



Revista Portuguesa
de

irurgia

II Série • N.º 3 • Dezembro 2007

ISSN 1646-6918

Órgão Oficial da Sociedade Portuguesa de Cirurgia

Metástases hepáticas de cancro colo-rectal. Abordagem multidisciplinar

Paulo A. Soares Mira¹, Hugo Pinto Marques², João Santos Coelho², José António Pereira², Vitorino Alves Rocha³, Jorge Paulino Pereira¹, Américo Martins⁴, Eduardo Barroso⁵

¹ Assistente Eventual de Cirurgia Geral, Centro Hepato-bilio-pancreático e Transplantação, Hospital de Curry Cabral, Lisboa ² Assistente Hospitalar de Cirurgia Geral, Centro Hepato-bilio-pancreático e Transplantação, Hospital de Curry Cabral, Lisboa ³ Assistente Hospitalar Graduado de Cirurgia Geral, Centro Hepato-bilio-pancreático e Transplantação, Hospital de Curry Cabral, Lisboa ⁴ Chefe de Serviço de Cirurgia Geral, Centro Hepato-bilio-pancreático e Transplantação, Hospital de Curry Cabral, Lisboa ⁵ Director de Serviço, Centro Hepato-bilio-pancreático e Transplantação, Hospital de Curry Cabral, Lisboa

RESUMO

Nos doentes com metástases hepáticas de cancro colo-rectal (MHCR) não tratadas a sobrevida mais longa referida foi de 23% e 8% respectivamente aos 3 e 5 anos de follow-up (Wagner JS et al: 1984). 30-35% dos doentes com MHCR são candidatos a ressecção e 20-26% destes serão definitivamente curados (6-7% da população total). Todo o esforço deve ser canalizado para a ressecção das MHCR, sendo necessários 4 pressupostos: doença hepática localizada, ressecção R0 das MHCR, ressecção oncológica do tumor primário e discussão multidisciplinar da estratégia oncológica global.

Os objectivos dos autores foram validar a abordagem multidisciplinar das MHCR, analisando retrospectivamente vários factores prognósticos.

Foram estudados 169 doentes com MHCR, usando-se os testes de Kaplan-Meier e log-rank (Mantel-Cox) para a análise dos seguintes factores de prognóstico: forma de apresentação da doença hepática,

momento do diagnóstico das lesões hepáticas, margens cirúrgicas, quimioterapia neoadjuvante, quimioterapia adjuvante, tipo de tumor primário, número e dimensão das MHCR.

Realizaram-se 201 ressecções/ablações intra-operatórias de MHCR em 169 doentes (Abril 1996 – Janeiro 2006). Mortalidade operatória: 3,37%. Sobrevida global esperada aos 5 anos (SG) e sobrevida livre de doença (SLD), respectivamente: 46,7% e 35,9%. SLD aos 5 anos: estatisticamente melhor para os doentes com MHCR unilobares do que bilobares (39,5% versus 30,9%; $p = 0.016$); a diferença da SG não foi estatisticamente significativa. Momento do diagnóstico (MHCR síncronas versus metá-cronas): não houve diferenças tanto na SG como na SLD. Margens cirúrgicas (<1 cm; ≥ 1 cm): tiveram significado tanto na SG (36,7% versus 48%; $p = 0.000$) como na SLD (14,3% versus 50%; $p = 0.000$) aos 30 meses. Os doentes não submetidos a quimioterapia neoadjuvante tiveram melhores SG (66,8% versus 38,1%; $p =$



0.014) e SLD (61,6% versus 35%; $p = 0.000$) aos 30 meses do que os que a receberam. Os doentes que não receberam quimioterapia adjuvante tiveram tanto melhor SG como SLD aos 30 meses do que os que a receberam (54,1% versus 24,8%; $p = 0.004$ e 52,4% versus 25,5%; $p = 0.010$, respectivamente). Os doentes com mais de 2 MHCR tiveram pior SLD aos 30 meses do que os que tinham menos de 2 MHCR (32% versus 56,6%; $p = 0.007$).

Foram realizadas 31 embolizações portais, levando a ressecção hepática ulterior em 14 casos. 61 casos foram submetidos a ressecção hepática imediata sem quimioterapia prévia (36% dos doentes).

Conclusões: As MHCR devem ser tratadas de forma multidisciplinar. MHCR isoladas ou unilobares: ressecção imediata; MHCR bilaterais e/ou síncronas: previamente submetidas a quimioterapia neoadjuvante, tanto para se estudar o comportamento biológico do tumor como para se proceder a uma selecção mais adequada dos doentes para ressecção. A quimio-cirurgia é actualmente a maneira adequada de abordar estes doentes; com os novos regimes de quimioterapia é possível converter MHCR irressecáveis em ressecáveis (25,44% dos doentes da nossa série).

INTRODUÇÃO

Segundo Wagner e colaboradores, nos doentes com metástases hepáticas de cancro colo-rectal não tratadas, a sobrevida mais longa relatada foi de 23% aos 3 e de 8% aos 5 anos de follow-up (Wagner JS et al: Ann Surg, 1984). Na prática, a evidência histórica mostra que 30-35% dos doentes com metástases hepáticas de cancro colo-rectal são candidatos a ressecção, sendo 20-26% destes definitivamente curados, ou seja, 6-7% do total da população.

Várias séries na literatura têm demonstrado sobrevidas de cerca de 55%, 34% e 23% respectivamente aos 3, 5 e 10 anos de follow-up após ressecção das metástases. Grandes séries multi-institucionais demonstraram sobrevidas aos 5 anos que variaram entre 28% e 33% com a ressecção (vidé tabelas 1 e 2).

AUTORES		3 anos	5 anos	10 anos
Jamison RL	Arch Surg 1997	46	27	20
Fong Y	Ann Surg 1999	57	37	22
Minagawa M	Ann Surg 2000	51	38	26

Tabela 1 – Metástases hepáticas de cancro colo-rectal. Resultados após a ressecção.

SÉRIES	N.º Doentes	Sobrevida 5 anos %	Sobrevida média (meses)
One Institution series			
<i>Adson et al. 1984</i>	141	25	21
<i>Ringe et al. 1990</i>	157	23	35
<i>Rosen et al. 1992</i>	280	25	NS
<i>Rosen et al. 1992</i>	204	32	33
<i>Gayowski et al. 1994</i>	219	24	NS
<i>Docì et al. 1995</i>	463	33	NS
<i>Scheele et al. 1996</i>	456	38	46
<i>Fong et al. 1997</i>	280	27	33
<i>Jamison et al. 1997</i>	168	26	
<i>Ambiru et al. 1999</i>	1001	36	42
<i>Fong et al. 1999</i>	235	38	37
<i>Minagawa et al. 2000</i>	597	33	32
<i>Scheele et al. 2001</i>			
Multi-institutional series			
<i>Hughes et al. 1988</i>	859	33	NS
<i>Nordlinger et al.</i>	1568	28	NS

Tabela 2 – Principais séries de tratamento das metástases hepáticas colo-rectais.

Recentemente, uma grande base de dados foi constituída, conduzida por René Adam, onde estão registados 113 centros em todo o mundo, correspondendo a 4765 doentes tratados de metástases hepáticas de cancro colo-rectal (5055 ressecções hepáticas): a Livermet-survey (dados de Dezembro de 2006). Esta base de dados pretende constituir-se como a maior fonte de informação existente sobre o tratamento destes doentes e permite a sua inclusão, de uma forma prospectiva, pelos diversos centros que a ela pertencem.

