

Abordagem reversa: novo paradigma no tratamento da metástase hepática sincrônica de câncer colorretal

Reverse approach: a new paradigm in the treatment of synchronous liver metastasis from colorectal cancer

TCBC-RJ MARCUS VALADÃO

Professor de cirurgia da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO)
Cirurgião Oncológico do Instituto Nacional do Câncer (INCA)

Em torno de 25% dos portadores de câncer colorretal apresentam metástase hepática no momento do diagnóstico do tumor primário. A ressecção tumoral completa (primário + metástases) é a forma mais eficiente de tratamento capaz de proporcionar sobrevida longa¹, porém a apresentação sincrônica (metástase hepática) tem sido associada a pior prognóstico². Inúmeros avanços têm sido alcançados no tratamento do câncer colorretal metastático, dentre eles: a utilização de quimioterápicos mais eficientes e o desenvolvimento tecnológico, que permitiu a realização de ressecções hepáticas mais complexas e com menor morbidade. A combinação dessas duas formas terapêuticas (cirurgia + quimioterapia) tem sido responsável pela melhoria nos resultados oncológicos, sendo alcançada sobrevida em cinco anos até então não imaginadas para doença metastática³. Apesar de todos esses avanços, o prognóstico dos pacientes com doença sincrônica é pior. Dessa forma, algumas estratégias tem sido propostas na tentativa de otimizar esses resultados⁴, uma delas seria a alteração na sequência do tratamento proposta por Mentha *et al.*⁴. O tratamento clássico tem sido a ressecção do tumor primário seguido de quimioterapia e posterior cirurgia hepática. Mentha *et al.*⁴ propuseram a chamada "abordagem reversa", que consiste em iniciar o tratamento com quimioterapia sistêmica seguida de ressecção hepática e posterior tratamento da lesão primária. Esses autores publicaram em 2006⁴ uma série de 20 casos de câncer colorretal com metástases hepáticas sincrônicas tratados com a "abordagem reversa", sendo nove casos de adenocarcinoma primário de cólon e 11 de reto (todos casos de tumores não-obstrutivos). Os pacientes foram inicialmente tratados com dois a seis ciclos de quimioterapia composta por oxaliplatina, irinotecan, 5-FU e leucovorin. A resposta à quimioterapia era avaliada após os três ciclos iniciais, sendo indicado ciclos adicionais caso ainda não fosse possível a ressecção cirúrgica da doença hepática. Setenta por cento dos pacientes (14 pacientes) apresentavam doença hepática bilobar e 60% apresentavam lesões maiores que 5 cm. Houve necessidade de hepatectomia estadiada para tratamento das lesões bilobares e embolização portal nos casos em que o volume hepático remanescente previsto era insuficiente. A ressecção do tumor primário era planejada dentro de três a oito semanas

após a hepatectomia ou após completado a radioterapia nos casos de câncer retal. Dezesesseis pacientes (80%) tiveram ressecção hepática com intenção curativa, enquanto que 20% (quatro pacientes) evoluíram com progressão da doença hepática, não sendo possível a ressecção. A sobrevida mediana alcançada foi de 46 meses e a sobrevida global em quatro anos de 56%.

