

Ressecção hepática para o tratamento de metástases de origem não colorretal e não neuroendócrina: indicações e resultados em dez pacientes operados

Hepatic resection for non-colorectal and non-neuroendocrine metastatic cancer: indications and results in ten resectable cases

Sergio Renato Pais Costa¹, Sérgio Henrique Horta², Marcelo José Miotto³, Maurício Campanelli Costas⁴, Alexandre Cruz Henriques⁵, Manlio Basílio Speranzini⁶

RESUMO

Objetivo: Relatar os resultados pós-operatórios precoces e sobrevida em longo prazo de uma série de dez pacientes submetidos à hepatectomia para o tratamento de metástases hepáticas de origem não colorretal e não neuroendócrina, realizadas pelo Serviço de Cirurgia Geral do Hospital de Ensino da Faculdade de Medicina do ABC, Santo André, São Paulo. **Métodos:** Vinte e oito pacientes com metástases hepáticas foram operados no Serviço de Cirurgia Geral do Hospital de Ensino entre o período de janeiro de 2002 a janeiro de 2007. Dessa amostra, dez pacientes apresentavam metástases de origem não colorretal e não neuroendócrina. Quatro pacientes eram do sexo masculino e quatro do sexo feminino, com média etária de 53 anos (28 a 68). O lobo direito foi comprometido em cinco doentes, enquanto o lobo esquerdo, em outros cinco. O número de metástases variou de um a quatro. Todas as metástases eram unilaterais. Todos os tumores primários foram identificados. Os tipos histológicos encontrados foram: adenocarcinoma (n = 7), germinativo (n = 1), melanoma (n = 1) e sarcoma (n = 1). Os sítios primários foram: gástrico (n = 1), rim (n = 1), adrenal (n = 1), mama (n = 2), testículo (n = 1), ovário (n = 2), melanoma acral (n = 1) e sarcoma de retroperitônio (n = 1). Todas as metástases eram metacrônicas com diagnóstico firmado entre 12 e 30 meses após o tratamento do tumor primário (mediana de 20 meses). Seis pacientes receberam quimioterapia enquanto quatro foram exclusivamente operados. **Resultados:** Foram realizadas sete hepatectomias (três ou mais segmentos de Couinaud) e três ressecções hepáticas menores. O tempo cirúrgico variou entre 180 e 425 minutos, com mediana de 240 minutos. Cinco pacientes receberam transfusão, e o sangramento operatório variou de 200 e 3.000 ml. Dois pacientes evoluíram com complicações pós-operatórias, sendo ambos submetidos a reoperação (fístula biliar = 1 e abscesso abdominal = 1). A mortalidade pós-operatória foi nula. Todas as ressecções foram R0. A sobrevida global em três anos foi de 50%. Cinco pacientes apresentaram reci-

divas (50%). **Conclusões:** A ressecção hepática para metástases de origem não colorretal e não neuroendócrina apresenta morbidade aceitável e mortalidade nula. Eventualmente, essa opção terapêutica pode conferir uma sobrevida longa em pacientes portadores desse tipo de metástase.

Descritores: Hepatectomia; Metástase neoplásica; Avaliação de resultado de intervenções terapêuticas; Taxa de sobrevida

ABSTRACT

Objective: To report the early postoperative results and long-term survival on ten patients undergoing hepatectomy for treatment of non-colorectal and non-neuroendocrine hepatic metastases. The study was carried out by the General Surgery Service of the Department of Digestive Tract Surgery of the Teaching Hospital of the Faculdade de Medicina do ABC, Santo André, São Paulo, Brazil. **Methods:** Complete follow-up data were available on 28 patients with hepatic metastases who were operated on between January 2002 and January 2007. Ten patients presented non-colorectal and non-neuroendocrine primary neoplasms, and comprised the sample of this study. There were five males and five females, mean age of 53 years (28 to 68 years). The right lobe was involved in five patients and the left lobe in five individuals. The number of metastases ranged from one to four. All metastases were unilateral. All primary tumors were identified. The histological types were adenocarcinoma (n = 7), germinative tumor (n = 1), melanoma (n = 1) and sarcoma (n = 1). The primary sites were: gastric (n = 1), kidney (n = 1), adrenal (n = 1), breast (n = 2), testicle (n = 1), ovary (n = 2), acral melanoma (n = 1) and retroperitoneal sarcoma (n = 1). All patients presented metachronous metastases. The median interval between primary tumor treatment and diagnosis of metastases was 20 months (12 to 33 months). Six patients received chemotherapy and four patients underwent exclusively surgical treatment. **Results:** There were seven

Instituição: Serviço de Cirurgia Geral do Hospital de Ensino da Faculdade de Medicina do ABC – FMABC, Santo André (SP), Brasil.

¹ Assistente do Serviço de Cirurgia Geral do Hospital de Ensino da Faculdade de Medicina do ABC – FMABC, Santo André (SP), Brasil.

