

ESTRATÉGIAS PARA AUMENTAR A RESSECABILIDADE EM PACIENTES COM METÁSTASES HEPÁTICAS DE TUMORES COLORRETAIS

Strategies to increase resected liver metastases in patients with colorectal tumors

Marcos Vinicius **PERINI**, Fabricio Ferreira **COELHO**, Fabio Ferrari **MAKDISSI**,
Renato Miccelli **LUPINACCI**, Marcel Autran **MACHADO**, Paulo **HERMAN**

Trabalho realizado no Serviço de Cirurgia de Fígado e Hipertensão Portal do Departamento de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

DESCRIPTORIOS - Hepatectomias parciais. Metástases. Neoplasia colorretal. Radiofrequência. Embolização.

Correspondência:

Paulo Herman
e-mail: pherman@uol.com.br

Fonte de financiamento: não há
Conflito de interesses: não há

Recebido para publicação: 16/01/2011
Aceito para publicação: 20/04/2011

HEADINGS - Partial hepatectomy. Hepatic metastases. Colorectal cancer. Radiofrequency. Embolization.

RESUMO – Introdução - Atualmente, as ressecções hepáticas podem ser realizadas com taxas aceitáveis de morbimortalidade. Em centros especializados, mortalidade ao redor de 1% pode ser alcançada, mesmo em fígados previamente submetidos à quimioterapia por longo prazo. Com o objetivo de reduzir essas taxas, novas estratégias têm sido empregadas, como a embolização portal, ablação por radiofrequência, re-hepatectomias ressecções vasculares com reconstrução e hepatectomias em dois tempos. **Método** - Foi realizada revisão de literatura nos sites de pesquisa PubMed, Bireme e Scielo, com os descritores "hepatectomias parciais, metástases, neoplasia colorretal, radiofrequência e embolização". Selecionaram-se, principalmente, os estudos de aplicação de técnicas e procedimentos cirúrgicos no tratamento das metástases hepáticas. **Conclusão** - Sobrevida ao redor de 50% em cinco anos podem ser conseguidas em casos selecionados quando equipe multidisciplinar está envolvida no tratamento. Com a melhora na técnica operatória, poupando-se parênquima hepático, e com o advento de novos agentes quimioterápicos, lesões metastáticas hepáticas irressecáveis podem se tornar ressecáveis e a sobrevida a longo prazo pode ser alcançada.

ABSTRACT – Introduction: Nowadays, liver resections can be performed with acceptable morbi-mortality rates. In specialized centers, mortality as low as 1% can be achieved, even with the advent of new hepatotoxic chemotherapy regimens. In order to reduce morbidity and mortality, newer strategies can be undertaken, such as portal vein embolization, radiofrequency ablation techniques, re-hepatectomies, major vascular resections and two stages hepatectomies. **Method** - Literature review was conducted on sites search PubMed, BIREME, SciELO, with the headings "partial hepatectomy, hepatic metastases, colorectal cancer, radiofrequency and embolization". Were selected mainly studies with the application of techniques and surgical procedures in the treatment of liver metastasis. **Conclusion** - Survival rates as good as 50% in 5y can be achieved in selected cases when a multidisciplinary team is involved. Better surgical techniques, with parenchymal sparing strategies and the advent of neoadjuvant chemotherapy can turn unresectable liver lesions to resectable and increase survival rates

INTRODUÇÃO

Há alguns anos, apenas 15 a 20% dos pacientes portadores de metástases hepáticas de câncer colorretal eram considerados candidatos ao tratamento cirúrgico com intenção curativa. Com as estratégias aqui abordadas envolvendo a atuação de equipe multidisciplinar que inclui cirurgião, oncologista, radiologista e radiologista intervencionista, atualmente a ressecção hepática das metástases de tumores colorretais pode ser realizada em 30 a 40% dos pacientes.

Considera-se ressecável todo paciente cujas metástases hepáticas sejam passíveis de remoção com margem livre de doença e onde se preserve ao redor de 25 a 30% de massa hepática funcional.

