

Avanços no tratamento cirúrgico das metástases hepáticas colorretais

Felipe José Fernández Coimbra¹, Thiago Costa Pires², Wilson Luiz da Costa Junior³, Alessandro Landskron Diniz⁴, Héber Salvador de Castro Ribeiro³

¹ Cirurgia Oncológica, SSO, SBCO, SBC, IHPBA, AHPBA, CBC, TECA; Diretor do Departamento de Cirurgia Abdominal do Hospital AC Camargo, São Paulo, SP

² Cirurgia Oncológica, Departamento de Cirurgia Abdominal do Hospital AC Camargo, São Paulo, SP

³ Cirurgia Oncológica, TCBC, TECA, Departamento de Cirurgia Abdominal do Hospital AC Camargo, São Paulo, SP

⁴ Cirurgia Oncológica, TCBC, IHPBA, TECA, Departamento de Cirurgia Abdominal do Hospital AC Camargo, São Paulo, SP

Resumo

O câncer colorretal é o terceiro tumor mais frequente no ocidente. Cerca de 50% dos pacientes desenvolvem metástases hepáticas na evolução da doença, as quais são responsáveis por, no mínimo, dois terços das mortes¹⁻⁶. O avanço nas técnicas cirúrgicas e a melhora dos esquemas quimioterápicos têm permitido oferecer tratamento com intuito curativo a um número cada vez maior de pacientes. Neste artigo, fazemos uma revisão dos avanços recentes do tratamento das metástases hepáticas, incluindo estratégias para aumentar as ressecções (por exemplo: embolização da veia porta, ablação por radiofrequência, hepatectomia em dois tempos, quimioterapia de conversão e estratégia inversa de tratamento) e hepatectomias na presença de doença extra-hepática. Por fim, mostramos brevemente o resultado do tratamento cirúrgico de metástases hepáticas no Hospital A.C. Camargo.

Unitermos: Neoplasias hepáticas; neoplasias colorretais; neoplasias do sistema digestório; neoplasias gastrointestinais; cirurgia colorretal; hepatectomia.

Summary

Advances in surgical treatment of colorectal liver metastases

Colorectal cancer is the 3rd most common malignant neoplasm in the West. About 50% of patients develop liver metastases throughout the course of the disease. Those are responsible for at least two-thirds of deaths. Advances in surgical techniques and improvement in chemotherapy regimens have allowed offering treatment with curative intent to an increasing number of patients. This article reviews recent advances in the treatment of liver metastases, including strategies to increase resection (e.g., portal vein embolization, radiofrequency ablation, two-stage hepatectomy, conversion therapy and reverse treatment strategy) and hepatectomy in the presence of extrahepatic disease. Finally, the results of surgical treatment of liver metastases at the *Hospital A.C. Camargo* are briefly shown.

Keywords: Abdominal neoplasms; colorectal neoplasms; digestive system neoplasms; liver neoplasms; hepatectomy; colorectal surgery.

Trabalho realizado no
Departamento de Cirurgia
Abdominal - Hospital AC Camargo
- Cirurgia Oncológica do Aparelho
Digestivo, São Paulo, SP

Artigo recebido: 14/09/2010
Aceito para publicação: 25/01/2011

Correspondência para:
Felipe José Fernández Coimbra
Rua José Getúlio, 579, conj 42 –
Aclimação
São Paulo – SP
CEP: 01509-001
coimbra.felipe@uol.com.br

Conflito de interesse: Não há.

Introdução

O câncer colorretal é o terceiro tumor mais frequente no Ocidente. Cerca de 50% dos pacientes desenvolvem metástases hepáticas na evolução da doença, as quais são responsáveis por, no mínimo, dois terços das mortes¹⁻⁶. Até o momento, o único tratamento potencialmente curativo para esses pacientes é a cirurgia. No entanto, apenas 10% a 20% são candidatos à ressecção. Caso sejam submetidos à ressecção completa, a sobrevida em 5 anos pode variar de 37% a 58%, nas séries mais recentes⁶⁻⁸.

Apesar de apenas parte desses pacientes ser candidata a tratamento cirúrgico, o número absoluto de doentes ressecáveis é considerável. Se fizermos uma estimativa livre para a população brasileira, com base nas taxas de incidência fornecidas pelo INCA para o câncer colorretal 2009/2010, que é de 27.000 casos novos/ano, podemos supor que cerca de 13.500 (50%) pacientes têm ou terão metástases hepáticas colorretais (MHCR), dentre os quais 2.700 a 4.050 pacientes/ano (20% a 30%) serão candidatos potenciais para ressecções hepáticas.

O aumento das indicações cirúrgicas, com a inclusão de metástases bilaterais, sem limite para o número e tamanho dos nódulos, associado à melhora dos resultados do tratamento sistêmico com o uso de novos esquemas com altas taxas de resposta (passando de menos de 20% para cerca 50%), podem tornar pacientes inicialmente irressecáveis em ressecáveis, e transformar tratamentos inicialmente paliativos em curativos⁹⁻¹¹.

Neste artigo, fazemos uma revisão dos avanços recentes do tratamento das metástases hepáticas, incluindo estratégias para aumentar ressecção e hepatectomias na presença de doença extra-hepática. Por fim, mostramos brevemente o resultado do tratamento cirúrgico de metástases hepáticas no Hospital A.C. Camargo.

Critérios de ressecabilidade

A capacidade de remover todas as metástases hepáticas com margens livres e de preservar um fígado remanescente futuro (FRF) de pelo menos 20% do volume hepático total (VHT) em pacientes com fígado saudável, na ausência de doença extra-hepática irressecável, define a maioria dos casos quanto à ressecabilidade hepática. Além disso, é necessário garantir fluxo arterial e portal (*inflow*) adequados, bem como drenagem biliar e retorno venoso (*outflow*). Alguns pacientes podem necessitar de um volume de FRF maior que 20%.