² Assistente do Serviço de Cirurgia Geral do Hospital de Ensino da Faculdade de Medicina do ABC – FMABC, Santo André (SP), Brasil.

³ Assistente do Serviço de Cirurgia Geral do Hospital de Ensino da Faculdade de Medicina do ABC – FMABC, Santo André (SP), Brasil.

⁴ Assistente do Serviço de Cirurgia Geral do Hospital de Ensino da Faculdade de Medicina do ABC – FMABC, Santo André (SP), Brasil.

⁵ Chefe do Serviço de Cirurgia Geral do Hospital de Ensino da Faculdade de Medicina do ABC – FMABC, Santo André (SP), Brasil.

⁶ Livre-docente, Professor Titular da Disciplina de Cirurgia do Aparelho Digestivo da Faculdade de Medicina do ABC – FMABC, Santo André (SP), Brasil.

Autor correspondente: Sergio Renato Pais Costa – Avenida Pacaembu, 1.400 – Pacaembu – CEP 01234-000 – São Paulo (SP), Brasil – Tel.: 11 3666-2299 – e-mail: sergiorenatopais@ig.com.br

Data de submissão: 6/8/2007 – Data de aceite: 16/1/2008

major hepatic resections (three or more Couinaud segments) and three minor hepatic resections. The operative time varied from 180 to 425 minutes with a median duration of 240 minutes. Five patients received transfusions; blood loss ranged from 200 to 3,000 ml. There were two postoperative complications and both patients were re-operated (biliary fistula = 1; intra-abdominal abscess = 1). There were no postoperative deaths. All resections were R0. The three-year overall survival rate was 50%. Five patients developed tumor recurrence (50%). **Conclusions:** Hepatic resection for liver metastases other than of colorectal or neuroendocrine origin presents acceptable morbidity and no mortality. This approach may result in long-term survival in this group of patients.

Keywords: Hepatectomy; Neoplasm metastasis; Evaluation of results of therapeutic interventions; Survival rate

INTRODUÇÃO

O fígado é um dos órgãos mais frequentemente acometidos por metástases. Embora no passado, a presença de metástases hepáticas tenha sido considerada critério de incurabilidade, o melhor conhecimento da biologia tumoral e a diminuição, tanto da morbidade quanto da mortalidade das hepatectomias, culminaram com a ascensão do tratamento cirúrgico. Como conseqüência, pode ser verificada uma ampliação significativa das ressecções hepáticas com intuito curativo⁽¹⁻³⁾.

Atualmente, em se tratando de metástases de origem colorretal (CR) ou neuroendócrina (NE), o tratamento cirúrgico é a única modalidade com opção de cura ou prolongamento da sobrevida. Mais recentemente, nas últimas séries publicadas, a sobrevida dos pacientes submetidos à ressecção completa (R0) das metástases hepáticas de origem colônica tem variado de 25 até 55% em cinco anos⁽¹⁻³⁾. Em contrapartida, os doentes submetidos a tratamento com quimioterapia sistêmica exclusiva raramente alcançam mais do que três anos de sobrevida⁽⁴⁾.

Além do melhor conhecimento da biologia tumoral e da diminuição da mortalidade das hepatectomias, a ausência de tratamento com resultado similar à cirurgia também contribuiu sobremaneira para a sua expansão. Contudo, em que pesem os esforços envolvidos no que tange a ampliação da ressecabilidade, estima-se que apenas 10 a 15% de todos os pacientes são candidatos a esse tipo de tratamento. Atualmente, a evolução de técnicas como as ressecções em dois ou mais tempos (com ou sem embolização portal), a associação da ressecção com métodos de ablação (notadamente a radiofrequência) e a utilização de quimioterapia neoadjuvante têm promovido o aumento da chance de ressecção em casos anteriormente dados como irressecáveis, particularmente naqueles com múltiplas metástases bilaterais⁽¹⁻⁸⁾.

Essa recente abordagem ocasionou um impacto positivo na sobrevida em longo prazo principalmente nas metástases CR e NE. Devido a esses bons resultados nesse grupo seletivo de doentes, os quais têm sido irreproduzíveis com outros tratamentos, houve um conseqüente entusiasmo na

ampliação das indicações para outros tumores metastáticos para o fígado. Por conseguinte, séries de ressecção de metástases não colorretais e não neuroendócrinas (NCRNE) como de outros tumores malignos do trato digestório, do trato geniturinário, de sarcomas e de mama têm sido publicadas com resultados satisfatórios em longo prazo⁽⁹⁻²³⁾.

OBJETIVO

Avaliar os resultados precoces e tardios do tratamento cirúrgico das metástases hepáticas de origem NCRNE no Serviço de Cirurgia Geral do Hospital de Ensino da Faculdade de Medicina do ABC (FMABC), Santo André, São Paulo.