Actualmente, no tratamento destes doentes, todo o esforço deve ser canalizado para a ressecção das metástases. Para tal, quatro aspectos fundamentais devem ser salvaguardados:



- tratar-se de uma doença localizada ao fígado, embora, nalguns casos seleccionados, se possam considerar para ressecção as seguintes situações: metástases pulmonares (em pequeno número e localizadas), adenopatias hilares e, mais raramente, outras localizações extra-hepáticas ressecáveis (sem doença metastática «difusa», sem progressão global da doença);
- ser possível a ressecção R0 das metástases;
- ter sido efectuada uma ressecção oncológica do tumor primário;
- discutir multidisciplinarmente a estratégia oncológica global.

OBJECTIVOS

O objectivo dos autores foi o de validar a abordagem multidisciplinar como o tratamento adequado das metástases hepáticas de cancro colo-rectal, analisando de forma retrospectiva vários factores prognósticos.

MATERIAL E MÉTODOS

De acordo com um estudo retrospectivo de 1001 doentes operados por metástases hepáticas de cancro colo-rectal conduzido por Smith, DeMatteo, Fong e Blumgart, foram definidos como factores prognósticos o estadio ganglionar do tumor primário, um período livre de doença entre o tratamento do tumor primário e o aparecimento das metástases hepáticas inferior a 12 meses, a ocorrência de mais do que uma metástase, o tamanho da maior metástase superior a 5 cm e um CEA inicial superior a 200 ng/ml. A cada um destes factores foi atribuída uma pontuação, obtendo-se um quadro prognóstico para estes doentes (vidé tabela 3).

René Adam e colaboradores definiram como factores de risco / prognósticos (pré-ressecção hepática) os seguintes: tratar-se o tumor primário de um tumor do recto, existência de mais de duas metástases hepáticas, dimensão da maior metástase superior a 10 cm e CA

19.9 > 100 UI/L. A soma da pontuação de cada um destes factores define o prognóstico aos 5 anos (vidé tabela 4).

Score	1 ano	2 anos	3 anos	4 anos	5 anos	Sobrevida média (meses) %
0	93	79	72	60	60	74
1	91	76	66	54	44	51
2	89	73	60	51	40	47
3	86	67	42	25	25	33
4	70	45	38	29	20	20
5	71	45	27	14	14	22

Tabela 3 – Factores de risco para recidiva – Smith, DeMatteo, Fong, Blumgart (1001 doentes)

Factores de risco / prognóstico (pré-ressecção)	
	1. primário: tumor rectal
	2. > 2 metástases hepáticas
	3. metástase hepática > 10 cm
	4. CA 19.9 > 100 UI/L
# Factores	Sobrevida aos 5 anos
0	59 %
1	30 %
2	7 %
3	0 %
4	0 %

Tabela 4 – Metástases hepáticas de cancro colo-rectal – factores de risco / prognóstico (Hospital Paul Brousse – Adam et al Ann Surg 2004)

Estudámos retrospectivamente 169 doentes operados na nossa instituição, entre Abril de 1996 e Janeiro de 2006, por metástases hepáticas de cancro colo-rectal, utilizando-se os testes de Kaplan-Meier e log-rank (Mantel-Cox) para a análise dos seguintes factores de prognóstico: forma de apresentação da doença hepática, momento do diagnóstico, margens cirúrgicas, utilização de quimioterapia neoadjuvante, utilização de quimioterapia adjuvante, tipo do tumor primário, número e maior dimensão das metástases hepáticas. A estes 169 doentes corresponderam 201 ressecções hepáticas.



Os 169 doentes submetidos a cirurgia corresponderam a 56,8% dos doentes estudados pelo nosso grupo neste período, com intenção de ressecção das metástases hepáticas de cancro colo-rectal. A média de idades situou-se em 62,29 anos (variando entre os 30 e os 80 anos) sendo 116 do sexo masculino e 53 do feminino.

Quanto à forma de apresentação da doença hepática, 96 doentes apresentaram metástases síncronas com o tumor primário (57%), enquanto que em 73 doentes estas foram metácronas (43%). A distribuição unilobar ocorreu em 103 casos (61%), enquanto que a bilobar deu-se em 66 doentes (39%). Setenta e nove doentes apresentaram-se com metástase hepática única (47%), enquanto que em 47 doentes o número de metástases foi superior a 4 (28%). Em 134 doentes (79%) a maior metástase tinha dimensão inferior a 5 cm, enquanto que ela foi igual ou superior a 5 cm em 35 doentes (21%).

A grande maioria dos doentes da série apresentavam um estadio TNM I ou II (vidé tabela 5).

Classificação TNM-Gennari	N.º doentes	%
I	75	44,4
II	81	47,9
III	8	4,7
IV	5	3,0

Tabela 5 – Classificação TNM-Gennari (n=169)

RESULTADOS

De Abril de 1996, data em que constituímos o grupo multidisciplinar para a abordagem e tratamento das doenças hepato-bilio-pancreáticas, até Janeiro de 2006, foram realizadas 201 ressecções / ablacções intra-operatórias de metástases hepáticas de cancro colo-rectal em 169 doentes, com uma taxa de sobrevida global estimada aos 5 anos de 46,7% (gráfico 1)

– sobreponível ao valor apresentado na Livermetsurvey no final de 2006 – e uma sobrevida livre de doença de 35,9%, o que está de acordo com a série apresentada por Elias e colaboradores em 2004 (gráfico 2). Destes 169 doentes, 61 foram submetidos a ressecção hepática sem terem sido submetidos a quimioterapia neoadjuvante, enquanto que em 108 esta foi utilizada (aos quais corresponderam 140 ressecções hepáticas).

O tratamento operatório destes doentes envolveu os seguintes procedimentos: 141 ressecções hepáticas isoladas, 16 associações de ressecção hepática com destruição / ablacção local intra-operatória de metástases, 12 destruições / ablacções intra-operatórias isoladas de metástases hepáticas, 23 re-ressecções hepáticas, 7 ressecções hepáticas em dois tempos de princípio (iterativas) e 2 transplantes hepáticos. A mortalidade operatória foi de 3,37 % (8 casos) envolvendo as seguintes causas: 3 casos de trombo-embolismo pulmonar, uma deiscência da ferida operatória com ARDS, uma hemorragia pós-operatória, 2 casos de insuficiência hepática aguda pós-operatória e um caso de trombose portal.

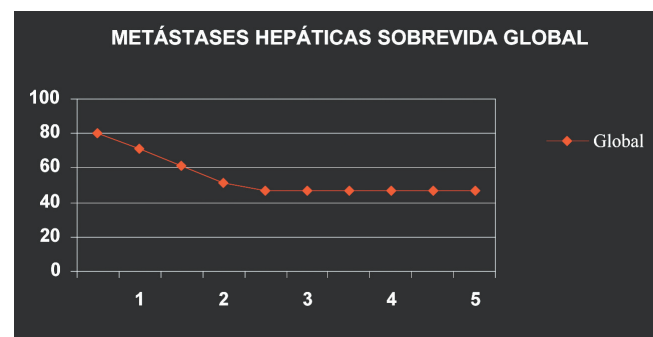


Gráfico 1 – Metástases hepáticas de cancro colo-rectal ressecadas. Sobrevida global estimada.