Pacientes que receberam muitos ciclos de quimioterapia (quimioterapia intensa) necessitam de FRF de pelo menos 30%, enquanto nos pacientes com hepatopatia crônica ponderamos 40%. Ainda há muita controvérsia quanto ao que se considera quimioterapia intensa. No Hospital A. C. Camargo considera-se mais que 6 ciclos de esquema habitual realizado nos dias de hoje, como FOLFOX (5-fluoracil e oxaliplatina), FOLFIRI (5-fluoracil e irinotecan) ou FOLFOXIRI (5-fluoracil, oxaliplatina e irinotecan).

Nos pacientes candidatos a ressecções extensas é necessário calcular com maior exatidão o volume do FRF. Para isso é fundamental a realização da volumetria hepática. Realiza-se a mensuração direta do FRF por tomografia computadorizada (TC). Dentre as fórmulas existentes, utilizamos a descrita por Vauthey *et al.* para calcular o volume hepático total padronizado.¹²⁻¹³

Quanto à margem, ao contrário do que se acreditava anteriormente, não há obrigatoriedade de ser de pelo menos 1 centímetro. Busquets *et al.*¹⁴, em estudo multicêntrico com 557 pacientes, compararam as margens de ressecção de 1 mm a 1 cm e observaram que não há diferença significativa de sobrevida global e livre de doença. Portanto, o principal objetivo é obtenção de margens livres¹⁴.

Avaliação pré-operatória e exames de estadiamento

Devem ser consideradas inicialmente as sequelas de tratamentos anteriores (por exemplo, hepatectomias e quimioterapia prévias) e as comorbidades dos pacientes (obesidade, *diabetes mellitus*, etilismo, cirrose hepática). A morbidade associada à esteatose hepática, muitas vezes consequência do tratamento sistêmico, é controversa, pois apesar de haver lesão histológica hepática, sua influência na mortalidade permanece indefinida¹⁵.

O principal exame a ser realizado para estadiamento é a TC com protocolo para fígado, no qual são realizadas aquisições de imagens com cortes finos (de preferência em aparelho com multidetectores) em quatro fases: pré-contraste, arterial, portal e de equilíbrio ou tardia. É considerada padrão ouro pela maioria dos centros especializados, pois possibilita com acurácia avaliar a ressecabilidade, o número de nódulos e suas relações com as estruturas hepáticas e órgãos adjacentes, além da realização da volumetria hepática.

Outros exames também podem ser utilizados com eficácia, em especial a ressonância magnética (RM), que possibilita a aquisição de imagens de qualidade equivalente à tomografia. Alguns acreditam que nesses tempos de quimioterapia pré-operatória e obesidade, a RM pode ser de grande importância pela maior capacidade de diferenciar áreas de esteatose de nódulos secundários, fato que ainda está para ser comprovado.

A colonoscopia deve ser sempre utilizada para afastar a possibilidade de recidiva do tumor primário. Imagens do tórax através de radiografias ou TC também são obrigatórias para avaliar a presença de metástases pulmonares.

O PET-CT surge como novidade no estadiamento desses pacientes, porém ainda não há consenso no seu uso. Fernandez FG *et al.* avaliaram 100 pacientes com metástases hepáticas de origem colorretal que utilizaram o PET-CT no pré-operatório, e concluíram que há vantagens de sobrevida quando se realiza FDG-PET devido a uma melhor seleção dos pacientes para cirurgia, observando-

se uma sobrevida em 5 anos de 58% neste grupo de pacientes¹⁶, porém a grande crítica a este trabalho é não comparar o PET-CT aos exames tomográficos de alta definição atualmente disponíveis. Deve-se ficar atento para falsos negativos após quimioterapia. Assim, mesmo quando não há captação de nódulo visualizado antes da quimioterapia, mantém-se a indicação de ressecção, uma vez que é bem conhecida a diminuição da sensibilidade do PET-CT em detectar metástases pós-quimioterapia¹⁷, em especial antes de duas semanas após o seu término. O PET-CT pode ainda prever a resposta à quimioterapia quando utilizado com 18F-FU no lugar do 18F-FDG¹⁸.

Uma das grandes questões no “reestadiamento” pós-QT é a discrepância de resultados dos exames de imagem com os achados cirúrgicos^{19,20}. Angliviell *et al.* mostraram que há mais de 50% de discrepância de resultados dos achados da TC pós-quimioterapia no reestadiamento quando comparado com resultado cirúrgico²⁰. Carnaghi *et al.* apontaram que tanto o PET-CT como a TC têm sensibilidade limitada (60%) para reestadiamento de MHCR após quimioterapia, especialmente para lesões menores que 1 cm¹⁹.

Benoist *et al.* avaliaram 66 pacientes que obtiveram resposta completa nos exames de imagem após quimioterapia “neoadjuvante” e foram submetidos a exploração cirúrgica e seguimento clínico rigoroso²¹. Destes, 32 tiveram lesões identificadas na cirurgia e 23 foram identificadas no seguimento clínico nos mesmos sítios de lesão prévia. A conclusão é que 83% dos pacientes que tiveram resposta completa nos exames de imagem têm doença residual macro ou microscópica, ou recidiva precoce. Em nossa opinião, essa informação é de suma importância para a indicação da exploração cirúrgica e ressecção das áreas previamente comprometidas, mesmo nos pacientes nos quais se observa resposta radiológica completa e que se pretende um tratamento com caráter curativo.

