doentes submetidos a quimioterapia pré-operatória. Entre os factores que podem justificar estes resultados estão o facto de ser significativamente maior neste grupo o número de doentes com N1-2, 4 ou mais metástases, metástases síncronas e metástases com distribuição bilobar, factores classicamente relacionados com um pior prognóstico<sup>3</sup>. Apesar de ter sido demonstrado em séries anteriores que a resposta à quimioterapia se correlaciona com a sobrevivência,<sup>17, 18</sup> no presente estudo não foram encontradas diferenças, presumivelmente pelo baixo número de doentes em progressão incluídos (n=5).

A quimioterapia pré-operatória revelou neste estudo ser uma variável independente de prognóstico para uma sobrevivência livre de doença mais reduzida. Resultados semelhantes foram obtidos em séries anteriores para doentes inicialmente irressecáveis<sup>3</sup> e ressecáveis<sup>19</sup>, em ambos os casos atribuídos à elevada carga tumoral no grupo de doentes submetidos a quimioterapia prévia. No entanto, neste estudo a análise por subgrupos demonstrou também que quer para metástases únicas < 5 cm, quer para doença mais avançada (> 3 metástases) mas ressecável de início, a quimioterapia pré-operatória se associou a um decrés-



Figura 5. Mecanismo hipotético de recorrência intra-hepática em doentes submetidos a quimioterapia prévia. 1. Antes da quimioterapia pré-operatória, 2. Após resposta à quimioterapia pré-operatória.



cimo significativo na sobrevivência, o que revela um papel questionável desta estratégia neste grupo de doentes.

A recidiva foi mais frequente no grupo dos doentes submetidos a quimioterapia pré-operatória, essencialmente à custa da recidiva hepática, facto que pode ser também parcialmente explicado pela maior carga tumoral dos doentes neste grupo. No entanto, e mais importante, a quimioterapia pré-operatória revelou ser uma variável independente de pior prognóstico para recidiva hepática, o que não encontramos descrito na literatura previamente. A confirmar-se este resultado em estudos futuros, alguns dos mecanismos propostos para o facto poderão ser a diminuição da capacidade de detecção de doença micrometastática após quimioterapia<sup>20, 21</sup>, a diminuição da acuidade da ecografia intra-operatória<sup>22</sup>, e o efeito volumétrico da resposta à quimioterapia, que ao reduzir a lesão, leva a seccionar o parenquima hepático numa área anteriormente correspondente ao leito tumoral quando se pretende ressecar uma margem de 10 mm (figura 5).

Este estudo é limitado pela sua natureza retrospectiva e pelo facto de os grupos não serem comparáveis, com uma carga tumoral maior no grupo de doentes

submetidos a quimioterapia pré-operatória. Tentámos ultrapassar estas limitações através da utilização de análise multivariada e da estratificação por subgrupos que considerámos relevantes. Os resultados parecem demonstrar ausência de benefício da quimioterapia pré-operatória em doentes inicialmente ressecáveis, podendo mesmo haver uma recidiva hepática aumentada e uma diminuição da sobrevivência livre de doença (presumivelmente à custa de uma recidiva hepática aumentada) neste grupo de doentes. Estes achados necessitam evidentemente de ser confirmados em ensaios prospectivos a realizar no futuro.

## CONCLUSÕES

A quimioterapia “neo-adjuvante” não se associou a um aumento da morbilidade ou mortalidade peri-operatórias. Não se demonstrou um aumento na taxa de ressecções R0 nem de hepatectomias mais limitadas. Não foi também demonstrado qualquer benefício na sobrevivência em nenhum subgrupo de doentes avaliados. Até à data não nos parece existir evidência suficientemente consistente para apoiar o uso sistemático



da quimioterapia pré-operatória em doentes com MHCCR inicialmente ressecáveis. Esta reserva parece ser corroborada pela análise dos dados da nossa série. Para nós a opção pela quimioterapia “neo-adjuvante”

neste grupo de doentes não pode ser recomendada de forma generalizada. Até que novos estudos prospectivos forneçam dados mais conclusivos a decisão deve ser individualizada.