MÉTODOS

Durante o período de janeiro de 2002 a janeiro de 2007, foram diagnosticados 37 pacientes com metástases hepáticas no Hospital de Ensino da FMABC. Desta casuística inicial, seis foram primariamente excluídos para alguma forma de ressecção. As causas de exclusão foram: falta de condições clínicas para ressecção (n = 3), doença hepática extensa bilateral (n = 2) e doença extra-hepática irressecável (n = 1). Assim sendo, desse total, 31 foram selecionados para exploração cirúrgica. No entanto, três apresentavam carcinomatose a laparotomia exploradora, sendo também excluídos desse estudo. Finalmente, 28 doentes foram submetidos à ressecção hepática com intenção curativa.

Desse total, dez pacientes com metástases NCRNE foram submetidos à ressecção hepática. Cinco eram do sexo masculino e os outros cinco, do sexo feminino. A idade variou de 28 a 68 anos, com mediana de 53 anos. A distribuição da etnia foi: caucasiana (n = 6), negra (n = 3) e amarela (n = 1). Três pacientes apresentavam doenças associadas; a distribuição encontrada foi: hipertensão arterial (n = 2) e *diabetes mellitus* (n = 1).

Todos os doentes eram assintomáticos. Em relação à distribuição das lesões, o lobo direito foi acometido em cinco doentes, e o lobo esquerdo, em outros cinco. Contudo, todas as metástases eram unilaterais. Seu número variou de um a quatro. Sete doentes apresentavam metástase única, enquanto três apresentavam duas ou mais. Quanto ao diagnóstico histológico, foram encontrados: adenocarcinoma (n = 7), germinativo (n = 1), melanoma (n = 1) e sarcoma (n = 1).

Todas as metástases eram metacrônicas. O intervalo livre de doença entre o tratamento da lesão primária e o aparecimento das metástases variou de 12 a 30 meses, com mediana de 20 meses para as metástases NCRNE. Os sítios primários foram: gástrico (n = 1), rim (n = 1), adrenal (n = 1), mama (n = 2), testículo (n = 1), ovário (n = 2), melanoma acral (n = 1) e sarcoma de retroperitônio (n = 1). As características epidemiológicas estão demonstradas na Tabela 1.

Tabela 1. Características epidemiológicas dos pacientes e resultados das cirurgias

| Características | Caso 1 | Caso 2 | Caso 3 | Caso 4 | Caso 5 | Caso 6 | Caso 7 | Caso 8 | Caso 9 | Caso 10 |
|-----------------------------------|---------------------------------------|---|--|--|--|-------------------------------------|------------------------------------|---|---|---|
| Sexo | F | F | F | F | F | M | M | M | M | M |
| Idade (anos) | 63 | 37 | 51 | 28 | 53 | 68 | 65 | 56 | 53 | 29 |
| Sobrevida livre de doença (meses) | 12 | 20 | 30 | 18 | 14 | 23 | 20 | 24 | 20 | 21 |
| Primário | Ovário (cistoadenoma seroso) | Mama (adenoca ductal) | Mama (adenoca ductal) | Ovário (endometrióide) | Sarcoma (leiomiomasarcoma) | Gástrico (adenoca) | Adrenal (carcinoma) | Rim (adenoca) | Melanoma acral | Testículo (não seminomatoso) |
| Achado radiológico (TC) | 4 lesões sólido-císticas calcificação | 2 lesões sólidas – heterogêneas, hipocontrastante | Lesão sólida heterogênea hipocontrastante com calcificação | lesão sólida heterogênea hipocontrastante com calcificação | 3 lesões sólidas hipocontrastantes, com calcificação | lesão heterogênea, hipocontrastante | lesão heterogênea hipocontrastante | lesão sólida heterogênea hipocontrastante | lesão sólida heterogênea hipocontrastante | lesão sólida heterogênea hipocontrastante |
| Diâmetro máximo (cm) | 6 | 4 | 10 | 7 | 8 | 5 | 8 | 10 | 4 | 8 |
| Localização | Segmentos II-III | Segmentos VI-VII | Segmentos V-VIII | Segmentos II-III-IV | Segmentos V-VI-VII | Segmentos II-III | Segmentos III-IV | Segmentos VII-VIII | Segmento V | Segmento IV |
| Cirurgia | SLE | HD | HD | HE | HD | SLE | HE | HD | S-V | HE |
| Duração da operação (minutos) | 220 | 280 | 240 | 260 | 425 | 200 | 230 | 300 | 180 | 240 |
| Complicações pós-operatórias | - | - | - | Fístula biliar | - | - | Abcesso Subfrênico | - | - | - |
| Transfusão (ml) | - | 900 | 1.800 | Reoperação | 900 | - | Reoperação | 1.200 | - | - |
| Internação (dias) | 10 | 12 | 9 | 35 | 10 | 7 | 32 | 11 | 7 | 9 |
| Tempo de sobrevida (meses) | 24 (morto –doença) | 48 (viva –sem doença) | 40 (viva –sem doença) | 37 (viva –com doença) | 13 (morta com doença) | 15 (morta com doença) | 43 (vivo sem doença) | 17 (vivo com doença) | 20 (vivo sem doença) | 50 (vivo sem doença) |