Tratamento cirúrgico

O procedimento cirúrgico deve ser iniciado pela exploração minuciosa da cavidade abdominal, com especial atenção para avaliação de doença extra-hepática. Avaliam-se cólon, peritônio, linfonodos retroperitoneais, tronco celíaco e hilo hepático, com realização de biópsias e exame de microscopia por congelação em todos os pontos suspeitos.

Na avaliação do fígado, todas as modalidades são importantes. Na inspeção podemos observar a presença de nódulos, cicatrizes pós-QT, retrações ou áreas sugestivas de fibrose. À palpação notamos a presença de áreas endurecidas, firmes ou fibroelásticas, arredondadas, que podem ser superficiais, facilmente palpáveis, ou profundas. Nestas, deve-se ter muita atenção, pois a presença de parênquima hepático entre o tumor e a mão do examinador pode dificultar a avaliação. O exame deve ser realizado com o deslizamento das mãos do cirurgião sobre toda a

superfície hepática e deve ser sempre bimanual, aumentando a sensibilidade para se identificar lesões profundas, especialmente no lobo esquerdo.

A ultrassonografia intraoperatória é hoje uma arma essencial no estadiamento e planejamento cirúrgico, portanto, exame obrigatório em qualquer cirurgia hepática. Pode identificar de 20% a 30% de nódulos não detectados nos exames convencionais. Entre nós, Cohen MP *et al.* demonstraram que a ultrassonografia intraoperatória em cirurgias para ressecção de metástases hepáticas muda a estratégia cirúrgica em 25,7% e é extremamente útil na identificação de lesões menores que 1 cm²².

O tipo de ressecção deve ser orientado pelo número e localização das lesões, e pela necessidade de se obter margens livres de tumor. As ressecções anatômicas, isto é, exérese de segmentos hepáticos ou lobos respeitando-se as regiões delimitadas pela vascularização venosa e arterial além da drenagem biliar, são preferíveis por permitirem menor perda sanguínea e menor risco de margens comprometidas. No entanto, não há diferença de sobrevida em relação às ressecções não anatômicas desde que as margens estejam livres^{23,24}. Os tipos de ressecção são: segmentectomias, bissegmentectomias, hepatectomias centrais, lobectomias, trisegmentectomias, enucleações e combinações entre estas. Ressecções concomitantes ao primário são factíveis e seguras, desde que realizadas por equipe experiente e respeitando-se os princípios oncológicos.

Estratégias para aumentar a ressecabilidade

Conforme descrito anteriormente, atualmente a ressecabilidade é definida por um novo paradigma, nos quais devem ser consideradas principalmente a possibilidade de ressecção R0 das lesões hepáticas, assim como a ressecção completa de lesões extra-hepáticas, e na qualidade (*inflow / outflow*) e quantidade do fígado remanescente após a cirurgia, e não mais exclusivamente por fatores clinicopatológicos do tumor. Portanto, critérios utilizados anteriormente, quais sejam, número de nódulos, tamanho das lesões, bilateralidade e presença de doença extra-hepática (desde que ressecável), devem ser considerados fatores prognósticos, e não contra-indicação para ressecção.

ANTES: baseava-se no que era ressecado

AGORA: baseia-se no que permanecerá após a ressecção

Fundamentadas nesses princípios, são delineadas estratégias que possibilitem a ressecção de doença extensa em diversas condições em que previamente seriam consideradas irressecáveis. Ainda assim, há casos em que não é possível obter ressecção completa com volume de FRF adequado utilizando-se as técnicas habituais. Nesta situação, lançamos mão de alguns artifícios para aumentar a ressecabilidade.

Embolização de veia porta

Em geral 20% do volume de fígado remanescente futuro (FFR) normal é considerado seguro após uma ressecção extensa. No entanto, o volume de corte para o FRF em pacientes com fígados com esteatose, esteato-hepatite (30% VFR) ou cirrose (>40%) deve ser maior. Em geral, o lobo direito representa dois terços do volume hepático e o esquerdo apenas um terço. Frequentemente, pacientes com múltiplas lesões hepáticas são submetidos a hepatectomia direita estendida para o segmento IV (ou trisegmentectomia direita). Em média, essas cirurgias removem cerca de 84% do volume hepático na ausência de hipertrofia compensatória do fígado remanescente²⁵. Entretanto, observa-se grande variação individual no volume dos segmentos e lobos hepáticos. Para se evitar operações em pacientes com FRF inferior ao desejado, a embolização de veia porta deve ser realizada para induzir hipertrofia de lobo contralateral²⁵.

A ideia surgiu da observação de que quando ocorre invasão tumoral de um ramo da veia porta, há hipertrofia do lobo contralateral. Tecnicamente, é realizada através da cateterização por radioscopia da veia do lobo ou segmentos em questão, seguida da embolização do vaso por material embólico (molas, trombina, cianoacrilato, microesferas etc.). É um procedimento relativamente seguro; sua taxa de complicações varia de 5% a 8%. O crescimento esperado do volume do FRF é de 8% a 16%²⁶⁻²⁸.

A embolização de veia porta é mais frequentemente utilizada como parte de esquemas de tratamento multimodal, que incluem tratamento quimioterápico pré-operatório e hepatectomia, uma vez que a maior parte desses pacientes já se apresenta com mais de um fator de mau prognóstico, como múltiplas lesões, lesões bilobares, linfonodos comprometidos no primário e metástases extra-hepáticas. Alguns autores avaliaram se o uso de tratamento quimioterápico antes ou depois da embolização portal poderia prejudicar a hipertrofia hepática, porém os resultados apontam para um não prejuízo na hipertrofia do fígado em que se deseja aumento de volume^{29,30}.