Da análise dos vários factores de risco, verificámos que não houve diferenças estatisticamente significativas, quer na sobrevida global estimada aos 5 anos, quer na sobrevida livre de doença, para os seguintes: tumor primário (cólono versus recto), momento do diagnóstico (metástases síncronas versus metácronas), dimensão da maior metástase (< 5 cm versus ≥ 5 cm) – vidé gráficos 3, 4, 5, 6, 7 e 8.



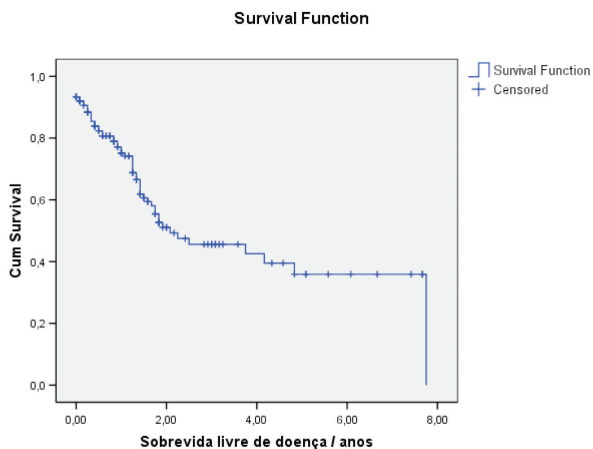


Gráfico 2 – Metástases hepáticas de cancro colo-rectal ressecadas. Sobrevida livre de doença.

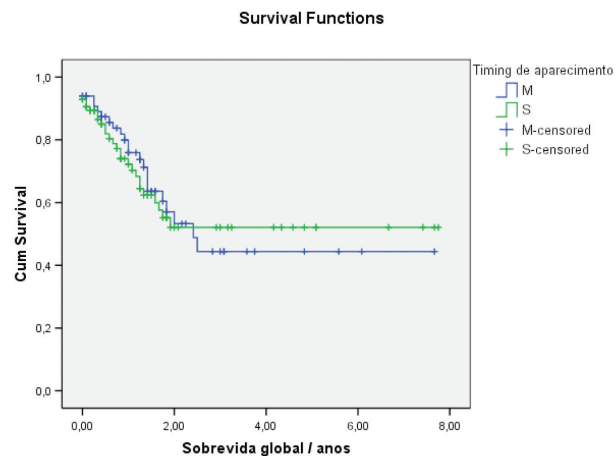


Gráfico 5 – Sobrevida global estimada aos 5 anos – metástases hepáticas metácronas versus síncronas (Kaplan – Meier Log-Rank (Mantel-Cox), $p = 0.844$).

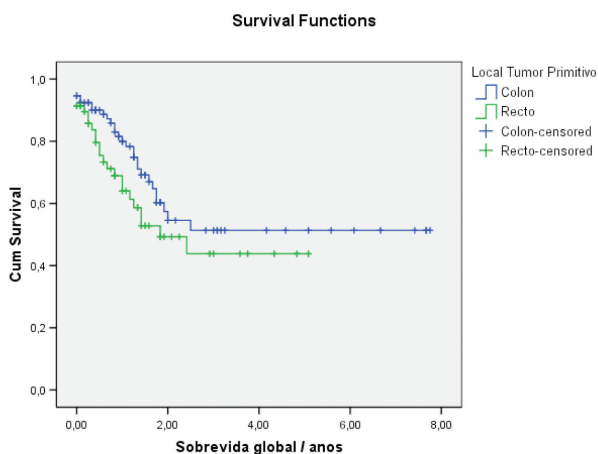


Gráfico 3 – Sobrevida global estimada aos 5 anos – metástases hepáticas de tumor do cólon versus de tumor do recto (Kaplan – Meier Log-Rank (Mantel-Cox), $p = 0.143$).

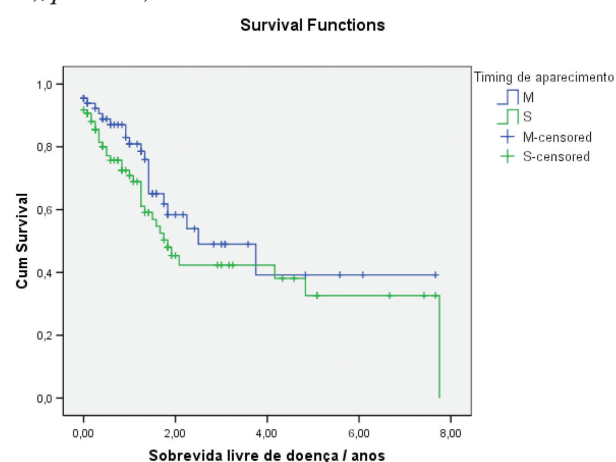


Gráfico 6 – Sobrevida livre de doença – metástases hepáticas metácronas versus síncronas (Kaplan – Meier Log-Rank (Mantel-Cox), $p = 0.177$).

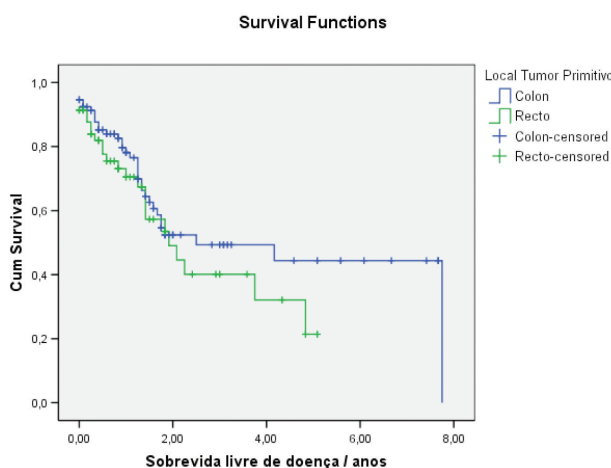


Gráfico 4 – Sobrevida livre de doença – metástases hepáticas de tumor do cólon versus de tumor do recto (Kaplan – Meier Log-Rank (Mantel-Cox), $p = 0.266$).

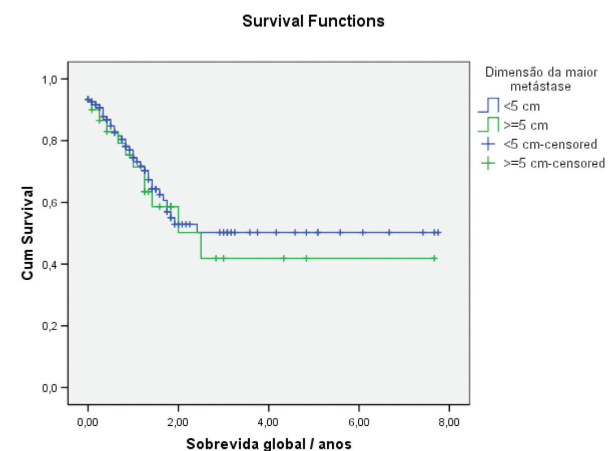


Gráfico 7 – Sobrevida global estimada aos 5 anos – metástases hepáticas ≤ 5 cm versus > 5 cm (Kaplan – Meier Log-Rank (Mantel-Cox), $p = 0.687$).