Em 2006, o Consenso da IHBPA definiu ressecabilidade como: 1) possibilidade de preservar dois segmentos hepáticos contíguos com preservação adequada do influxo, do efluxo e da drenagem biliar do parênquima

hepático remanescente e 2) fígado remanescente maior que 20% sem doença (hepatopatia). Recomenda-se margens de segurança maiores que 1 cm porém, estas não são obrigatórias e a presença de doença extra-hepática ressecável também não é contraindicação à ressecção hepática^{1,9,11}.

Na prática cotidiana, podemos dividir os pacientes em portadores de doença facilmente ressecável, marginalmente ressecável e irressecável. Obviamente deve-se preocupar com estes dois últimos grupos, pois a factibilidade técnica da hepatectomia torna-se desafiadora e a condução clínica pré-operatória demanda maior integração entre os diferentes profissionais (radiologistas, cirurgiões e oncologistas). As principais causas de irressecabilidade são a presença de múltiplos nódulos em ambos lobos hepáticos, envolvimento do pedículo hepático e das veias hepáticas e presença de doença extra-hepática.

No presente artigo revisar-se-á as principais estratégias utilizadas nos pacientes marginalmente ressecáveis que objetivam torná-los ressecáveis. Dentre estas diferentes táticas, tem-se a embolização portal, a radiofrequência, a hepatectomia em dois tempos, as re-hepatectomias e as ressecções hepáticas extremas.

Não há dúvida que a quimioterapia faz parte das estratégias para aumentar a ressecabilidade, diminuindo o tamanho dos nódulos e também contribuindo para o aumento de sobrevida nos pacientes submetidos à ressecção de metástases. A quimioterapia neoadjuvante tem sido empregada rotineiramente em pacientes com metástases hepáticas de tumores colorretais com intuito de erradicar doença não visível, testar a sensibilidade biológica do tumor ao quimioterápico e tornar pacientes considerados irressecáveis em ressecáveis¹⁵.

Embolização portal seletiva

Ela com intuito de levar à hipertrofia do fígado remanescente tem como objetivo evitar a insuficiência hepática pós-operatória. Esta situação é mais frequente em pacientes que foram tratados previamente com quimioterapia que pode ocasionar hepatotoxicidade (onde a capacidade regenerativa hepática está prejudicada) e que necessitam de ressecções que envolvam mais de 60-70% do parênquima hepático. A lesão hepatocelular causada pela quimioterapia depende do agente utilizado. Sabe-se que o irinotecano leva a esteatohepatite e esta condição aumenta a mortalidade das ressecções hepáticas; já a oxaliplatina leva à dilatação sinusoidal, aumentando o risco de sangramento intra-operatório mas sem impacto na mortalidade^{20,23}.

Habitualmente, em fígados saudáveis, a ressecção de 70% a 80% do fígado não cursa com insuficiência hepática. Entretanto, quando da presença de agressão hepática prévia (quimioterapia, esteatose ou cirrose) a ressecção de mais de 60% do fígado pode levar a quadro de falência hepática pós-operatória. Portanto, em se tratando de fígado submetidos à quimioterapia

prévia por mais de 3 a 4 meses, remanescente hepático (mensurado por volumetria hepática através de tomografia computadorizada) menor que 40% torna-se recomendável a embolização portal. Isto também deve ser preconizado em pacientes com doenças metabólicas (obesidade) onde é frequente a esteatose hepática

A mensuração do volume hepático não significa mensuração da função hepática, entretanto os estudos realizados no Ocidente levam em consideração mais a massa que a função. No Oriente, a mensuração da função pode ser realizada através da determinação do clearance de verde de indocianina (droga totalmente metabolizada no fígado). No Ocidente, estudos levam em consideração a existência do dano tecidual (revelado pela biópsia, por alterações imagenológicas ou pela utilização de drogas hepatotóxicas). Mede-se volume hepático através da área de superfície corpórea total - ASC (volume hepático total = $-794,41 + 1268,28 \times \text{ASC}$). O volume de fígado remanescente - VFR - pode ser medido através da fórmula VFR padronizado = $\text{VFR}_{\text{medido}}/\text{VHT}$. VFR maior que 30% é indicado em pacientes submetidos a vários ciclos de quimioterapia com intuito de diminuir a incidência de insuficiência hepática pós-operatória¹⁴.