Hepatectomia em dois tempos

Em situações extremas em que há múltiplas metástases em ambos os lobos hepáticos, ressecções em dois tempos podem ser a melhor opção terapêutica e a única chance de cura, preservando adequado volume de FRF. Os resultados iniciais tinham alto índice de insuficiência hepática e mortalidade pós-operatória maior que 10%³¹, muito diferente dos dias de hoje com a utilização rotineira de embolização de veia porta em centros especializados.

A recomendação é que na primeira intervenção seja realizada a exérese das metástases do parênquima hepático que se deseja preservar (FRF) para se evitar o crescimento exagerado das metástases após o desvio do fluxo portal pela embolização. Habitualmente é uma ressecção poupa-

dora de parênquima que se dá no lobo ou segmentos em que há menos doença (geralmente o lobo esquerdo) e que possibilite a obtenção de margens livres de tumor, permitindo a preservação da maior parte do lobo ou segmentos em questão. Espera-se de 4 a 6 semanas para a cirurgia, e sempre fazemos controle de volumetria hepática antes e após esse período para ter certeza que há FRF em volume adequado.

Já no segundo tempo do procedimento, normalmente é realizada uma ressecção mais extensa, na maioria das vezes do lobo direito estendida para o segmento IV. Raramente há necessidade de embolização de veia porta esquerda para hipertrofia do lobo direito, pois o volume do mesmo dificilmente é inferior ao requerido. Por se tratar de um procedimento complexo, só deve ser realizado em situações de caráter curativo.

Em diversas situações indica-se a quimioterapia no tempo entre a embolização e a cirurgia, sem o uso de anticorpo monoclonal (bevacizumabe), caso este esteja sendo utilizado no esquema quimioterápico. A finalidade é evitar crescimento tumoral durante a espera para o segundo tempo da cirurgia.

Radiofrequência

Outra alternativa à cirurgia em dois tempos é a associação da ablação por radiofrequência com a ressecção hepática, o que pode em algumas situações expandir o número de pacientes elegíveis para cirurgia. Entretanto, a radiofrequência tem maior risco de recidiva em comparação à ressecção, principalmente em lesões maiores que 3 cm. Sua utilização deve se restringir aos casos em que a ressecção não seja possível por não haver volume de FRF adequado⁷.

Terapia de conversão

Muitos pacientes apresentam doença hepática tão extensa ao diagnóstico que podem não ser candidatos à ressecção hepática através de nenhuma das táticas anteriormente mencionadas. Entretanto, existem casos em que a redução das lesões hepáticas através de QT pode possibilitar a realização do tratamento cirúrgico, transformando uma doença inicialmente irressecável em ressecável. Quando a quimioterapia é empregada com esse intuito, é denominada QT de conversão.

A QT de conversão consiste na administração de esquemas terapêuticos com alta taxa de resposta visando à diminuição do volume tumoral de forma a permitir a ressecção das metástases ao mesmo tempo em que se obtém um volume de fígado remanescente adequado. As principais opções terapêuticas consistem em FOLFOX ou FOLFIRI, ou ainda a combinação de ambos (FOLFOXIRI), obtendo-se taxas de resposta entre 48%-66%³²⁻³⁵, 39%-62%³⁶⁻³⁸ e 56%-71,4%^{39,40}, respectivamente. Segundo alguns autores, ocorre "conversão" em cerca de 10% a 20% de indivíduos inicialmente irressecáveis⁹, sendo possível

obter-se sobrevida semelhante à observada em pacientes inicialmente ressecáveis⁴¹. Taxas de resposta ainda maiores podem ser obtidas com a adição de terapia alvo com cetuximabe ou bevacizumabe.

A duração da QT deve ser apenas pelo tempo necessário para que ocorra a conversão, não havendo um número de ciclos predeterminados. A intenção é que o paciente seja operado assim que as lesões se tornem ressecáveis, evitando toxicidade hepática desnecessária resultante do excesso de QT e também uma eventual progressão de doença após longo período de tratamento. Assim, os pacientes devem ser seguidos em conjunto com o cirurgião, através da realização de exames de imagem de controle a cada dois meses, visando detectar uma resposta das lesões e identificar o mais cedo possível o momento em que as metástases se tornem ressecáveis. Caso não ocorra resposta radiológica adequada, um novo esquema de QT pode ser tentado, sempre visando à conversão.

Doença extra-hepática

Tradicionalmente, a presença de metástases extra-hepáticas de origem colorretal era considerada contraindicação absoluta para hepatectomias⁴². Como consequência da maior segurança para realização dos procedimentos cirúrgicos e a evolução da eficácia dos esquemas de quimioterapia, começou-se a oferecer ressecções hepáticas associadas a ressecções das metástases extra-hepáticas para grupos selecionados de pacientes. Os principais sítios de doença extra-hepática a serem considerados são: linfonodos portais, peritônio e pulmão.

As metástases para linfonodos portais no contexto das MHCR são resultantes da via de drenagem linfática do fígado, e assim representam a disseminação locorregional das metástases hepáticas⁴³. Pacientes com metástases macroscópicas para linfonodos portais apresentam evolução desfavorável, com pouquíssima chance de sobrevida em cinco anos^{44,45}. Entretanto, é possível selecionar pacientes com melhor prognóstico baseado na localização dos linfonodos acometidos. Jaeck *et al.* demonstraram que enquanto pacientes com metástases linfonodais ao longo da artéria hepática comum e tronco celíaco apresentavam 0% de sobrevida em 1 ano, aqueles com metástases linfonodais localizadas no ligamento hepatoduodenal apresentavam sobrevida de 38% em três anos⁴⁶. Esses achados foram confirmados por Adam *et al.*, que em uma análise de 47 pacientes com metástases linfonodais peri-hepáticas mostraram que se pode esperar uma sobrevida de 25% em cinco anos para os casos de metástase no ligamento hepatoduodenal, não existem sobreviventes com metástases no tronco celíaco ou para-aórticas⁴⁷. Assim, só devem ser considerados para ressecção hepática os pacientes com metástases linfonodais do ligamento hepatoduodenal. Aqueles com doença linfonodal retroperitoneal devem receber tratamento paliativo.