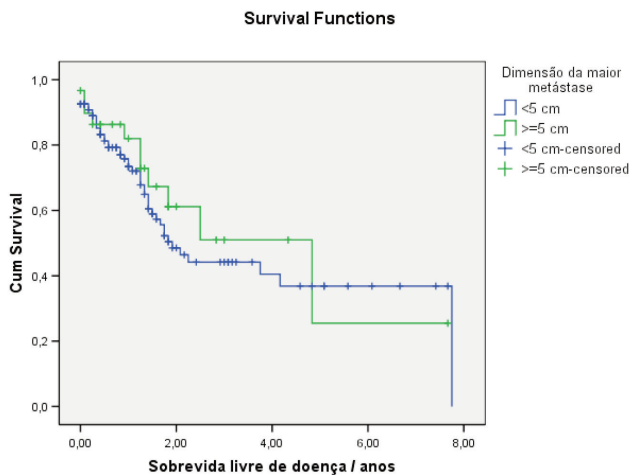


Gráfico 8 – Sobrevida livre de doença – metástases hepáticas ≤ 5 cm versus > 5 cm (Kaplan – Meier Log-Rank (Mantel- Cox), $p = 0.509$).

Para os doentes com metástases unilobares, a sobrevida global esperada aos 5 anos não teve diferença estatisticamente significativa em relação aos doentes com metástases bilobares (vidé gráfico 9), enquanto que para a sobrevida livre de doença essa diferença já teve significado estatístico – 39,5% para os doentes com metástases unilobares versus 30,9% para aqueles com metástases bilobares; $p=0.016$ (vidé gráfico 10).

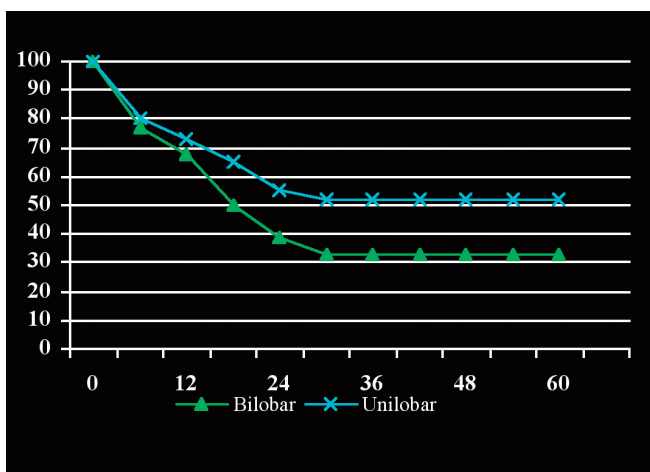


Gráfico 9 – Sobrevida global estimada aos 5 anos – doentes com metástases hepáticas colo-rectais unilobares versus unilobares (Kaplan – Meier, Log-Rank (Mantel- Cox), $p = 0.359$).

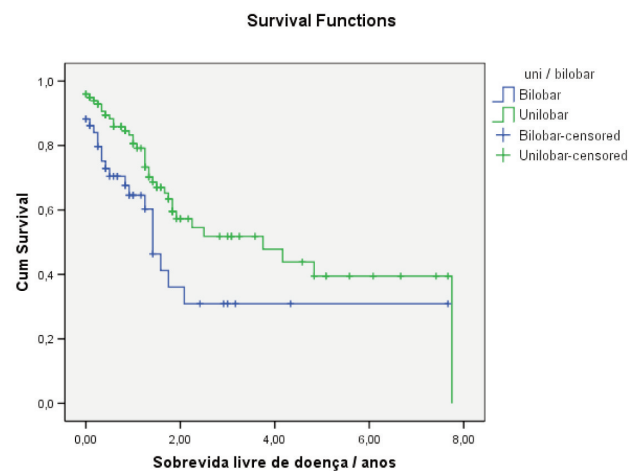


Gráfico 10 – Sobrevida livre de doença – doentes com metástases hepáticas colo-rectais unilobares versus unilobares (Kaplan – Meier, Log-Rank (Mantel- Cox), $p = 0.016$).

Embora no Livermetsurvey o número superior a 3 metástases hepáticas de cancro colo rectal tenha significado estatístico para a sobrevida aos 5 anos (48% para ≤ 3 metástases versus 24% para > 3 metástases; Log rank, $p<0.0001$), verificámos, na nossa série, que tal não acontecia (vidé gráfico 11). Contudo, acima de 2 metástases, encontrámos implicação prognóstica estatisticamente significativa na sobrevida livre de doença (vidé gráfico 12).

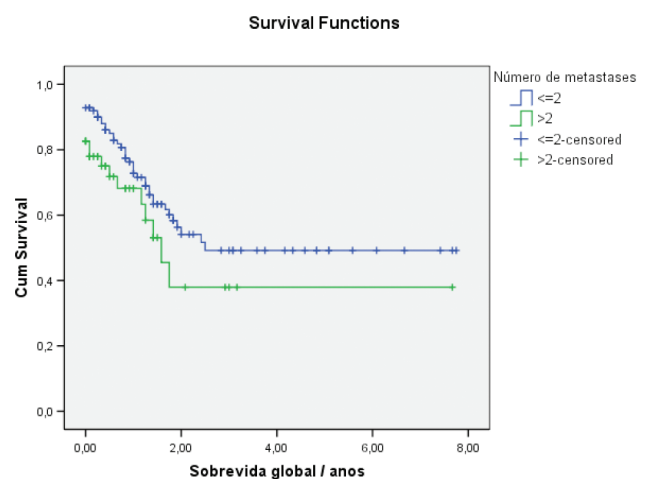


Gráfico 11 – Sobrevida global estimada aos 5 anos – doentes com ≥ 2 metástases versus doentes com < 2 metástases (Kaplan – Meier, Log-Rank (Mantel- Cox), $p = 0.199$).



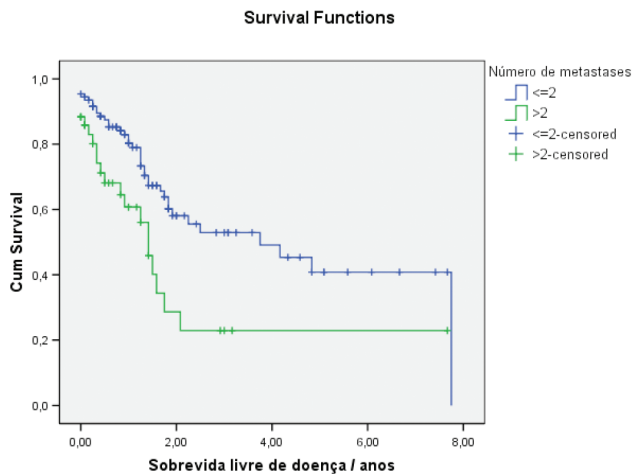


Gráfico 12 – Sobrevida livre de doença – doentes com ≥ 2 metástases versus doentes com < 2 metástases (Kaplan – Meier, Log-Rank (Mantel- Cox), $p = 0.003$).

Desde os trabalhos de Shirabe e colaboradores que se demonstrou que nas metástases hepáticas colo-rectais ressecadas existia a presença de invasão oculta (microscópica) num raio de 1 cm a partir da margem da lesão em 22% dos casos para metástases de dimensão inferior a 4 cm, e em 85% das lesões com dimensões superiores a 4 cm (Shirabe et al, Brit J Surg 1997). Tem sido defendido, pela maioria dos centros que se dedicam à ressecção de metástases hepáticas colo-rectais, o respeito pela margem de ressecção livre de tumor superior a 1 cm. Contudo, alguns trabalhos recentes têm sugerido que o não respeito por esta margem de ressecção (desde que microscopicamente a margem tumoral esteja livre de células neoplásicas) não agrava a sobrevida global de forma estatisticamente significativa.