TC = tomografia computadorizada; ml = mililitros; HE = hepatectomia esquerda; HD = hepatectomia direita; SLE = setorectomia lateral esquerda; S-V = segmentectomia V, F = feminino; M = masculino

Quadro 1. Características das recidivas

| Características | Caso 1 | Caso 4 | Caso 5 | Caso 6 | Caso 8 |
|---|--------------------|---|------------------|------------------|-----------------|
| Tempo (m) | 12 | 18 | 14 | 23 | 24 |
| Primário | Ovário | Ovário | Sarcoma | Sástrico | Rim |
| Localização | Peritônio + fígado | Peritônio + linfonodos retroperitoneais | Fígado | Fígado + pulmões | Ossos + pulmões |
| Diagnóstico | Laparotomia | Laparotomia | TC | TC | TC |
| Tempo de sobrevida pós-recidiva (meses) | 4 | 4 | 3 | 3 | 2 |
| Status | Morta com doença | Viva com doença | Morta com doença | Morto com doença | Vivo com doença |

Todos os pacientes foram submetidos à estadiamento com tomografia de abdome, pelve e tórax. Nos últimos nove pacientes, foi também realizada ressonância nuclear magnética de abdome pré-operatória. A ultra-sonografia intra-operatória foi realizada em sete pacientes. Também foram dosados os níveis séricos de CEA, CA 19-9, CA 125, CA 15-3, alfa-fetoproteína em todos os casos.

Após o tratamento cirúrgico, todos os pacientes foram acompanhados pelos Serviços de Oncologia Clínica e Cirurgia Geral, por meio de um fichário padronizado, e todos os dados foram colhidos de forma prospectiva. Os pacientes foram acompanhados segundo a seguinte padronização: intervalos de três meses (até dois anos), de seis meses (entre dois e cinco anos) e, finalmente, cada doze meses (após cinco anos). Em cada retorno, além do exame físico completo, foram dosados marcadores conforme a origem do primário, ultra-sonografia total de abdome, tomografia computadorizada de abdome-pelve e raios X simples de tórax. Recorrência tumoral foi considerada somente em casos de documentação radiológica inequívoca e, se possível, com confirmação histológica.

RESULTADOS

Foram realizadas sete ressecções hepáticas maiores (hepatectomia direita = 4 e hepatectomia esquerda = 3) e três menores (setorectomia lateral esquerda = 2 e segmentectomia V). O tempo operatório variou de 180 a 425 minutos, com mediana de 240 minutos. Cinco pacientes foram transfundidos e o sangramento intra-operatório variou de 200 a 3.000 ml, com mediana de 800 ml. O tempo de internação variou de sete a 35 dias, com mediana de dez dias. Houve duas complicações em dois pacientes, totalizando uma morbidade de 20%. Uma paciente submetida a uma hepatectomia esquerda por uma metástase única (carcinoma endometrióide do ovário) evoluiu com uma fístula biliar de alto débito exteriorizada pelo dreno abdominal. A fístula estava bloqueada e tentou-se uma resolução endoscópica por meio de uma papilotomia sem sucesso. Consequentemente, a doente foi operada, sendo realizada a ligadura de um canalículo biliar

do segmento V que transcorreu sem intercorrência. Outra paciente com metástase única de carcinoma da adrenal submetida à hepatectomia direita evoluiu com grande abscesso subfrênico, que foi drenado por laparotomia. Não houve mortalidade nessa série e todas as ressecções apresentaram margens microscopicamente livres (R0). Os resultados cirúrgicos precoces estão demonstrados na Tabela 1.

O período de seguimento dos pacientes variou de 13 a 50 meses. Cinco doentes apresentaram recidivas. Quatro apresentaram recidiva múltipla (dois ou mais órgãos) enquanto um apresentou recidiva exclusivamente hepática. O intervalo entre a cirurgia hepática e a recidiva variou de 12 a 24 meses. Nenhuma recidiva foi tratada com cirurgia. Os dados em relação às características das recidivas (tumor primário, tempo da recidiva pós-hepatectomia, localização, método diagnóstico, tempo de sobrevida pós-diagnóstico e *status* do doente) estão demonstrados no Quadro 1. Até o final do estudo, sete doentes ainda estavam vivos, quatro deles sem recidiva da doença em um período de seguimento maior que 36 meses. A sobrevida global em três anos foi de 50%, enquanto a sobrevida livre de doença em três anos foi de 40%.