Os pulmões, juntamente com o fígado, são os locais mais comuns de metástases de tumores colorretais. Diversos trabalhos já demonstraram que a ressecção da doença pulmonar pode levar à sobrevida em longo prazo⁴⁸. Entretanto, pouco se estudou sobre a presença de metástases pulmonares e hepáticas sincrônicas. Seis estudos abordaram essa questão, mostrando que apesar de frequentemente ser necessário realizar novas ressecções por recidiva precoce, a sobrevida global em cinco anos varia de 27%-74%⁴⁹. Os principais fatores que parecem influenciar o prognóstico são: número de lesões pulmonares, número de lesões hepáticas e apresentação sincrônica *versus* metacrônica.

Carcinomatose peritoneal ocorre em 13%-25% dos pacientes com tumores colorretais. Se tratada apenas com QT sistêmica, esta condição leva a óbito em menos de 1 ano, com sobrevida mediana variando de 5,2 a 6,9 meses⁵⁰. Entretanto, de forma semelhante às metástases hepáticas, cada vez mais se acredita que ela nem sempre significa doença sistêmica disseminada, mas sim uma forma de disseminação locorregional (depósito transmural de células tumorais) passível de tratamento através de peritonectomia e quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC)⁵¹. Assim, pacientes com doença peritoneal restrita podem se beneficiar da realização desse tratamento⁵². Dois trabalhos lidam especificamente sobre a associação de carcinomatose peritoneal e metástases hepáticas. Carmignani *et al.* avaliaram 27 pacientes com carcinomatose peritoneal, dos quais 16 apresentam metástases hepáticas como o único sítio adicional de doença e outros quatro apresentavam metástases hepáticas e pulmonares⁵³. Os procedimentos visando citorredução completa apresentaram morbidade de 14,8%, sem nenhum óbito e com sobrevida mediana de 15,2%. Já Elias *et al.* relataram o tratamento de 27 pacientes com MHCR e carcinomatose peritoneal sincrônica, sendo 14 pacientes com carcinomatose detectada do pré-operatório e 13 pacientes com detecção no intraoperatório⁵⁴. Houve um óbito pós-operatório (4%) no 14º dia em virtude de peritonite não diagnosticada, e a morbidade foi 58%. Com seguimento mediano de 6,1 anos, a sobrevida global foi de 26,5% em cinco anos, sendo que sete pacientes permaneciam livres de doença, e de todas as recidivas apenas três haviam sido no peritônio. O único fator prognóstico com significância estatística foi número de nódulos hepáticos maior que dois. Entretanto, estes resultados ainda necessitam ser corroborados por outros estudos randomizados e com casuística maior. Assim, pacientes muito bem selecionados, desde que tenham seus tratamentos realizados em centros de excelência, podem ser submetidos ao tratamento das metástases hepáticas em conjunto com o tratamento da carcinomatose peritoneal.

Estratégia inversa de tratamento

Pacientes com metástases hepáticas sincrônicas classicamente são submetidos à ressecção do tumor primário, seguida de longos períodos de QT e, posteriormente, caso

não haja progressão da doença nesse intervalo, encaminhados à ressecção hepática^{55,56}. Entretanto, em pacientes que apresentam doença hepática avançada, pode ocorrer progressão das metástases durante o período do tratamento do tumor primário, fazendo com que as lesões se tornem irressecáveis. Este problema se torna especialmente importante em pacientes com tumores de reto (nos quais frequentemente é necessário realizar radioterapia neoadjuvante, em que a quimioterapia concomitante apresenta apenas função radiosensibilizante) e naqueles que apresentam alguma complicação cirúrgica decorrente do tratamento do tumor primário.

Uma estratégia para amenizar este problema tem sido a realização da ressecção hepática no mesmo procedimento em que se faz a ressecção do tumor colorretal. Entretanto, poucos pacientes são candidatos a este procedimento, havendo considerável limitação para a realização de hepatectomias extensas^{57,58}.

Como tentativa de se contornar o problema, recentemente tem-se utilizado uma nova estratégia de tratamento, denominada estratégia inversa, na qual ocorre uma inversão da sequência de tratamento clássico^{59,60}. Assim, as metástases hepáticas – principais determinantes para a definição do caráter curativo do tratamento – são tratadas antes do tumor primário. São candidatos a este tratamento pacientes com tumor colorretal assintomático com metástases hepáticas volumosas porém ressecáveis, ou ainda pacientes com metástases inicialmente irressecáveis que evoluem com conversão através de QT.

Em nosso serviço, preconizamos sempre o início do tratamento desses pacientes com quimioterapia, visando à cobertura imediata tanto das metástases hepáticas quanto da doença sistêmica micrometastática. As principais preocupações em relação a essa abordagem são a possibilidade de ocorrer complicações relacionadas ao tumor primário (dor,

sangramento ou obstrução) ou a progressão das metástases hepáticas durante o período da QT. Entretanto, a primeira é um evento raro, não diferente das taxas de complicações ou obstruções por bridas observadas em pacientes operados^{61,62}, enquanto a última situação representa um fator de prognóstico tão ruim que esses pacientes dificilmente teriam se beneficiado de qualquer tratamento cirúrgico inicial⁶³.

