

Metástases hepáticas

Abordagem atual

OLIVAL CIRILO LUCENA DA FONSECA NETO

Titular do Colégio Brasileiro de Cirurgiões (TCBC). Titular do Colégio Brasileiro de Cirurgia Digestiva (TCBCD). Cirurgião do Serviço de Cirurgia Geral e Transplante Hepático do Hospital Universitário Oswaldo Cruz, da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Pernambuco (FCM-UPE).

Resumo

O tratamento cirúrgico das metástases hepáticas cada vez mais é evidenciado como o mais importante nos pacientes com câncer. Mesmo sabendo-se que 25% a 50% dos pacientes que morrem por neoplasias malignas apresentam metástases hepáticas, muito benefício tem sido relatado com os avanços da cirurgia hepática e da terapia anticancerosa regional. Com isso, cada vez mais os cirurgiões acreditam na necessidade de reavaliação e de manejo dos pacientes com metástases no fígado.

Summary

Surgical treatment of liver metastasis is increasingly highlighted as the most important in patients with cancer. Even knowing that 25% to 50% of patients who die from malignant neoplasms have liver metastasis, much benefit has been reported with advances in liver surgery and regional anticancer therapy. With this, more and more surgeons believe in the re-evaluation and management of patients with liver metastasis.

Introdução

Os cânceres metastáticos compreendem o maior grupo de tumores hepáticos malignos (1). A maioria é proveniente da semente de origem vascular (2). A evolução da cirurgia hepática se confunde com a história da cirurgia para metástase no fígado (Quadro 1). Devido a essa alta prevalência de tumores malignos secundários no fígado, atualmente existe uma preocupação quanto à abordagem desses pacientes acometidos. As indicações de hepatectomia têm sido ampliadas

e, inclusive, a opção de transplante de fígado é aventada em tipo específico de tumor (3-5). A cirurgia do fígado estabeleceu-se devido aos conhecimentos anatômicos e à utilização de tecnologia especializada, permitindo ressecções antes não recomendadas, como as bilobares e aquelas realizadas *ex situ* (6-8). Mesmo com todo esse avanço, apenas 10% a 15% das metástases hepáticas são ressecáveis, com a hepatectomia curativa apresentando benefício em um grupo seletivo de pacientes (1, 2).

Unitermos: Metástase hepática; tumores secundários do fígado; cirurgia hepática.

Keywords: Metastatic disease; hepatic metastasis; liver surgery.

QUADRO 1: Resenha histórica

Rokitansky, 1855	Diferenciou tumores hepáticos primários de metastáticos
Garre, 1888/Keen, 1889	Primeiras ressecções hepáticas metastáticas
Cattel, 1940	Primeira ressecção para tumor metastático de origem colorretal
Wangensteen, 1949	Lobectomia direita para metástase de câncer gástrico

Fonte de financiamento: Não há. Conflito de interesse: Não declarado.

Bases moleculares e fisiopatologia (9, 10)

A célula metastática tem um fenótipo que a diferencia do restante das células do mesmo tumor. Acredita-se que o oncogene RAS expresse o fenótipo metastático da célula cancerosa. A metástase é o processo pelo qual células cancerígenas se disseminam do seu sítio primário para outros locais distantes, onde se multiplicam e formam novas colônias celulares. É a maior causa de morte por câncer. Com certeza, o fígado apresenta vários motivos para sediar metástases de diversos órgãos (seu papel como órgão de defesa — sistema retículo-endotelial; órgão de desembocadura do sistema venoso esplâncnico; comunicação direta com o sistema cava inferior; riqueza de drenagem linfática, etc.). Depois que a célula metastática vence a barreira anatômica no sítio de origem e ganha a circulação, o seu alvo é o fígado. Lá chegando, estabelece nova sede de multiplicação celular. Deve-se notar que as células de defesa são aciona-

das desde o primeiro momento, no contato com a célula tumoral não metastática, e daí em diante uma cascata de eventos contra e pró se sucedem, na primazia de alimentar o processo (fatores de crescimento, fator de necrose tumoral, interleucinas 1 e 6, células NK, PIT e LAK, entre outros).