Muito embora alguns autores defendam que a ligadura da veia porta (ramo do lado a ser ressecado, geralmente o direito) é tão efetiva quanto a embolização feita através de radiologia intervencionista (através da utilização de molas, micropartículas, cianoacrilato), boa parte dos serviços de cirurgia hepática prefere a embolização por punção transparietal^{6,24}.

Após período de quatro a seis semanas da embolização ou da ligadura da veia porta ocorre hipertrofia compensatória do hemi-fígado remanescente e a ressecção pode ser feita com sucesso (o maior aumento do volume hepático ocorre ao final da terceira semana, onde já se observa 75% do crescimento). Neste período, a quimioterapia pode ser realizada sem prejuízo à regeneração e técnicas de ablação podem ser empregadas¹⁹. Os pacientes que apresentarem crescimento tumoral ou aparecimento de novas lesões ou hiperplasia hepática insuficiente são geralmente considerados não candidatos à ressecção⁷ (Figura 1).

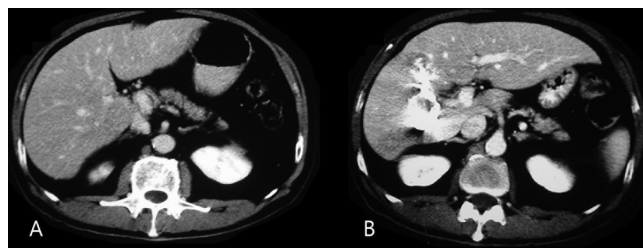


FIGURA 1 - Aspecto tomográfico do fígado antes da embolização portal a direita (A) e seis semanas após a embolização portal (B), onde se observa o crescimento do hemi-fígado esquerdo (segmentos II, III e IV)

Métodos de ablação tumoral

Dentre estes, destaca-se a radiofrequência (RF) como o método mais empregado¹⁶. Embora considerado método não curativo, ela usada nas metástases colorretais tem sido cada vez mais referida, tanto para o controle da doença como no auxílio ao tratamento curativo (ressecção). Lesões de até 3 cm podem ser tratadas por RF, tanto percutânea quanto cirurgicamente (por laparoscopia ou por laparotomia). Habitualmente são tratados por radiofrequência pacientes com lesões hepáticas não disseminadas onde o controle (ou possível controle) da doença extra-hepática possa ser feito^{2,17}. A maioria dos centros considera tratável o paciente com até quatro lesões hepáticas. Lesões localizadas na periferia do fígado podem eventualmente ser tratadas por RF, embora a chance de complicações como rotura, fístula biliar e sangramento sejam maiores. Entretanto, se estas lesões estiverem em contato com vísceras ocas abdominais, o risco de perfuração contraindica o procedimento. O tratamento de tumores adjacentes à vesícula biliar e ao hilo hepático pode levar à lesões térmicas das vias biliares e risco de fístula ou estenose biliar.

As melhores indicações são em pacientes sem condições clínicas para ressecção hepática e naqueles com doença bilateral onde se resseca um lado e procede-se a ablação de nódulos no fígado remanescente. Lesões em contato com vasos ou muito vascularizadas podem ser tratadas com algum grau de efetividade quando do emprego de certas manobras, como a oclusão vascular hilar, diminuindo o influxo de sangue e, portanto, diminuindo a perda de calor²⁵ (Figura 2).