Resultados do tratamento

Mesmo com a expansão das indicações cirúrgicas para tumores maiores, múltiplos nódulos, lesões sincrônicas, bilobares e doença extra-hepática, observa-se aumento da sobrevida ao longo das últimas décadas, elevando-a em cinco anos de 30% nas séries mais antigas para valores acima de 50% nas séries atuais (Tabela 1).

Uma análise publicada de 70 pacientes operados em nossa instituição entre janeiro de 1999 e junho de 2005 mostrou sobrevida em cinco anos de 51%⁶⁴. Uma reavaliação mais recente de nossa casuística, levando em conta 142 cirurgias em 121 pacientes nos últimos anos, revelou uma sobrevida global de 66,2% em cinco anos e de 54,9% em sete anos (dados não publicados).

Conclusão

O aperfeiçoamento das técnicas cirúrgicas aliado à maior segurança para sua realização, assim como a melhoria dos esquemas quimioterápicos têm possibilitado que cada vez mais se possa oferecer a pacientes com metástases hepáticas a possibilidade de cura ou de sobrevida em longo prazo. Fatores que anteriormente eram considerados contraindicações para cirurgia, tais como número de metástases, metástases sincrônicas e até mesmo presença de doença extra-hepática, devem ser considerados fatores prognósticos e se analisados de forma isolada não devem privar o paciente da oportunidade de tratamento.

Tabela 1 – Resultados de ressecção hepática para câncer colorretal metastático

Autor (ano)	Mortalidade %	Sobrevida média (meses)	Sobrevida em 5 anos
Hughes <i>et al.</i> (1986) - Multicêntrico	–	–	33%
Gayowski <i>et al.</i> (1994) - Pittsburg Medical Center	0	33	32%
Jamison <i>et al.</i> (1997) - Mayo Clinic	4	33	27%
Fong <i>et al.</i> (1999) - Memorial Sloan Katering	3	42	36%
Choti <i>et al.</i> (2002) - Johns Hopkins	1	46	40%
Fernandez <i>et al.</i> (2004) - Washington University	1	–	59%
Pawlik <i>et al.</i> (2005) - M.D. Anderson	1	74	58%
Hospital A.C. Camargo (2005)	0	–	51%
Hospital A.C. Camargo (2010)	0,9 (30 dias)	–	66,2%
	1,8 (90 dias)		