Na nossa série, verificámos ser o não respeito pela margem de ressecção superior a 1 cm o factor prognóstico com maior significado estatístico, quer no que toca à sobrevida global estimada aos 5 anos, quer à sobrevida livre de doença (vidé gráficos 13 e 14).

Todos os doentes da série tiveram os seus casos discutidos em reunião multidisciplinar para decisão da estratégia oncológica global – decisão cirúrgica, decisão de quimioterapia neoadjuvante, decisão de quimioterapia adjuvante, traçado da tática operatória com base na interpretação multidisciplinar dos exames

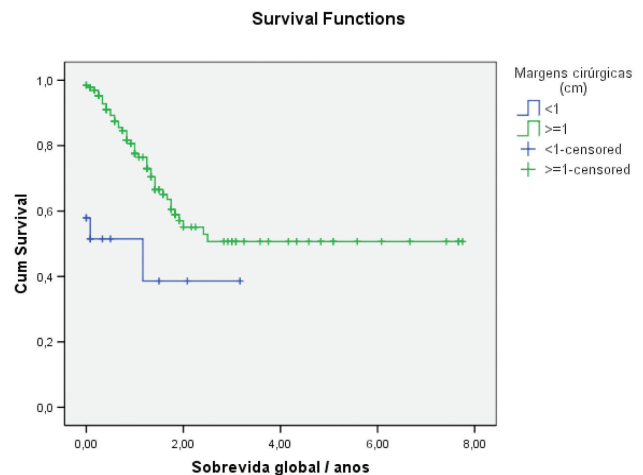


Gráfico 13 – Sobrevida global estimada aos 5 anos – doentes com margens de ressecção < 1 cm versus doentes com margens de ressecção ≥ 1 cm (Kaplan – Meier, Log-Rank (Mantel- Cox), $p = 0.000$).

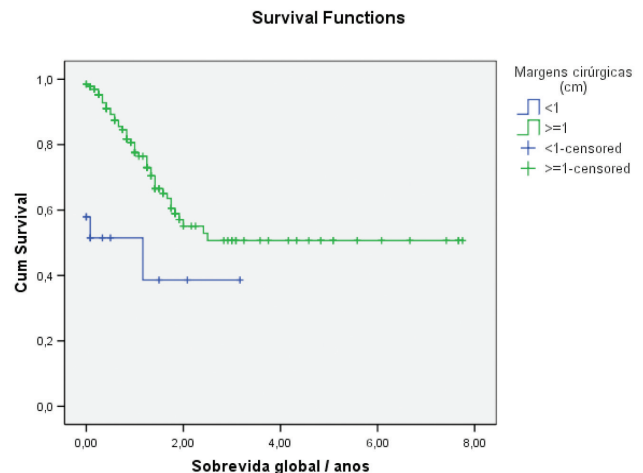


Gráfico 14 – Sobrevida livre de doença – doentes com margens de ressecção < 1 cm versus doentes com margens de ressecção ≥ 1 cm (Kaplan – Meier, Log-Rank (Mantel- Cox), $p = 0.000$).

de imagem pré-operatórios. O timing das intervenções cirúrgicas foi articulado com as janelas de oportunidade definidas durante o tratamento com quimioterapia, sendo estas decisões tomadas colegialmente (oncologistas, cirurgiões e imagiologistas), numa perspectiva de abordagem multidisciplinar, no que actualmente traduz aquilo a que se denomina «quimiocirurgia». Vários foram os factores determinantes da decisão cirúrgica analisados que condicionaram a operabilidade / ressecabilidade destas doenças: controlo oncológico / bio-



lógico da doença (história natural, resposta à quimioterapia), PS status, a opção do doente, a experiência da equipa – todos estes como condicionantes de operabilidade –; critérios anatómicos vasculares (invasão de um tronco vascular principal, invasão de um ramo portal em simultâneo com uma veia hepática contra-lateral), critérios de volume do fígado restante (prevenção de reserva hepática pós-operatória insuficiente) – estes como condicionantes de ressecabilidade.

Hoje em dia possuímos vários recursos para converter casos em que, à partida, a doença hepática é considerada irressecável, tornando-os, numa maioria considerável de situações passíveis de ressecabilidade. Assim, em casos de proximidade das metástases de grandes vasos (veias hepáticas, veia cava inferior, ramos portais), o recurso à quimioterapia neoadjuvante permite-nos reduzir as dimensões das lesões «afastando-as» daqueles e, nalgumas situações, torna possível a ressecção com margens de segurança. Na nossa série, 61 doentes fora submetidos a ressecção hepática imediata, sem quimioterapia prévia (36% dos doentes), por não apresentarem doença hepática disseminada, normalmente unilobar / metástase única, revestindo estes os casos de melhor prognóstico. Contudo, em 148 doentes, devido a grande carga tumoral e/ou a sincronicidade das metástases hepáticas em relação ao tumor primário, houve necessidade de se efectuar quimioterapia neoadjuvante. Destes, em 40 doentes houve progressão da doença sob quimioterapia (27%), mas em 108 conseguiu-se efectuar a ressecção subsequente, o que correspondeu a 54% de todas as ressecções hepáticas por metástases de origem colo-rectal na nossa série e a 73% de todos os doentes submetidos a quimioterapia neo-adjuvante. Deste grupo, 43 doentes foram previamente considerados como tendo doença irressecável ou «grande carga tumoral», com metástases hepáticas múltiplas (mais de 3). Com o recurso à quimioterapia neoadjuvante conseguimos ressecção completa nestes doentes (29,05 % dos doentes sob quimioterapia neoadjuvante; 25,44% dos doentes submetidos a ressecção).

Dos doentes com metástases hepáticas de cancro colo-rectal ressecadas, aqueles que não foram submetidos a quimioterapia neoadjuvante tiveram melhor

sobrevida global estimada aos 5 anos (gráfico 15) e melhor sobrevida livre de doença (gráfico 16) do que os que a receberam, o que é reflexo de uma maior gravidade da doença hepática nestes últimos.

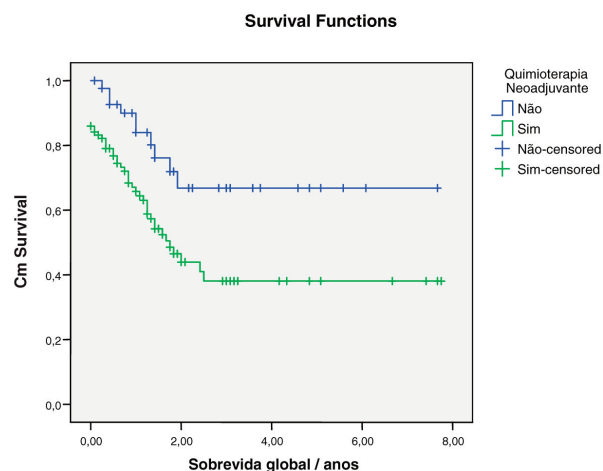


Gráfico 15 – Sobrevida global estimada aos 5 anos – doentes não submetidos a quimioterapia neoadjuvante versus doentes submetidos a quimioterapia neoadjuvante (Kaplan – Meier, Log-Rank (Mantel-Cox), $p = 0.014$).