## BIBLIOGRAFIA

1. Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO, et al. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2009.
2. Van Cutsem E, Kohne CH, Hitre E, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; 360(14):1408-17.
3. Adam R, Delvart V, Pascal G, et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Ann Surg* 2004; 240(4):644-57; discussion 657-8.
4. Chua TC, Saxena A, Liauw W, et al. Systematic Review of Randomized and Nonrandomized Trials of the Clinical Response and Outcomes of Neoadjuvant Systemic Chemotherapy for Resectable Colorectal Liver Metastases. *Ann Surg Oncol* 2009.
5. 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(9617):1007-16.
6. Nordlinger B, Van Cutsem E, Gruenberger T, et al. Combination of surgery and chemotherapy and the role of targeted agents in the treatment of patients with colorectal liver metastases: recommendations from an expert panel. *Ann Oncol* 2009; 20(6):985-92.
7. Adam R, Laurent A, Azoulay D, et al. Two-stage hepatectomy: A planned strategy to treat irresectable liver tumors. *Ann Surg* 2000; 232(6):777-85.
8. de Haas RJ, Wicherts DA, Flores E, et al. R1 resection by necessity for colorectal liver metastases: is it still a contraindication to surgery? *Ann Surg* 2008; 248(4):626-37.
9. Hewes JC, Dighe S, Morris RW, et al. Preoperative chemotherapy and the outcome of liver resection for colorectal metastases. *World J Surg* 2007; 31(2):353-64; discussion 365-6.
10. Gruenberger B, Tamandl D, Schueller J, et al. Bevacizumab, capecitabine, and oxaliplatin as neoadjuvant therapy for patients with potentially curable metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26(11):1830-5.
11. Reddy SK, Zorzi D, Lum YW, et al. Timing of multimodality therapy for resectable synchronous colorectal liver metastases: a retrospective multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol* 2009; 16(7):1809-19.
12. Karoui M, Penna C, Amin-Hashem M, et al. Influence of preoperative chemotherapy on the risk of major hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2006; 243(1):1-7.
13. Nakano H, Oussoultzoglou E, Rosso E, et al. Sinusoidal injury increases morbidity after major hepatectomy in patients with colorectal liver metastases receiving preoperative chemotherapy. *Ann Surg* 2008; 247(1):118-24.
14. Soubrane O, Brouquet A, Zalinski S, et al. Predicting High Grade Lesions of Sinusoidal Obstruction Syndrome Related to Oxaliplatin-Based Chemotherapy for Colorectal Liver Metastases: Correlation With Post-Hepatectomy Outcome. *Ann Surg*.
15. McCormack L, Petrowsky H, Jochum W, et al. Hepatic steatosis is a risk factor for postoperative complications after major hepatectomy: a matched case-control study. *Ann Surg* 2007; 245(6):923-30.
16. Yedibela S, Elad L, Wein A, et al. Neoadjuvant chemotherapy does not increase postoperative complication rate after resection of colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol* 2005; 31(2):141-6.
17. Adam R, Pascal G, Castaing D, et al. Tumor progression while on chemotherapy: a contraindication to liver resection for multiple colorectal metastases? *Ann Surg* 2004; 240(6):1052-61; discussion 1061-4.
18. Gruenberger B, Scheithauer W, Punzengruber R, et al. Importance of response to neoadjuvant chemotherapy in potentially curable colorectal cancer liver metastases. *BMC Cancer* 2008; 8:120.
19. Ivorra P, Sabater L, Calvete J, et al. [Effect of neoadjuvant chemotherapy on the results of resection of colorectal liver metastases]. *Cir Esp* 2007; 82(3):166-71.
20. Benoist S, Brouquet A, Penna C, et al. Complete response of colorectal liver metastases after chemotherapy: does it mean cure? *J Clin Oncol* 2006; 24(24):3939-45.
21. Adam R, Wicherts DA, de Haas RJ, et al. Complete pathologic response after preoperative chemotherapy for colorectal liver metastases: myth or reality? *J Clin Oncol* 2008; 26(10):1635-41.
22. Patel NA, Roh MS. Utility of intraoperative liver ultrasound. *Surg Clin North Am* 2004; 84(2):513-24.

Autor de contacto

HUGO PINTO MARQUES  
hugospcm@gmail.com