Esses resultados foram surpreendentemente melhores que os resultados até então publicados para doença metastática sincrônica de mesmo escore de gravidade⁵. Além do provável benefício em termos de sobrevida, alguns argumentos teóricos suportam a adoção dessa nova estratégia. Primeiro, o uso de quimioterapia mais potente (oxaliplatina, irinotecan) como passo inicial permite o tratamento imediato da doença sistêmica (metástase hepática), ou seja, da doença mais grave e a responsável por mais de dois terços das causas de morte por câncer colorretal. Além disso, a taxa de resposta em torno de 70%, evidenciado em estudos prévios^{6,7}, justifica a postergação da cirurgia e a utilização da "abordagem reversa", particularmente em subgrupos de pior prognóstico (doença hepática metastática sincrônica, bilobar, metástases múltiplas, etc). Segundo, a utilização inicial de quimioterapia permite a seleção de pacientes cujo tratamento terá intenção curativa (independente do número e tamanho das metástases) e evita tratamentos agressivos subseqüentes em maus respondedores, nos quais o tratamento paliativo apenas seria mais benéfico. Terceiro, entre os respondedores, a remoção inicial de toda doença hepática protege do recrescimento das lesões hepáticas enquanto se trata da lesão primária. Isso é particularmente relevante nos casos em que ocorrem complicações relacionadas ao tratamento da lesão primária, ocasionando atraso no início da quimioterapia. Finalmente, essa estratégia permitiu o uso da radioterapia pré-tratamento da ressecção retal, sendo benéfico em termos de controle local.

Mais recentemente, Brouquet *et al.*⁸ publicaram a experiência do MD Anderson Cancer Center no tratamento de 156 casos consecutivos de câncer colorretal com metástase hepática sincrônica, comparando a abordagem clássica (tratamento do tumor primário antes da metástase hepática), a combinada (ressecção combinada do tumor primário e da metástase hepática) e a "reversa" (tratamento

da metástase hepática seguida do tratamento do primário). Esses autores evidenciaram resultados oncológicos similares entre as três estratégias, além de morbi-mortalidade semelhante. A conclusão dos autores é que a "abordagem reversa" deve ser considerada uma alternativa em casos avançados de doença colorretal metastática sincrônica e que os resultados dessa abordagem em pacientes com doença mais extensa são similares ao da abordagem clássica e combinada utilizada em doença menos extensa.

Os avanços na quimioterapia e no tratamento cirúrgico do câncer colorretal metastático tem sido nítidos nos últimos anos. Apesar disso, um subgrupo particular (doença hepática metastática sincrônica) ainda necessita de medidas com a finalidade de otimizar esses resultados. É possível que esse novo paradigma (mudança na sequência do tratamento) potencialize os efeitos da abordagem clássica. Dessa forma, apesar do racional da "abordagem reversa" ser bastante lógico e os resultados publicados até o momento serem interessantes, fica evidente a necessidade de estudos prospectivos randomizados para definir o real papel dessa nova estratégia e validar sua implementação na prática clínica.

REFERÊNCIAS

1. Abdalla EK, Vauthey JN, Ellis LM, *et al.*: Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 239:818-825, 2004.
2. Adam R. Colorectal cancer with synchronous liver metastases. *Br J Surg* 2007;94: 129-131.
3. Bismuth H, Adam R, Levi F, *et al.*: Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg* 1996;224:509-20
4. Mentha G, Majno PE, Andres A, Rubbia-Brandt L, Morel P, Roth AD. Neoadjuvant chemotherapy and resection of advanced synchronous liver metastases before treatment of the colorectal primary. *Br J Surg* 2006 ; 93: 872-8.
5. Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg* 1999; 230: 309-318.
6. Masi G, Allegrini G, Cupini S, Marcucci L, *et al.*: First-line treatment of metastatic colorectal cancer with irinotecan, oxaliplatin and 5-fluoracil/leucovorin (FOLFOXIRI): results of a phase II study with a simplified biweekly schedule. *Ann Oncol* 2004;15: 1766-1772.
7. Seium Y, Stupp R, Ruhstaller T, Gervaz P, Mentha G, Philippe M, *et al.*: Oxaliplatin combined with irinotecan and 5-fluoracil/leucovorin (OCFL) in metastatic colorectal cancer: a phase I-II study. *Ann Oncol* 2005;16: 762-766.
8. Bruquet A, Mortenson M, Vauthey JN, Rodriguez-Bigas M, *et al.*: Surgical strategies for synchronous colorectal liver metastases in 156 consecutive patients: classic, combined or reversed strategy? *J Am Coll Surg* 2010; 210: 934-941.