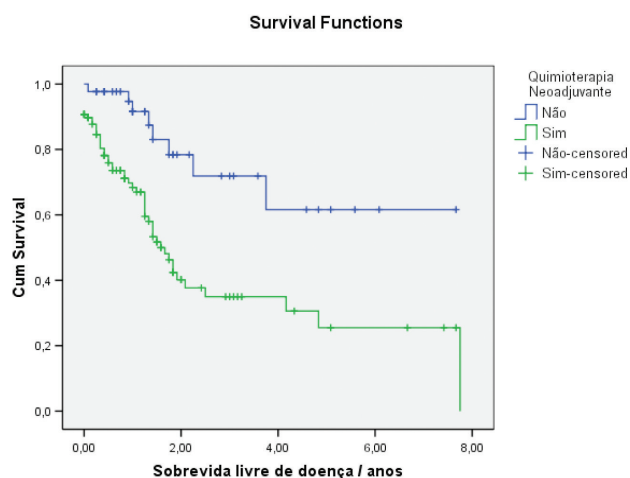


Gráfico 16 – Sobrevida livre de doença – doentes não submetidos a quimioterapia neoadjuvante versus doentes submetidos a quimioterapia neoadjuvante (Kaplan – Meier, Log-Rank (Mantel-Cox), $p = 0.000$).

Com a utilização de circulação extra-corporal e arrefecimento do fígado, é hoje possível ressecar tecido hepático em conjunto com segmentos de grandes vasos, interpondo-se, subsequentemente, próteses vasculares para a restituição da integridade vascular do



órgão o que nos permite a ressecção de metástases de localização «difícil» com margens adequadas.

Outro recurso de que dispomos, actualmente, é a embolização do ramo da veia Porta que nutre o lobo hepático que aloja a maior carga de doença metastática. Desta forma, podemos, assim, induzir uma atrofia desse lobo, com uma hipertrofia compensadora do lobo contra-lateral, prevenindo uma insuficiência hepática aguda no pós-operatório, por insuficiente reserva hepática. Esta técnica pode ser conseguida, quer por via percutânea, quer por via intra-operatória. Na nossa série, realizámos 31 embolizações portais, tendo-se conseguido efectuar a ressecção hepática ulterior em 14 casos.

A utilização da ablação intra-operatória de metástases hepáticas por Radio-frequência tem sido por nós preconizada em casos de metástases hepáticas múltiplas (em que se associam ressecções de segmentos hepáticos com maior carga tumoral a ablação por Radiofrequência de metástases situadas no fígado restante, como «preparação» para uma segunda ressecção hepática – ressecção iterativa). Temos, também, recorrido à utilização da Radiofrequência no tratamento da localidade de ressecção de metástases em que as margens de ressecção, por motivos anatómicos ou de má localização das mesmas, não nos pareceram suficientemente satisfatórias.

Em 12 dos 98 casos de metástases síncronas (12,2% dos casos de metástases síncronas), efectuámos ressecções simultâneas cólica e hepática, tendo correspondido estes casos a 5,97% de todas as ressecções hepáticas da série. Tais ressecções foram realizadas em casos de metástases únicas e/ou periféricas, preferencialmente em que o tumor primitivo se situava no cólon direito. Não verificámos haver piores resultados nem pior prognóstico com esta abordagem, tendo os doentes efectuado quimio-terapia adjuvante.

Em relação aos doentes que, na série global, receberam quimioterapia adjuvante, estes tiveram pior sobrevida global estimada aos 5 anos (gráfico 17) e pior sobrevida livre de doença (gráfico 18) do que os doentes que a ela não foram submetidos. Da mesma forma do que verificámos para a quimioterapia neoadjuvante, tal facto deve-se à presença de doença mais avançada naqueles doentes.

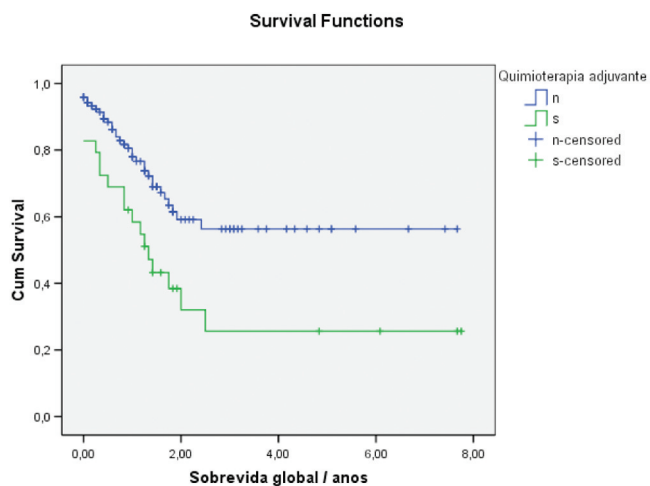


Gráfico 17 – Sobrevida global estimada aos 5 anos – doentes não submetidos a quimioterapia adjuvante versus doentes submetidos a quimioterapia adjuvante (Kaplan – Meier, Log-Rank (Mantel-Cox), $p = 0.004$).

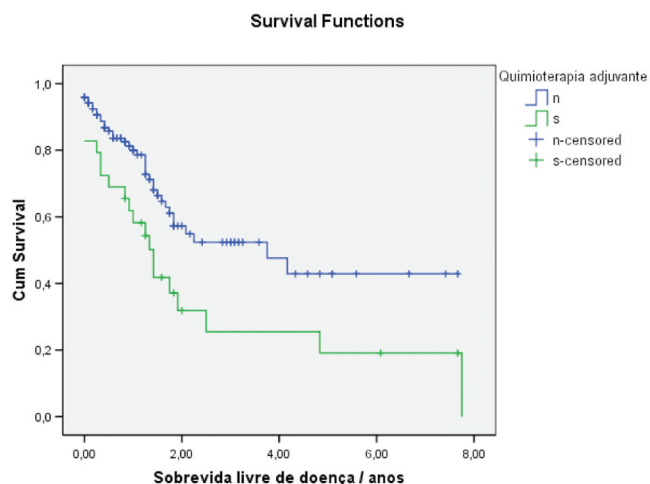


Gráfico 18 – Sobrevida livre de doença – doentes não submetidos a quimioterapia adjuvante versus doentes submetidos a quimioterapia adjuvante (Kaplan – Meier, Log-Rank (Mantel-Cox), $p = 0.010$).

DISCUSSÃO

A abordagem dos doentes com metástases hepáticas de cancro colo-rectal é, actualmente, multidisciplinar, procurando-se desta forma definir uma correcta estratégia global de tratamento oncológico. Todos estes casos, em Centros modernos de tratamento das doenças hepato-bilio-pancreáticas, são discutidos em reuniões conjuntas de vários especialistas (cirurgiões hepato-bilio-



pancreáticos, oncologistas, imagio-logistas, anatomo-patologistas, gastroenterologistas), sendo aí definidas as estratégias diagnósticas, o tipo de quimioterapia, o timing cirúrgico e a tática operatória, bem como o seguimento pluridisciplinar destes doentes.