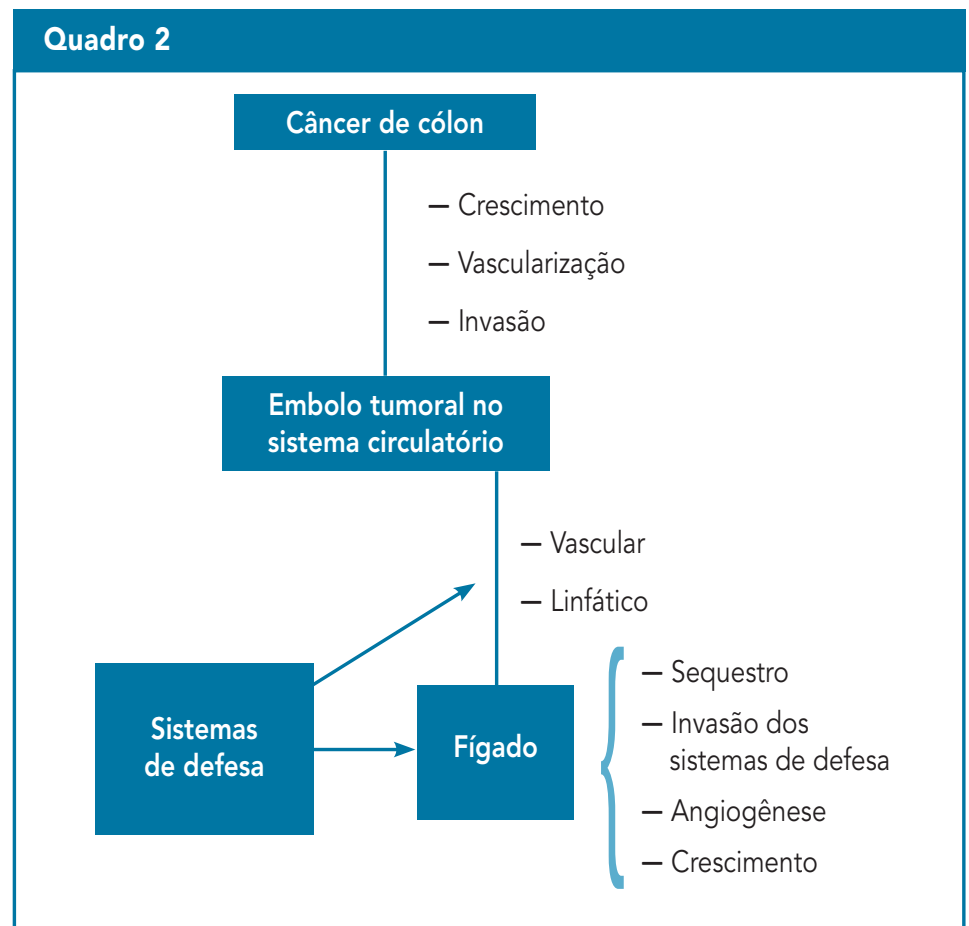
Diagnóstico e avaliação de ressecabilidade (11, 12)

Os portadores de metástase hepática evoluem assintomáticos durante algum tempo. A sintomatologia, quando aparece, geralmente decorre do acometimento do fígado e não da neoplasia primária. Os sinais e sintomas são variados: dor no hipocôndrio direito, febre, emagrecimento, ascite, icterícia. Os exames complementares são imprescindíveis para o diagnóstico precoce. Os marcadores sorológicos devem ser utilizados de rotina: antígeno carcinoembrionário (CEA), CA 19-9, gonadotrofina coriônica humana (HCG), ácido 5-hidroxi-indolacético (5-HIAA). Os testes de função hepática são inespecíficos (quando

Pontos-chave:

- > Os portadores de metástase hepática evoluem assintomáticos durante algum tempo;
- > A sintomatologia, quando aparece, geralmente decorre do acometimento do fígado;
- > Os sinais e sintomas são variados: dor no hipocôndrio direito, febre, emagrecimento, ascite, icterícia.