DISCUSSÃO

Embora o fígado seja um sítio freqüente de doença sistêmica, os mecanismos de desenvolvimento das metástases hepáticas diferem segundo a localização do tumor primário. Em pacientes com tumores oriundos do trato gastrointestinal (adenocarcinoma CR e tumores neuroendócrinos do trato digestório), a mais freqüente via de disseminação é por drenagem venosa em direção a veia porta ou por via linfática retrógrada. O objetivo racional da ressecção das metástases nesses casos é que a doença está teoricamente confinada a cavidade abdominal. Dessa maneira, o tratamento adequado tanto do tumor primário quanto da metástase pode oferecer a chance de cura. Este fato tem sido confirmado, mormente em se tratando de metástases de origem CR, na qual cerca de até 40% dos pacientes relatados sobrevivem cinco anos e perto de 25% têm sobrevida maior que dez anos⁽¹⁹⁾.

Em contraste, a maioria das outras metástases hepáticas se origina fora da cavidade abdominal. Portanto, essas lesões alcançam mais frequentemente o fígado via circulação sistêmica, implicando, teoricamente, em igual probabilidade de acometimento de outros sítios extra-hepáticos. Baseado neste fato, a ressecção hepática de metástases NCRNE tem sido considerada com reservas⁽¹⁹⁾.

Os primeiros estudos avaliando os resultados de doentes portadores de metástases não colorretal (NCR) e que foram tratados com ressecção hepática incluíram também metástases oriundas de tumores neuroendócrinos^(11,24-29). No entanto, ao se analisarem os resultados obtidos nessas séries, foi observado que o grupo de doentes NE era o único com bom prognóstico em longo prazo. Subsequentemente, novos estudos foram propostos com a exclusão das metástases de origem NE de suas amostras, com o objetivo de se verificar o efeito da ressecção hepática na sobrevida em longo prazo dos doentes do grupo agora denominado NCRNE^(10,12-13,15). Consequentemente, alguns desses estudos demonstraram que a ressecção hepática para tratamento de metástases NCRNE era satisfatória e quase tão efetiva quanto a de metástases de origem CR, tendo se observado índices de sobrevida em cinco anos entre 30 até 40%^(10,13,30).

Paralelamente, o tratamento das metástases hepáticas sofreu uma evolução de maneira singular na última década. Avanços na anestesia, na cirurgia e nas técnicas de imagem em combinação com uma adequada seleção de pacientes, aliados ainda à redução do sangramento, do tempo operatório e à diminuição da morbimortalidade contribuíram sobremaneira para que os resultados cirúrgicos fossem cada vez melhores, acarretando, assim, uma ampliação de suas indicações. Esses resultados, em princípio e amiúde direcionados para o tratamento das metástases CR e NE, conduziram a uma notável ascensão da prática também para as metástases NCRNE. Por conseguinte, mais recentemente, grandes séries de hepatectomias para metástases NCRNE têm sido descritas com uma frequência maior na literatura, ampliando, assim, o conhecimento, no que tange aos fatores prognósticos de sobrevida desse grupo particular de doentes⁽¹⁹⁻²²⁾.

Os critérios de seleção que norteiam a ressecção das metástases NCRNE têm sido os classicamente utilizados no passado para a ressecção de metástases CR. Desta maneira, a ressecção NCRNE tem sua indicação melhor definida em situações especiais, como controle do tumor primário, intervalo livre de doença longo (tratamento do primário *versus* aparecimento da metástase), doença exclusivamente hepática e boa condição clínica do doente⁽¹⁹⁻²³⁾. Quando esses critérios de seleção são rigorosamente adotados, os resultados

de sobrevida em longo prazo têm sido similares aos encontrados em séries exclusivas de metástases CR ou NE⁽¹⁹⁻²²⁾.