Os novos fármacos de quimio e imunoterapia vieram revolucionar o tratamento das metástases hepáticas de cancro colo-rectal, permitindo ao cirurgião desen-volver toda uma estratégia de abordagem destes doentes que até há poucos anos não era possível. Passou-se dos tempos «heróicos» do tratamento com 5-fluouracilo e leucovorin, com taxas de resposta de cerca de 20%, a uma fase seguinte de recurso à quimioterapia intra-arterial (com 5-fluouracilo, na Europa, segundo o esquema preconizado por Kerr, e com FUDR, nos E.U.A., segundo o esquema de Nancy Kemeny), a qual traria resultados ligeiramente melhores. Já nos finais dos anos 80, Francis Lévi introduziria o conceito de cronomodulação na quimioterapia sistémica destes tumores, utilizando, para além do 5-fluouracilo, um fármaco que revolucionaria a quimioterapia das metástases hepáticas de cancro colo-rectal: a Oxaliplatina. Surgiram, também, nesta fase, esquemas utilizando um outro fármaco que revelaria resultados sobreponíveis aos da Oxaliplatina: o CPT-11 ou Irinotecan. Iniciou-se, então, a era dos esquemas de quimioterapia FOLFOX (5-fluouracilo, ácido folínico e Oxaliplatina) e FOLFIRI (5-fluouracilo, ácido folínico e Irinotecan). As taxas de resposta subiram para cerca de 40%, o que constituiu um ganho considerável durante os anos 90.

Outros agentes orais de quimioterapia derivados do 5-fluouracilo surgiram entretanto, isoladamente ou em associação com os esquemas que utilizam Oxaliplatina e Irinotecan: a Capecitabina (Xeloda®) – dando origem a esquemas como o XELOX ou o XELIRI, com taxas de resposta em muito semelhantes aos seus antecessores.

A grande revolução deu-se com o virar do milénio, com a introdução no mercado dos novos agentes de terapêutica Biológica (ou Bio-molecular), que, em associação com os fármacos anteriormente referidos, permitem taxas de resposta tumoral da ordem dos 80%.

Falamos dos anticorpos monoclonais, sendo os actualmente comercializados o Cetuximab (Erbix®) e o Bevacizumab (Avastin®). Começam a ser utilizados como primeira linha terapêutica em casos de doença hepática avançada, com taxas de resposta surpreendentes, isoladamente ou em associação com a Oxaliplatina, o Irinotecan e a Capecitabina.

Contudo, todos estes fármacos têm efeitos secundários que podem ser prejudiciais para o cirurgião durante a ressecção hepática: a esteatohepatite induzida pelo Irinotecan, a congestão sinusoidal hepática (Blue liver) induzida pela Oxaliplatina, as lesões tipo acne induzidas pelo Cetuximab e, finalmente, ao bloquear os receptores de crescimento do endotélio vascular (VEGF), a hemorragia induzida pelo Bevacizumab. Todos os intervalos que classicamente se respeitavam entre o fim da quimioterapia e a realização da intervenção cirúrgica são, agora, respeitados de uma forma mais veemente.

A articulação dos períodos de quimioterapia com os intervalos para a realização da ressecção é, nos nossos dias, decidida em conjunto pelo cirurgião e pelo oncologista, de uma forma dinâmica, como se de episódios de um filme que ambos conhecem se tratasse.

Outra das armas terapêuticas a que temos recorrido em casos de metástases hepáticas bilaterais em que o lobo com menor carga de doença metastática apresenta um volume inferior a 30% do volume hepático total, é a embolização portal do ramo que nutre o lobo com maior número e volume de metástases. Técnica descrita e difundida por Masatoshi Makuuchi, tem-se revelado de grande utilidade nos casos em que, à partida, por presença de doença metastática bilobar, não é possível realizar a sua ressecção completa numa única cirurgia e em que o lobo restante não terá, à partida, volume suficiente de parênquima para se evitar a insuficiência hepática no pós-operatório. Quando, no lobo que se pretende hipertrofiar existem lesões metastáticas, durante o procedimento da embolização portal operatória temos ressecado as lesões do lobo a hipertrofiar (quando periféricas e/ou acessíveis à ressecção) ou, na impossibilidade de o efectuar, temos procedido à sua ablação intra-operatória com Radio-



fre-quência. Em casos mais recentes, posteriores à série que aqui apresentamos, temos efectuado os dois procedimentos por via percutânea (quando exequíveis), evitando-se, assim, um procedimento cirúrgico, com todos os inconvenientes que este acarrearia para uma futura ressecção hepática. Tem sido nossa norma, durante as 6 semanas entre a realização da embolização portal e a cirurgia de ressecção ulterior, manter os doentes sob quimioterapia.

Da análise dos factores de prognóstico efectuada nesta série, ressalta que o factor que teve maior força estatística foi o respeito pela margem de ressecção superior a 1 cm. Esta constatação, que na nossa série se revelou muito forte, não tem tido o mesmo impacto em vários trabalhos da literatura, desde as publicações de Yamamoto nos anos 90, até aos mais recentes trabalhos de J.P.A.Lodge e colaboradores e de Jean-Nicolas Vauthey e colaboradores, nos quais aparentemente só a evidência de uma margem rasante teria um impacto negativo na sobrevida global destes doentes. Não foram estes dados que constatámos na nossa série, tendo inclusivé demonstrado um prognóstico claramente pior, quer a nível da sobrevida global estimada aos 5 anos, quer da sobrevida livre de doença, nos doentes em que a margem de ressecção negativa superior a 1 cm não foi respeitada.

Na nossa série, a presença de mais de duas metástases hepáticas viria a condicionar um pior prognóstico ao nível da sobrevida livre de doença, embora sem afectar significativamente a sobrevida global. Na grande série multi-institucional Livermetsurvey, a presença de mais de 3 metástases hepáticas acarretaria um prognóstico significativamente pior a nível da sobrevida global (24% de sobrevida aos 5 anos para doentes com mais de 3 metástases contra 48% de sobrevida aos 5 anos para doentes com 3 ou menos metástases – $p < 0.001$).

Tal como para a Livermetsurvey, não constatámos haver pior prognóstico para os doentes com metástases síncronas em relação aos doentes com metástases metácronas. Em relação ao tumor primitivo, também não houve diferença de prognóstico estatisticamente significativa (tal como para a Livermetsurvey e contrariando os factores prognósticos propostos por René

Adam), embora ao nível da sobrevida livre de doença tenhamos constatado um ligeiro melhor prognóstico para os doentes que apresentaram como tumor primitivo um tumor do cólon em detrimento daqueles que tinham um tumor do recto (diferença não significativa estatisticamente).

CONCLUSÕES

As metástases hepáticas de cancro colo-rectal devem ser tratadas de forma multidisciplinar.

Nos casos de metástases hepáticas de origem colo-rectal isoladas ou unilobares (preferencialmente metácronas), estas devem ser submetidas a ressecção imediata (considerando-se a avaliação para quimioterapia adjuvante caso a caso). As metástases hepáticas de origem colo-rectal de distribuição bilobar e/ou síncronas de-vem ser previamente submetidas a quimioterapia neoadjuvante, tanto para se estudar o comportamento biológico do tumor, como para se proceder a uma selecção mais adequada dos doentes para ressecção.

A quimiocirurgia tem-se revelado a forma mais adequada de abordar estes doentes; com os novos regimes de quimioterapia, é possível converter metástases hepáticas de origem colo-rectal irressecáveis em ressecáveis (25,44% dos doentes da nossa série). A introdução da terapêutica bio-molecular associada aos esquemas já utilizados de quimioterapia veio aumentar as taxas de resposta tumoral para cerca de 80%, aumentando, também, as taxas de ressecabilidade destes tumores.