Referências

- Bouvier AM, Remontet L, Jouglu E, Launay G, Grosclaude P, Velten M *et al.* Incidence of gastrointestinal cancers in France. *Gastroenterol Clin Biol.* 2004;28:877-81.
- Faivre J, Manfredi S, Bouvier AM. Epidemiology of colorectal cancer liver metastases. *Bull Acad Natl Med.* 2003;187:815-22; discussion 22-3.
- Geoghegan JG, Scheele J. Treatment of colorectal liver metastases. *Br J Surg.* 1999;86:158-69.
- Rastogi T, Hildesheim A, Sinha R. Opportunities for cancer epidemiology in developing countries. *Nat Rev Cancer* 2004;4:909-17.
- Welch JP, Donaldson GA. The clinical correlation of an autopsy study of recurrent colorectal cancer. *Ann Surg.* 1979;189:496-502.
- Yamamoto J, Shimada K, Kosuge T, Yamasaki S, Sakamoto M, Fukuda H. Factors influencing survival of patients undergoing hepatectomy for colorectal metastases. *Br J Surg.* 1999;86:332-7.
- Abdalla EK, Vauthey JN, Ellis LM, Ellis V, Pollock R, Broglio KR *et al.* Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Ann Surg.* 2004;239:818-25; discussion 25-7.
- Ercolani G, Grazi GL, Ravaoli M, Cescon M, Gardini A, Varotti G *et al.* Liver resection for multiple colorectal metastases: influence of parenchymal involvement and total tumor volume, vs number or location, on long-term survival. *Arch Surg.* 2002;137:1187-92.
- Adam R, Delvart V, Pascal G, Vallanu A, Castaing D, Azoulay D *et al.* Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Ann Surg.* 2004;240:644-57; discussion 57-8.
- Giacchetti S, Itzhaki M, Gruia G. Long-term survival of patients with unresectable colorectal cancer liver metastases following infusional chemotherapy with 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and surgery. *Ann Oncol.* 1999;10:663-9.
- Pozzo C, Basso M, Cassano A, Quirino M, Schinzari G, Frigilia N *et al.* Neoadjuvant treatment of unresectable liver disease with irinotecan and 5-fluorouracil plus folinic acid in colorectal cancer patients. *Ann Oncol.* 2004;15:933-9.
- Vauthey JN, Abdalla EK, Doherty DA, Gertsch P, Loyer R, Ellis LM *et al.* Body surface area and body weight predict total liver volume in Western adults. *Liver Transpl.* 2002;8:233-40.
- Mosteller RD. Simplified calculation of body-surface area. *N Engl J Med.* 1987;317:1098.
- Busquets J, Pelaez N, Alonso S, Grande L. The study of cavitation-ultrasonically aspirated material during surgery for colorectal liver metastases as a new concept in resection margin. *Ann Surg.* 2006;244:634-5.
- Choti MA. Chemotherapy-associated hepatotoxicity: do we need to be concerned? *Ann Surg Oncol.* 2009;16:2391-4.
- Fernandez FG, Drebin JA, Linehan DC, Dehdashti F, Siegel BA, Strasberg SM. Five-year survival after resection of hepatic metastases from colorectal cancer in patients screened by positron emission tomography with F-18 fluorodeoxyglucose (FDG-PET). *Ann Surg.* 2004;240:438-47; discussion 47-50.
- Lubezky N, Metser U, Geva R, Nakache R, Shmuele E, Klausner JM *et al.* The role and limitations of 18-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) scan and computerized tomography (CT) in restaging patients with hepatic colorectal metastases following neoadjuvant chemotherapy: comparison with operative and pathological findings. *J Gastrointest Surg.* 2007;11:472-8.
- Dimitrakopoulou-Strauss A, Strauss LG, Schlag P, Hohenberger P, Irnagartinger G, Oberdorfer F *et al.* Fluorine-18-fluorouracil to predict therapy response in liver metastases from colorectal carcinoma. *J Nucl Med.* 1998;39:1197-202.
- Carnaghi C, Tronconi MC, Rimassa L, Tondulli L, Zuradelli M, Rodari M *et al.* Utility of 18F-FDG PET and contrast-enhanced CT scan in the assessment of residual liver metastasis from colorectal cancer following adjuvant chemotherapy. *Nucl Med Rev Cent East Eur.* 2007;10:12-5.
- Angliviel B, Benoist S, Penna C, El Hajjam M, Chagnon S, Julie C *et al.* Impact of chemotherapy on the accuracy of computed tomography scan for the evaluation of colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol.* 2009;16:1247-53.
- Benoist S, Brouquet A, Penna C, Angliviel B, Benoist S. Complete response of colorectal liver metastases after chemotherapy: does it mean cure? *J Clin Oncol.* 2006;24:3939-45.
- Cohen MP, Machado MA, Herman P. Impacto da ultrasonografia intra-operatória nas cirurgias para ressecção de metástases hepáticas. *Arq Gastroenterol.* 2005;42:206-12.
- Lee WS, Kim MJ, Yun SH, Chung HK, Lee WY, Yun HR *et al.* Risk factor stratification after simultaneous liver and colorectal resection for synchronous colorectal metastasis. *Langenbecks Arch Surg.* 2008;393:13-9.
- Zorzi D, Mullen JT, Abdalla EK, Pawlik TM, Adres A, Muratore A *et al.* Comparison between hepatic wedge resection and anatomic resection for colorectal liver metastases. *J Gastrointest Surg.* 2006;10:86-94.
- Abdalla EK, Denys A, Chevalier P, Nemr RA, Vauthey JN. Total and segmental liver volume variations: implications for liver surgery. *Surgery* 2004;135:404-10.
- Vauthey JN, Chaoui A, Do KA, Bilimori MM, Hicks M, Alsassie G *et al.* Standardized measurement of the future liver remnant prior to extended liver resection: methodology and clinical associations. *Surgery* 2000;127:512-9.
- Farges O, Belghiti J, Kianmanesh R, Regimbeau JM. Portal vein embolization before right hepatectomy: prospective clinical trial. *Ann Surg.* 2003;237:208-17.
- Madoff DC, Hicks ME, Abdalla EK, Morris JS, Vauthey JN. Portal vein embolization with polyvinyl alcohol particles and coils in preparation for major liver resection for hepatobiliary malignancy: safety and effectiveness--study in 26 patients. *Radiology* 2003;227:251-60.
- Elias D, Lasser P, Rougier P, Ducreux M, Bognel C, Roche A. Frequency, technical aspects, results, and indications of major hepatectomy after prolonged intra-arterial hepatic chemotherapy for initially unresectable hepatic tumors. *J Am Coll Surg.* 1995;180:213-9.
- Bismuth H, Adam R, Levi F, Farabos C, Waltcher F, Castaing D *et al.* Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg.* 1996;224:509-20; discussion 20-2.
- Elias D, De Baere T, Roche A, Mducreux, Leclere J, Lasser P. During liver regeneration following right portal embolization the growth rate of liver metastases is more rapid than that of the liver parenchyma. *Br J Surg.* 1999;86:784-8.
- Giacchetti S, Perpoint B, Zidani R, Le Bain N, Faggiuolo R, Focan C *et al.* Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2000;18:136-47.
- Levi F, Zidani R, Brienza S, Dogliotti L, Perpoint B, Rotarski M. A multicenter evaluation of intensified, ambulatory, chronomodulated chemotherapy with oxaliplatin, 5-fluorouracil, and leucovorin as initial treatment of patients with metastatic colorectal carcinoma. *International Organization for Cancer Chronotherapy. Cancer* 1999;85:2532-40.
- Bertheault-Cvitkovic F, Jami A, Itzhaki M, Brummer PD, Brienza A, Adam R *et al.* Biweekly intensified ambulatory chronomodulated chemotherapy with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 1996;14:2950-8.
- Levi F, Misset JL, Brienza S, Metzger G, Itzhaki M, Caussanel JP *et al.* A chronopharmacologic phase II clinical trial with 5-fluorouracil, folinic acid, and oxaliplatin using an ambulatory multichannel programmable pump. High antitumor effectiveness against metastatic colorectal cancer. *Cancer.* 1992;69:893-900.
- Kohne CH, Van Cutsem E, Wils J, Bokemeyer C, El Serafi M, Lutz MP *et al.* Phase III study of weekly high-dose infusional fluorouracil plus folinic acid with or without irinotecan in patients with metastatic colorectal cancer: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group Study 40986. *J Clin Oncol.* 2005;23:4856-65.
- Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, Navarro M, James RD, Karasek P *et al.* Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2000;355:1041-7.