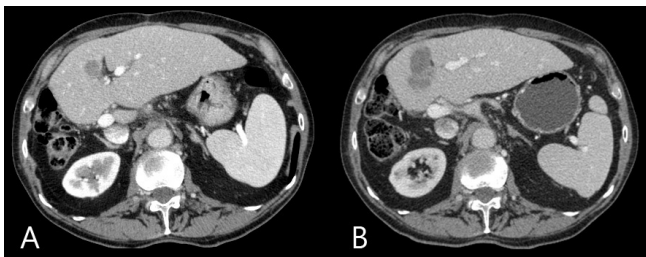


FIGURA 2 - Recidiva pós-hepatectomia direita (A) antes da realização de radiofrequência e após a realização dela, com recidiva da lesão, seis meses após (B). Esta lesão foi posteriormente ressecada (re-hepatectomia)

Hepatectomia em dois tempos

Quando da presença de doença hepática bilateral, onde a ressecção de mais de 70% do fígado deve ser realizada, a hepatectomia em dois tempos deve ser aventada. Nesta situação, a ressecção dos nódulos de um dos lados do fígado deve ser feita em um primeiro momento, seguida ou não da ligadura/embolização portal (no mesmo ato operatório ou no pós-operatório). Em um segundo momento, a ressecção do hemifígado previamente embolizado pode ser feita com segurança. O objetivo desta estratégia é tornar a segunda operação potencialmente curativa e segura, restando parênquima funcional suficiente

para o não desenvolvimento de insuficiência hepática^{3,22}. No intervalo entre as duas operações (ou logo após a embolização portal) quimioterapia pode ser administrada após duas a três semanas do procedimento, com intuito evitar o crescimento tumoral. Quando há progressão da doença neste período, geralmente estes indivíduos não são considerados candidatos ao segundo procedimento, sendo que este número pode chegar a 20%. Sobrevida aos três anos pode chegar a 54% as custas de morbidade de 30% após o primeiro procedimento e 45% após o segundo^{13,22}.

Re-hepatectomias

Após a ressecção hepática com intuito curativo, cerca de 60-70% dos pacientes irão apresentar recidiva da doença, sendo que deste montante, 1/3 irá apresentar recidiva somente hepática. Deste, cerca de 10 a 30% irão apresentar condições para a nova ressecção hepática, sendo candidatos a re-hepatectomia. A despeito das dificuldades técnicas do procedimento, alguns estudos têm mostrado complicações e sobrevida similares à primeira ressecção^{5,21}. Em estudo bi-institucional, sobrevida mediana de 37 meses foi conseguida. Pacientes com intervalo entre as ressecções maior que um ano apresentam prognóstico mais favorável¹⁸. Poucas são as séries em que uma terceira ou até mais hepatectomias foram necessárias, entretanto bons resultados podem ser atingidos quando se seleciona bem os casos⁴.

Ressecções hepáticas extremas

Quando as lesões metastáticas estão envolvendo a confluência das veias hepáticas ou invadindo a veia cava, as ressecções geralmente não são factíveis devido ao risco de sangramento intra-operatório e embolia gasosa. Entretanto em alguns casos, exclusão vascular total pode ser realizada, associada ou não à ressecção e reconstrução da veia cava inferior com eventual colocação de próteses para substituí-la. Habitualmente, nestas situações há necessidade de pinçamento do influxo (portal e arterial) associado ao controle da veia cava infra e supra-hepática. Quando destas manobras, ocorre geralmente instabilidade hemodinâmica e, eventualmente, a utilização de by-pass venovenoso pode ser necessária. Modificações desta técnica podem ser utilizadas, como a preservação do fluxo caval por clampeamento das veias hepáticas¹⁰. Nesta condição, há menor alteração hemodinâmica e as ressecções podem ser realizadas com maior segurança.

A isquemia hepática normotérmica com pinçamento do pedículo hepático e da veia cava inferior acima e abaixo do fígado, pode ser tolerada por até 60 minutos tornando a ressecção destes tumores mais segura¹². Alguns autores preconizam a utilização de isquemia fria (hipotérmica) com o mesmo pinçamento associado à perfusão hepática com solução de preservação gelada (empregada nos transplantes) com intuito de diminuir a agressão ao parênquima hepático durante a ressecção complexa, o que levaria a menor morbidade pós-

operatória e menor incidência de insuficiência renal.

Nestas situações extremas a taxa de mortalidade operatória em mãos especializadas é de 5% a 10%, de morbidade de 64% e sobrevida em cinco anos de 38%⁸. Cumpre salientar que somente o seguimento multidisciplinar e re-avaliações periódicas em conjunto podem levar ao melhor tratamento deste grupo de pacientes.