Quadro 2



há lesão expansiva hepática podem ter alteração). A utilização de exames de imagem é fundamental para se obter informações no acompanhamento dos pacientes de risco. Ultrassonografia, tomografia computadorizada, TC com portografia arterial, ressonância magnética e ultrassonografia intraoperatória já fazem parte do armamentário atual para investigação de metástases hepáticas. A primeira pode ser de fácil acesso e prática, sendo a escolhida para seguimento e triagem inicial. A tomografia computadorizada é utilizada para ratificar a ausência de outras lesões cavitárias ou em dúvida diagnóstica. Cada vez mais a utilização da ressonância magnética vem ganhando adeptos, pela sua melhor análise na correlação da vascularização intra-hepática com as lesões. No entanto, com o advento do ultrassom intraoperatório, a cirurgia hepática ganhou um grande aliado. Graças ao seu transdutor moldável ao parênquima, consegue revelar pequenas lesões não vistas nos exames pré-operatórios, podendo abortar o procedimento cirúrgico em até 20%.

A intervenção operatória em pacientes nos quais a cirurgia é abortada no intraoperatório, devido a doença avançada, pode diminuir a sobrevida, com aumento da proliferação tumoral e piora da qualidade de vida. Com isso, a avaliação pré-operatória do estadiamento deve ser adequada, e a otimização do tempo de espera da cirurgia é necessária.

Metástase de origem colorretal (13-17)

No Brasil, o câncer colorretal é a quarta neoplasia mais frequente em mulheres e a sexta em homens. Apresentou crescimento consistente nas últimas duas décadas. Dos pacientes tratados com intenção curativa, 50% a 60% apresentarão recidiva local, regional ou a distância. O fígado é o órgão mais acometido a distância (40% a 50%) e determina a sobrevida do paciente. Apenas 20% a 30% dos pacientes com metástase hepática serão candidatos a cirurgia.

O programa de seguimento pós-operatório nos pacientes submetidos à ressecção de tumor de cólon e/ou reto é dispendioso. A realização da dosagem do CEA, da USG de abdome, do Rx de tórax e da colonoscopia obedece a algoritmos bem definidos. A utilização da tomografia é defendida naqueles

com tumor primário de reto. A TC de crânio e a cintilografia óssea serão utilizadas se existirem sintomas sugestivos.

A ressecção hepática é a melhor escolha para o tratamento da metástase colorretal (MCRT). A primeira ressecção para MCRT foi realizada por Cattel (1940), mas, devido à grande morbimortalidade associada, a cirurgia hepática foi esquecida.

Os pacientes que apresentam quatro lesões hepáticas ou mais, linfonodos hilares extra-hepáticos comprometidos ou doença extra-hepática irrisecável devem ser excluídos, a princípio, do grupo com indicação de ressecção. As ressecções abrangem desde as menores (ressecções em cunha, segmentectomias, bissegmentectomias) até as maiores (lobectomias, trisegmentectomias). A morbidade vem diminuindo desde o advento das novas tecnologias: dissecação ultrassônica, dissecação por jato d'água, circuitos de infusão rápida, USIO (ultrassonografia intraoperatória). As complicações podem variar de 10% a 31%, e são proporcionais à extensão e à complexidade operatória. As mais frequentes são as infecciosas, biliares, insuficiência hepática e sangramento.

Nova hepatectomia

Totalmente justificável, já que não há alternativa que permita cura ou sobrevida em longo prazo. É importante ser econômico na primeira cirurgia.

Metástase inicialmente irrisecável

Quando grande massa está associada à veia cava e a outras estruturas nobres, pode haver benefício com a utilização de quimioterapia (QT) sistêmica ou regional, isolada ou associada à complementação ablativa (radiofrequência, alcoolização, criocirurgia). Só deve ser utilizada em pacientes com doença confinada ao fígado e boa condição clínica.

Ressecção na presença de doença extra-hepática

Metástase pulmonar ressecável não constitui contraindicação à ressecção de lesão hepática. É de pior prognóstico.

Ressecção de metástase sincrônica

A metástase hepática sincrônica é fator de risco e não há contraindicação ao manejo cirúrgico. A ressecção em um só tempo deve

No Brasil, o câncer colorretal é a quarta neoplasia mais frequente em mulheres e a sexta em homens. Apresentou crescimento consistente nas últimas duas décadas. Dos pacientes tratados com intenção curativa, 50% a 60% apresentarão recidiva local, regional ou a distância. O fígado é o órgão mais acometido a distância (40% a 50%) e determina a sobrevida do paciente. Apenas 20% a 30% dos pacientes com metástase hepática serão candidatos a cirurgia.

obedecer às condições clínicas do doente, à experiência do cirurgião e à magnitude do procedimento.