Adam et al.⁽¹⁹⁾ realizou grande estudo multicêntrico na França envolvendo 1.452 pacientes com metástases NCRNE assim distribuídos: 460 doentes – mama (32%), 230 – câncer gastrintestinal (16%), 206 – câncer urológico (14%) e 148 – melanoma (10%). A maioria apresentava tumor primário conhecido (81%), e os tipos histológicos mais comuns encontrados foram adenocarcinoma (60%), sarcoma ou outros tumores estromais (14%), e melanoma (13%). Nessa série, esses autores encontraram mortalidade pós-operatória de 2,3%, com morbidade de 15% e mediana de internação de 14 dias. A maioria das metástases eram metacrônicas (76%) e a mediana entre o tratamento do tumor primário (90% tratados com cirurgia) e aparecimento das lesões foi de 38 meses. A maioria dos pacientes realizou quimioterapia. Mais da metade tinha metástase única (56%), sendo que 83% dos doentes apresentavam menos que quatro lesões. A sobrevida global (cinco anos) nesta série foi de 36% com mediana de sobrevida de 35 meses. Após a ressecção, houve recorrência hepática em 49% dos pacientes, sendo que em 25% a recidiva era exclusivamente hepática e, em outros 25%, múltipla. Do grupo de 331 doentes com recidiva exclusivamente hepática, 105 (32%) seguiram uma segunda hepatectomia. Subsequentemente, 14 doentes seguiram uma terceira hepatectomia, dois uma quarta e mais dois uma quinta, respectivamente. Um total de 209 pacientes (14%) ainda estavam vivos e sem recidiva na época em que o estudo foi escrito (cinco anos da primeira hepatectomia). Ao ser realizada uma análise multivariada dos fatores prognósticos, foram identificados como critérios negativos de sobrevida: idade maior que 60 anos, origem extra-mamária, melanoma ou histologia epidermóide, intervalo livre de doença menor que 12 meses, metástases extra-hepáticas, ressecção R2 e hepatectomia alargada ($p < 0,02$). Esses autores criaram um modelo prognóstico de risco baseado nestes fatores estratificando os pacientes em baixo risco (0-3 pontos, 46% de sobrevida em cinco anos), moderado risco (4-6 pontos, 33% de sobrevida em cinco anos) e alto risco (> 6 pontos, $< 10\%$ sobrevida em cinco anos).

Esses autores propuseram que, enquanto para as metástases CR, a cirurgia teria papel principal e a quimioterapia seria adjuvante, para as metástases NCRNE ocorreria o inverso. Nesses casos, a quimioterapia teria o papel principal, enquanto a cirurgia agiria como terapia adjuvante. Dessa maneira, a cirurgia deve fazer parte de um tratamento multidisciplinar e pode ser indicada na doença hepática controlada ou que tenha respondido previamente à quimioterapia. Em suma, na

opinião desses autores, a hepatectomia para metástases NCRNE apresenta resultados satisfatórios de maneira eficaz e o prognóstico depende principalmente do sítio do tumor primário e histologia.

Earle et al.⁽²¹⁾, em estudo recentemente publicado de 95 pacientes de uma única instituição com metástases NCRNE, observaram resultados similares. A mortalidade pós-operatória foi de 2,1%, com 15,8% de morbidade. A maioria dos pacientes também apresentava metástase única (58%) e metacrônica (78,6%). A mediana de sobrevida após hepatectomia foi de 36 meses, enquanto a sobrevida em cinco anos foi de 34,9%. Os pacientes foram divididos em dois grupos para análise estatística: primários gastrointestinais (GI), correspondendo a 16,8% dos doentes, e primários extra-gastrointestinais (EGI), correspondendo, por sua vez, a 83,2% dos doentes. A sobrevida global no grupo GI foi o dobro da encontrada no grupo EGI (49 meses *versus* 20 meses, $p < 0,001$). A análise multivariada teve pior prognóstico: pacientes com metástase sincrônica ($p < 0,003$), múltiplas metástases ($p < 0,001$) e primário extra-intestinal ($p < 0,016$). Os autores concluíram que, em pacientes selecionados e com qualquer tumor metastático para o fígado, um prolongamento da sobrevida pode ser esperado – especialmente nos pacientes com metástase única de primário extra-intestinal que seja totalmente ressecável (R0).

Yedibela et al.⁽²²⁾, em casuística de 162 doentes submetidos à ressecção de metástases NCRNE e analisados separadamente em dois períodos distintos de tempo (1978-1989 e 1990-2001), observaram diminuição da mortalidade (8 para 1%), do sangramento intra-operatório e do número de transfusões. Contudo, não houve diminuição da morbidade, que ainda continuou elevada (em torno de 29%), embora o número de reoperações tenha diminuído de 25 para 5%. Os índices de sobrevida global em dois e cinco anos foram respectivamente de 49 e 26%, com mediana de sobrevida de 23 meses. Esses autores encontraram melhores resultados em pacientes com metástases de sarcomas, mama e carcinoma renal. Em contrapartida, encontraram curta expectativa de vida para doentes com metástases de origem GI. Assim, concluíram que a ressecção para metástases NCRNE em pacientes selecionados deve ser realizada, porém, com indicações mais reservadas em portadores de metástases GI, haja vista seu pobre prognóstico. Na opinião dos autores, a presença de doença extra-hepática seria uma contra-indicação relativa à hepatectomia.