CONCLUSÕES

As diversas estratégias utilizadas nos pacientes portadores de metástases hepáticas que parecem a princípio irressuscáveis têm como objetivo a ressecção curativa, deixando 30% a 40% de parênquima funcional hepático. O tratamento deve ser individualizado e o envolvimento de profissionais de diversas áreas médicas deve ser estimulado. A quimioterapia inicial (neoadjuvante) é fundamental no tratamento destes pacientes, e quando após o tratamento quimioterápico inicial as lesões apresentam resposta (diminuem ou ficam estáveis), algumas estratégias podem ser empregadas, a saber: 1) se a ressecção das lesões unilaterais vai deixar fígado remanescente menor que 30%, realizar embolização portal; 2) se de três a cinco lesões com até 3 cm de diâmetro irão restar após a ressecção do maior volume possível de fígado com doença metastática bilateral, associar à ressecção a técnicas ablativas (radiofrequência) ou enucleações; 3) se mais de cinco lesões ou lesão única maior que 3 cm irão restar no fígado remanescente, realizar hepatectomia em dois tempos associada geralmente à embolização portal ou ligadura seletiva da veia porta.

REFERÊNCIAS

1. Abdalla EK, Adam R, Bilchik AJ, Jaeck D, Vauthey JN, Mahvi D. Improving resectability of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol*, 2006. 13(10): p. 1271-80.
2. Abdalla EK, Vauthey JN, Ellis LM, Ellis V, Pollock R, Broglio KR, Hess K, Curley SA. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Ann Surg*, 2004. 239(6):818-25.
3. Adam R, Laurent A, Azoulay D, Castaing D, Bismuth H. Two-stage hepatectomy: A planned strategy to treat irresectable liver tumors. *Ann Surg*, 2000. 232(6): 777-85.
4. Adam R, Pascal G, Azoulay D, Tanaka K, Castaing D, Bismuth H. Liver resection for colorectal metastases: the third hepatectomy. *Ann Surg*, 2003. 238(6): 871-83.
5. Antoniou A, Lovegrove RE, Tilney HS, Heriot AG, John TG, Rees M, Tekkis PP, Welsh FK. Meta-analysis of clinical outcome after first and second liver resection for colorectal metastases. *Surgery*, 2007. 141(1): 9-18.
6. Aussilhou B, Lesurtel M, Sauvanet A, Farges O, Dokmak S, Goasguen N, Sibert A, Vilgrain V, Belghiti J. Right portal vein ligation is as efficient as portal vein embolization to induce hypertrophy of the left liver remnant. *J Gastrointest Surg*, 2008. 12(2): 297-303.
7. Azoulay D, Castaing D, Smail A, Adam R, Cailliez V, Laurent A, Lemoine A, Bismuth H. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after percutaneous portal vein embolization. *Ann Surg*, 2000. 231(4): 480-6.
8. Azoulay D, Eshkenazy R, Andreani P, Castaing D, Adam R, Ichai P, Naili S, Vinet E, Saliba F, Lemoine A, Gillon MC, Bismuth H. In situ hypothermic perfusion of the liver versus standard total vascular exclusion for complex liver resection. *Ann Surg*, 2005. 241(2):277-85.
9. Charnsangavej C, Clary B, Fong Y, Grothey A, Pawlik TM, Choti MA. Selection of patients for resection of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol*, 2006. 13(10): 1261-8.
10. Cherqui D, Malassagne B, Colau PI, Brunetti F, Rotman N, Fagniez PL. Hepatic vascular exclusion with preservation of the caval flow for liver resections. *Ann Surg*, 1999. 230(1): 24-30.
11. Costa SRP, Araujo SLM, Teixeira OA, Pereira AC. Setorectomia posterior direita laparoscópica no tratamento dos tumores hepáticos. *ABCD Arq Bras Cir Dig* 2010;23(4):275-279