38. Saltz LB, Cox JV, Blanke C, Rosen LS, Moore MH, Maroun JA *et al*. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. *N Engl J Med*. 2000;343:905-14.
39. Tournigand C, Andre T, Achille E, Lledo G, Fresh M, Mery-Mignaro D *et al*. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol*. 2004;22:229-37.
40. Falcone A, Masi G, Allegrini G, Danesi R, Pfanner E, Brunetti IM *et al*. Biweekly chemotherapy with oxaliplatin, irinotecan, infusional Fluorouracil, and leucovorin: a pilot study in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2002;20:4006-14.
41. Adam R, Avisar E, Ariche A. Five-year survival following hepatic resection after neoadjuvant therapy for nonresectable colorectal. *Ann Surg Oncol*. 2001;8:347-53.
42. Scheele J, Stang R, Altendorf-Hofmann A, Paul M. Resection of colorectal liver metastases. *World J Surg*. 1995;19:59-71.
43. August DA, Sugarbaker PH, Schneider PD. Lymphatic dissemination of hepatic metastases. Implications for the follow-up and treatment of patients with colorectal cancer. *Cancer* 1985;55:1490-4.
44. Kokudo N, Sato T, Seki M, Ohta H, Azekura K, Ueno M *et al*. Hepatic lymph node involvement in resected cases of liver metastases from colorectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 1999;42:1285-90; discussion 90-1.
45. Ekberg H, Tranberg KG, Andersson R, Lundstedt C, Hägerstrand I, Ranstam J *et al*. Determinants of survival in liver resection for colorectal secondaries. *Br J Surg*. 1986;73:727-31.
46. Jaeck D, Nakano H, Bachellier P, Inoue K, Weber C, Oussoultzoglou E *et al*. Significance of hepatic pedicle lymph node involvement in patients with colorectal liver metastases: a prospective study. *Ann Surg Oncol*. 2002;9:430-8.
47. Adam R, de Haas RJ, Wicherts DA, Aloia TA, Delvart V, Azoulay D *et al*. Is hepatic resection justified after chemotherapy in patients with colorectal liver metastases and lymph node involvement? *J Clin Oncol*. 2008;26:3672-80.
48. Ashley AC, Deschamps C, Alberts SR. Impact of prognostic factors on clinical outcome after resection of colorectal pulmonary metastases. *Clin Colorectal Cancer* 2006;6:32-7.
49. Carpizo DR, D'Angelica M. Liver resection for metastatic colorectal cancer in the presence of extrahepatic disease. *Lancet Oncol*. 2009;10:801-9.
50. Sadeghi B, Arvieux C, Glehen O, Beaujard AC, Rivoire M, Baulieux J *et al*. Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies: results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study. *Cancer* 2000;88:358-63.
51. Carpizo DR, D'Angelica M. Liver resection for metastatic colorectal cancer in the presence of extrahepatic disease. *Ann Surg Oncol*. 2009;16:2411-21.
52. Yan TD, Black D, Savady R, Sugarbaker PH. Systematic review on the efficacy of cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis from colorectal carcinoma. *J Clin Oncol*. 2006;24:4011-9.
53. Carmignani CP, Ortega-Perez G, Sugarbaker PH. The management of synchronous peritoneal carcinomatosis and hematogenous metastasis from colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2004;30:391-8.
54. Elias D, Benizri E, Pocard M, Ducreux M, Boige V, Lasser P. Treatment of synchronous peritoneal carcinomatosis and liver metastases from colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2006;32:632-6.
55. Choti MA, Sitzmann JV, Tiburi MF, Sumetchotimetha W, Rangsri R, Schulik RD *et al*. Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. *Ann Surg*. 2002;235:759-66.
56. Wicherts DA, Miller R, de Haas RJ, Bitsakou G, Vibert E, Veihan LA *et al*. Long-term results of two-stage hepatectomy for irresectable colorectal cancer liver metastases. *Ann Surg*. 2008;248:994-1005.
57. Martin R, Paty P, Fong Y, Grace A, Cohen A, De Matteo R *et al*. Simultaneous liver and colorectal resections are safe for synchronous colorectal liver metastasis. *J Am Coll Surg*. 2003;197:233-41; discussion 41-2.
58. Reddy SK, Pawlik TM, Zorzi D, Gleisner AL, Ribeiro D, Assumpção L *et al*. Simultaneous resections of colorectal cancer and synchronous liver metastases: a multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol*. 2007;14:3481-91.
59. Brouquet A, Mortenson MM, Vauthey JN, Abdalla EK. Surgical strategies for synchronous colorectal liver metastases in 156 consecutive patients: classic, combined or reverse strategy? *J Am Coll Surg*. 2010;210:934-41.
60. 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.
61. Poultsides GA, Servais EL, Saltz LB, Patil S, Kameny NE, Guillem JG *et al*. Outcome of primary tumor in patients with synchronous stage IV colorectal cancer receiving combination chemotherapy without surgery as initial treatment. *J Clin Oncol*. 2009;27:3379-84.
62. Tebbutt NC, Norman AR, Cunningham D, Andreyev J. Intestinal complications after chemotherapy for patients with unresected primary colorectal cancer and synchronous metastases. *Gut*. 2003;52:568-73.
63. Adam R, Pascal G, Castaing D, Azoulay D, Delvart V, Paule B *et al*. Tumor progression while on chemotherapy: a contraindication to liver resection for multiple colorectal metastases? *Ann Surg*. 2004;240:1052-61; discussion 61-4.
64. Herman P, Machado MAC, Diniz AL, Coimbra FJF, Sallum RA, Montagnini AL. Surgical treatment of colorectal cancer hepatic metastases; experience of A. C. Camargo Cancer Hospital - São Paulo. *Appl Cancer Res*. 2006;26:88-93.