Na recidiva de metástases hepáticas colo-rectais ressecadas, a decisão da ressecção da recidiva só deve ser tomada após um período de tempo em que estes doentes são submetidos a quimioterapia, com o intuito de se monitorizar o comportamento tumoral – tal ocorreu em 23 doentes da nossa série.

Nas metástases hepáticas de cancro colo-rectal síncronas, a ressecção simultânea cólica e hepática só deve ser efectuada em situações especiais, tal como preconizou Daniel Jaek: que a metástase seja periférica e facilmente abordável e que o tumor primitivo seja preferencialmente do cólon direito. Efectuámos 12 destas ressecções na



nossa série, tendo todos os doentes sido submetidos a quimioterapia adjuvante. As taxas de sobrevida das principais séries mundiais não parecem aconselhar preferencialmente as cirurgias em um ou em dois tempos.

A embolização portal e o recurso à ablação de metástases hepáticas de origem colo-rectal por Radiofrequên-

cia, bem como o tratamento do leito de ressecção de metástase em que a margem de segurança não oferece confiança, têm-se revelado técnicas complementares à ressecção muito úteis no tratamento destes doentes, permitindo a abordagem de casos à partida considerados irressecáveis, ou de ressecção muito difícil.

BIBLIOGRAFIA

1. *Staging and prognostic factors*, Leandro Gennari, Roberto Doci, Paola Bignami in Liver Metastases, Biology, Diagnosis and Treatment Edited by O.J.Garden, J.G.Geraghty and D.M.NagorneySpringer-Verlag London Limited 1998
2. *Treatment strategy for patients with colorectal cancer and synchronous irresectable liver metastases*, S. Benoist, K. Pautrat, E. Mitry, P. Rougier, C. Penna and B. Nordlinger British Journal of Surgery 2005; 92: 1155-1160
3. *Novel Two-Step Resection for Lesions Between the Middle Hepatic Vein and Vena Cava Which Allows the Middle Hepatic Vein to Be Preserved*, Peter J. Horton, M.D., Prosanto K. Chaudhury, M.D., Tammy L. Znajda, M.D., John B. Martinie, M.D., Caroline Rochon, M.D., George N. Tzimas, M.D., Peter Metrakos, M.D. J Gastrointest Surg 2006;10:69-76
4. *Comparison Between Hepatic Wedge Resection and Anatomic Resection for Colorectal Liver Metastases*, Daria Zorzi, M.D., John T. Mullen, M.D., Eddie K. Abdalla, M.D., Timothy M. Pawlik, M.D., M.P.H., Axel Andres, M.D., Andrea Muratore, M.D., Steven A. Curley, M.D., Gilles Mentha, M.D., Lorenzo Capussotti, M.D., Jean-Nicolas Vauthey, M.D. J Gastrointest Surg 2006;10:86-94
5. *Does Repeated Surgery Improve the Prognosis of Colorectal Liver Metastases?*, Zenichi Morise, M.D., Ph.D., Atsushi Sugioka, M.D., Ph.D., Junko Fujita, M.D., Ph.D., Sojun Hoshimoto, M.D., Takazumi Kato, M.D., Akitake Hasumi, M.D., Ph.D., Takashi Suda, M.D., Ph.D., Hiromichi Negi, M.D., Ph.D., Yoshinobu Hattori, M.D., Ph.D., Harunobu Sato, M.D., Ph.D., Kotaro Maeda, M.D., Ph.D. J Gastrointest Surg 2006;10:6-11
6. *The extent of resection influences outcome following hepatectomy for colorectal liver metastases*, G.D. Stewart, C.B. O'Su 'illeabha 'in, K.K. Madhavan, S.J. Wigmore, R.W. Parks*, O.J. Garden EJSO (2004) 30, 370-376
7. *Metastatic Colorectal Carcinoma: Pushing the Surgical Envelope of Cure*, Vijay P. Khatri, MD, FACS Annals of Surgical Oncology, 12(11): 866/867
8. *Liver resection for hepatic metastases: 15 years of experience*, Giulio Belli, Alberto D'Agostino, Fabio Ciciliano, Corrado Fantini, Nadia Russolillo, and Andrea Belli J Hepatobiliary Pancreat Surg (2002) 9:607-613
9. *Repeat Hepatectomy for Recurrent Colorectal Liver Metastases*, Patrick Pessaux, MD,* Emilie Lermite, MD, Olivier Brehant, MD, Jean-Jacques Tuech, MD, Gérard Lorimier, MD, and Jean-Pierre Arnaud, MD Journal of Surgical Oncology 2006;93:1-7
10. *Results of R0 Resection for Colorectal Liver Metastases Associated With Extrahepatic Disease*, Dominique Elias, MD, PhD, Lucas Sideris, MD, FRCSC, Marc Pocard, MD, PhD, Jean-Francois Ouellet, MD, FRCSC, Valérie Boige, MD, Philippe Lasser, MD, Jean-Pierre Pignon, MD, PhD, and Michel Ducreux, MD Annals of Surgical Oncology, 11(3):274-280
11. *Current surgical strategies for the treatment of colorectal cancer liver metastases*, R. Adam EJC Supplements Vol 2 No. 7 (2004) 21-26
12. *Hepatic and Extrahepatic Colorectal Metastases: When Resectable, Their Localization Does Not Matter, But Their Total Number Has a Prognostic Effect*, Dominique Elias, MD, PhD, Gabriel Liberale, MD, De' wi Vernerey, MSc, Marc Pocard, MD, PhD, Michel Ducreux, MD, PhD, Vale' rie Boige, MD, David Malka, MD, PhD, Jean-Pierre Pignon, MD, PhD, and Philippe Lasser, MD Annals of Surgical Oncology, 12(11): 900/909
13. *Extending the Frontiers of Surgical Therapy for Hepatic Colorectal Metastases: Is There a Limit?*, Vijay P. Khatri, Nicholas J. Petrelli, and Jacques Belghiti Journal of Clinical Oncology volume 23 number 33 November 20 2005
14. *Resection margin in patients undergoing hepatectomy for colorectal liver metastasis: A critical appraisal of the 1 cm rule*, Z.Z.R. Hamady, I.C. Cameron, J. Wyatt, R.K. Prasad, G.J. Toogood, J.P.A. Lodge www.ejso.com - February 2006
15. *Effect of Surgical Margin Status on Survival and Site of Recurrence After Hepatic Resection for Colorectal Metastases*, Timothy M. Pawlik, MD, MPH; Charles R. Scoggins, MD; Daria Zorzi, MD; Eddie K. Abdalla, MD; Axel Andres, MD; Cathy Eng, MD; Steven A. Curley, MD; Evelyne M. Loyer, MD; Andrea Muratore, MD; Gilles Mentha, MD; Lorenzo Capussotti, MD; Jean-Nicolas Vauthey, MD. Ann Surg 2005;241: 715-724

Hospital de Curry Cabral
Centro Hepato-bilio-pancreático e Transplantação

Correspondência:

PAULO A. SOARES MIRA
Centro Hepato-bilio-pancreático e Transplantação
Hospital de Curry Cabral
Rua da Beneficência, nº 8
1069-166 Lisboa