Mais recentemente, Reddy et al.⁽²⁰⁾ realizou estudo comparativo de 360 doentes consecutivos em três grupos assim divididos: NCRNE ($n = 82$), CR ($n = 245$) e NE ($n = 33$). No grupo NCRNE, foram incluídos tumores primários da mama ($n = 20$), do trato geniturinário

($n = 18$), sarcomas ($n = 19$), melanoma ($n = 11$) e outros ($n = 14$). Esses autores observaram índices de mortalidade pós-operatória (4, 4 e 9%) e morbidade (30, 42 e 42%) similares entre os grupos. A mediana de sobrevida no Grupo NE foi estatisticamente maior do que ambos os grupos CR e NCRNE ($p < 0,05$). Enquanto a sobrevida livre de doença foi estatisticamente menor ($p < 0,05$) no grupo NCRNE quando comparada com grupo CR (13 x 16 meses). Após uma mediana de *follow-up* de 59 meses para o grupo NCRNE, a sobrevida global estimada (cinco anos) foi de 37%, enquanto a sobrevida livre de doença (cinco anos) foi de 16%, respectivamente, sendo que 15 pacientes dessa amostra sobreviveram mais que cinco anos – dados estes similares aos encontrados na mesma amostra em pacientes com metástases CR. Esses autores concluíram que a ressecção de metástases NCRNE em casos selecionados pode ser realizada satisfatoriamente e apresenta sobrevida similar a alcançada em metástases CR.

Embora a casuística do presente estudo tenha sido pequena, em linhas gerais, os resultados pós-operatórios precoces encontrados em relação à cirurgia no que tange à mortalidade (0%) e à morbidade (20%) foram similares aos mais recentemente descritos⁽¹⁹⁻²²⁾. O índice de ressecção R0 foi maior (100%) em relação ao encontrado na literatura, talvez devido ao número proporcionalmente maior de ressecções maiores (70%) na presente casuística, número de metástases únicas (70%) e unilateralidade (100%). Embora a amostra tenha sido heterogênea, a sobrevida global em três anos de 50% foi similar à encontrada na literatura, bem como a sobrevida livre de doença em três anos de 40%. O número de recidivas também foi similar ao encontrado em trabalhos prévios, porém, na presente casuística, foi encontrado mais frequentemente recidivas múltiplas – ainda que a maioria tenha envolvido fígado, denotando, assim, um caráter sistêmico dos casos tratados. Paralelamente, todos esses casos foram tratados com quimioterapia exclusiva. No único caso (caso 5) com recidiva exclusivamente hepática, as lesões eram múltiplas e bilaterais, deste modo, não havia qualquer possibilidade de cirurgia de resgate como descrito por Adam et al.⁽¹⁹⁾.

CONCLUSÕES

Em suma, a ressecção hepática de metástases NCRNE apresenta morbidade e mortalidade aceitáveis em nosso meio. Em que pese a casuística ter sido pequena e heterogênea, esse tipo de abordagem pode render alguns sobreviventes em longo prazo (cinco pacientes com mais que três anos). Paralelamente, não exclui o paciente de um tratamento sistêmico adjuvante. Mais estudos, talvez multicêntricos e casualizados, devem

ser realizados para responder tal questão em definitivo, haja vista a singular raridade dessa situação clínica e a pequena sobrevida desses pacientes quando tratados de forma exclusivamente sistêmica.