12. Huguet C, Gavelli A, Chieco PA, Bona S, Harb J, Joseph JM, Jobard J, Gramaglia M, Lasserre M. Liver ischemia for hepatic resection: where is the limit? *Surgery*, 1992. 111(3): 251-9.
13. Jaeck D, Oussoultzoglou E, Rosso E, Greget M, Weber JC, Bachellier P. A two-stage hepatectomy procedure combined with portal vein embolization to achieve curative resection for initially unresectable multiple and bilobar colorectal liver metastases. *Ann Surg*, 2004. 240(6): 1037-49.
14. Kishi Y, Abdalla EK, Chun YS, Zorzi D, Madoff DC, Wallace MJ, Curley SA, Vauthey JN. Three hundred and one consecutive extended right hepatectomies: evaluation of outcome based on systematic liver volumetry. *Ann Surg*. 2009 Oct;250(4):540-8.
15. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, Bechstein WO, Primrose JN, Walpole ET, Finch-Jones M, Jaeck D, Mirza D, Parks RW, Collette L, Praet M, Bethel U, Van Cutsem E, Scheithauer W, Gruenberger T. 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 Mar 22;371(9617):1007-16.
16. O'Rourke AP, Haemmerich D, Prakash P, Converse MC, Mahvi DM, Webster JG. Current status of liver tumor ablation devices. *Expert Rev Med Devices*, 2007. 4(4): p. 523-37.
17. Patterson, E.J., et al., Radiofrequency ablation of porcine liver in vivo: effects of blood flow and treatment time on lesion size. *Ann Surg*, 1998. 227(4): p. 559-65.
18. Petrowsky H, Gonen M, Jarnagin W, Lorenz M, DeMatteo R, Heinrich S, Encke A, Blumgart L, Fong Y. Second liver resections are safe and effective treatment for recurrent hepatic metastases from colorectal cancer: a bi-institutional analysis. *Ann Surg*. 2002 Jun;235(6):863-71.
19. Ribero D, Abdalla EK, Madoff DC, Donadon M, Loyer EM, Vauthey JN. Portal vein embolization before major hepatectomy and its effects on regeneration, resectability and outcome. *Br J Surg*. 2007 Nov;94(11):1386-94.
20. Rubbia-Brandt L, Audard V, Sartoretto P, Roth AD, Brezault C, Le Charpentier M, Dousset B, Morel P, Soubrane O, Chaussade S, Mentha G, Terris B. Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2004 Mar;15(3):460-6.
21. Suzuki S, Sakaguchi T, Yokoi Y, Kurachi K, Okamoto K, Okumura T, Tsuchiya Y, Nakamura T, Konno H, Baba S, Nakamura S. Impact of repeat hepatectomy on recurrent colorectal liver metastases. *Surgery*. 2001 Apr;129(4):421-8.
22. Togo S, Nagano Y, Masui H, Tanaka K, Miura Y, Morioka D, Endo I, Sekido H, Ike H, Shimada H. Two-stage hepatectomy for multiple bilobar liver metastases from colorectal cancer. *Hepatogastroenterology*. 2005 May-Jun;52(63):913-9.
23. Vauthey JN, Pawlik TM, Ribero D, Wu TT, Zorzi D, Hoff PM, Xiong HQ, Eng C, Lauwers GY, Mino-Kenudson M, Risio M, Muratore A, Capussotti L, Curley SA, Abdalla EK. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol*. 2006 May 1;24(13):2065-72.
24. Wilms C, Mueller L, Lenk C, Wittkugel O, Helmke K, Krupski-Berdien G, Rogiers X, Broering DC. Comparative study of portal vein embolization versus portal vein ligation for induction of hypertrophy of the future liver remnant using a mini-pig model. *Ann Surg*. 2008 May;247(5):825-34.
25. Wong SL, Mangu PB, Choti MA, Crocenzi TS, Dodd GD 3rd, Dorfman GS, Eng C, Fong Y, Giusti AF, Lu D, Marsland TA, Michelson R, Poston GJ, Schrag D, Seidenfeld J, Benson AB 3rd. American Society of Clinical Oncology 2009 clinical evidence review on radiofrequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2010 Jan 20;28(3):493-508.