REFERÊNCIAS

- Adam R, Laurent A, Azoulay D, Castaign D, Bismuth H. Two-stage hepatectomy: A planned strategy to treat irresectable liver tumors. *Ann Surg.* 2000;232(6):777-85.
- Adam R. Tratamento das metástases hepáticas do câncer colorretal. In: Correia MM, Mello ELR, Santos CER, editores. *Cirurgia do câncer hepatobiliar.* Rio de Janeiro: Revinter; 2003. p. 139-46.
- Azoulay D, Castaign, Smail A, Adam R, Cailliez V, Laurent A, et al. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after percutaneous portal vein embolization. *Ann Surg.* 2000;231(4):480-6.
- Chiche L. Prise en charge chirurgicale des métastases hépatiques des cancers colorectaux. *J Chir (Paris).* 2003;140(2):77-89.
- Jaeck D, Bachellier P, Nakano H, Oussoultzoglou E, Weber JC, Greget M. One or two-stage hepatectomy combined with portal embolization for initially nonresectable colorectal liver metastases. *Am J Surg.* 2003;185(3):221-9.
- Choi EA, Rodgers SE, Ahmad SA, Abdalla EK. Hepatobiliary Cancers. In: Feig BW, Berger DH, Fuhrman GM, editors. *The MD Anderson surgical oncology handbook.* 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p. 238-47.
- Minagawa M, Makuuchi M, Torzilli G, Takayama T, Kawasaki S, Kosuge T, et al. Extension of the frontiers of surgical indications in the treatment of liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg.* 2000;231(4):487-99.
- Scheele J, Altendorf-Hofmann A. Surgical treatment of liver metastases. In: Blumgart LH, Fong Y, editors. *Surgery of the liver and biliary tract.* 3th ed. London: WB Saunders 2000:1475-502.
- Schwartz SI. Hepatic resection for noncolorectal nonneuroendocrine metastases. *World J Surg.* 1995;19(1):72-5.
- Harrison LE, Brennan MF, Newman E, Fortner JG, Picardo A, Blumgart LH, et al. Hepatic resection for noncolorectal, nonneuroendocrine metastases: a fifteen-year experience with ninety-six patients. *Surgery.* 1997;121(6):625-32.
- Elias D, Cavalcanti de Albuquerque A, Eggenspieler P, Plaud B, Ducreux M, Spielmann M, et al. Resection of liver metastases from a noncolorectal primary: indications and results based on 147 monocentric patients. *J Am Coll Surg.* 1998;187(5):487-93.
- Yamada H, Katoh H, Kondo S, Okushiba S, Morikawa T. Hepatectomy for metastases from non-colorectal and non-neuroendocrine tumor. *Anticancer Res.* 2001;21(6A):4159-62.
- Laurent C, Rullier E, Feyler A, Masson B, Saric J. Resection of noncolorectal and nonneuroendocrine liver metastases: late metastases are the only chance of cure. *World J Surg.* 2001;25(12):1532-6.
- Weitz J, Blumgart LH, Fong Y, Jarnagin WR, D'Angelica M, Harrison LE, et al. Partial hepatectomy for metastases from noncolorectal, nonneuroendocrine carcinoma. *Ann Surg.* 2005;241(2):269-76.
- Karavias DD, Tepetes K, Karatzas T, Felekouras E, Androulakis J. Liver resection for non-colorectal non-neuroendocrine hepatic neoplasms. *Eur J Surg Oncol.* 2002;28(2):135-9.
- Lang H, Nussbaun KT, Kaudel P, Fruhauf N, Flemming P, Raab R. Hepatic metastases from leiomyosarcoma: A single-center experience with 34 liver resections during a 15-year period. *Ann Surg.* 2000;231(4):500-5.
- DeMatteo RP, Shah A, Fong Y, Jarnagin WR, Blumgart LH, Brennan MF. Results of hepatic resection for sarcoma metastatic to the liver. *Ann Surg.* 2001; 234(4):540-7; discussion 547-8.
- Pocard M, Pouillart P, Asselain B, Salmon R. Hepatic resection in metastatic breast cancer: results and prognostic factors. *Eur J Surg Oncol.* 2000;26(2):155-9.
- Adam R, Chiche L, Aloia T, Elias D, Salmon R, Rivoire M, et al. Hepatic resection for non-colorectal nonendocrine liver metastases: analysis of 1452 patients and development of a prognostic model. *Ann Surg.* 2006;244(4):524-35.
- Reddy SK, Barbas AS, Marroquin CE, Morse MA, Kuo PC, Clary BM. Resection of noncolorectal nonneuroendocrine liver metastases: a comparative analysis. *J Am Coll Surg.* 2006;204(3):372-82.
- Earle AS, Perez EA, Gutierrez JC, Sleeman D, Livingstone AS, Franceschi D, et al. Hepatectomy enables prolonged survival in select patients with isolated noncolorectal liver metastasis. *J Am Coll Surg.* 2006;203(4):436-46.
- Yedibela S, Gohl J, Graz V, Pfaffenberger MK, Merkel S, Hohenberger W, et al. Changes in indication and results after resection of hepatic metastases from colorectal primary tumors: a single-institutional review. *Ann Surg Oncol.* 2005;12(10):778-85.
- Alseidi A, Helton S, Espat NJ. Does the literature support an indication for hepatic metastasectomy other than for colorectal primary? *J Gastrintest Surg.* 2006;10(1):99-104.
- Paineau J, Hamy A, Savigny B, Visset J. [Resection of hepatic metastases from non colorectal cancers: our experience apropos of 20 cases]. *J Chirg (Paris).* 1995;132(1):1-6.
- Berney T, Mentha G, Roth AD, Morel P. Results of surgical resection of liver metastases from non-colorectal primaries. *Br J Surg.* 1998;85:(12)1423-7.
- Lindell G, Ohlsson B, Saarela A, Andersson R, Tranberg KG. Liver resection of noncolorectal secondaries. *J Surg Oncol.* 1998;69(2):66-70.
- Le Treut YP, Sebag H, Hardwigsen J. [Surgery of liver metastases of noncolorectal origin]. *Ann Chir.* 1998;52(1):88-91.
- Benevento A, Boni L, Frediani L, Ferrari A, Dionigi R. Result of liver resection as treatment for metastases from colorectal cancer. *J Surg Oncol.* 2000;74(1):24-9.
- Hamy AP, Paineau JR, Mirallie EC, Bizouarn P, Visset JP. Hepatic resections for non-colorectal metastases: forty resections in 35 patients. *Hepatogastroenterology.* 2000;47(34):1090-4.
- Hemming AW, Sielaff TD, Gallinger S, Cattral MS, Taylor BR, Greig PD, et al. Hepatic resection of noncolorectal nonneuroendocrine metastases. *Liver Transpl.* 2000;6(1):97-101.