Prognóstico

O melhor prognóstico está associado ao sexo feminino, a tumor < 5cm e ao aparecimento de metástase após 12 meses. Já o pior prognóstico se associa a margem de ressecção positiva, doença extra-hepática, linfonodos positivos, aparecimento de metástase antes de 12 meses, a mais de um tumor e a tumor > 5cm/CEA > 200ng/ml.

Metástase hepática de outras origens (15-17)

Enquanto que nos tumores metastáticos do fígado de origem colorretal os critérios de seleção e benefício são bem definidos, nos de origem não colorretal faltam recomendações específicas baseadas em nível de evidência. Sabendo-se que em achados de necropsia o envolvimento do fígado, em portadores de carcinoma em leito extraportal, pode chegar a 40%, surgem novos estudos em busca de uma conclusão mais definitiva sobre o manejo cirúrgico. Nos EUA, cerca de mil ressecções hepáticas são realizadas anualmente, sendo 16% devidas a tumores não colorretais (TNCRs).

Na abordagem dos pacientes com TNCRs é necessário definir se estão ocorrendo em doença disseminada e com metástases regionais não ressecáveis. Nessa situação não há indicação cirúrgica. Permanece o manejo clínico, associado com terapia adjuvante. No entanto, quando estamos diante de doença aparentemente localizada e ressecável no fígado, é mandatória a abordagem cirúrgica.

Alguns trabalhos recentes demonstram sobrevida global em cinco anos de $\pm 36\%$ nos pacientes submetidos à cirurgia para TNCRs (na literatura geral, 10% a 37%). Se por um lado faltam estudos randomizados e uniformização de critérios de seleção, por outro os dados históricos mostram sobrevida muito pequena nos não ressecados.

Os tumores neuroendócrinos representam a segunda indicação mais comum para ressecção das metástases hepáticas não colorretais. Como são de crescimento indolente e apresentam predisposição para metastatizar para o fígado, sua apresentação se dá pela

secreção hormonal ou massa hepática (síndrome carcinoide). São eles o tumor carcinoide, feocromocitoma, carcinoma das ilhotas pancreáticas, carcinoma medular da tireoide e paraganglioma. A ressecção cirúrgica é a única opção curativa, quando comparada com outros tipos de tratamento. Entretanto, apenas 25% dos pacientes se beneficiam com a cirurgia. Na era do transplante hepático, esses pacientes com tumor neuroendócrino de origem bem definida e metástase multifocal hepática são beneficiados com uma abordagem conjunta (exérese do órgão sítio da origem neoplásica e hepatectomia total e colocação de enxerto hepático). Vale lembrar que a utilização dos análogos da somatostatina diminui os sintomas da síndrome carcinoide, devendo ser utilizados rotineiramente.

As metástases hepáticas secundárias ao câncer de mama são conhecidas como as de pior prognóstico, quando comparadas a outros sítios (ósseas, linfonodais e pulmonares). Podem ocorrer em até 15% dos pacientes com câncer de mama. A partir das primeiras séries relatadas, na literatura, de ressecção hepática desses nódulos metastáticos, com sobrevida entre 36%-60% em cinco anos, novos estudos foram realizados com esse tipo de paciente. Identificou-se melhor prognóstico naqueles com até três nódulos (no fígado) e que realizam hepatectomia e quimioterapia sistêmica adjuvante. Atualmente, sabendo-se do prognóstico ruim das metástases hepáticas por câncer de mama (poucos casos são focais e extirpáveis), não há razão para negarmos a única chance de cura.

A ressecção hepática de tumores de origem ginecológica (ovário, endométrio e colo uterino) e de origem pancreática não apresenta benefícios similares aos das metástases de cânceres de suprarenal e renal, que por sua vez apresentam menor benefício em relação aos cânceres de mama, carcinoide, melanoma, gástrico, leiomiossarcoma e Wilms (esse o de maior taxa de sobrevida).

O papel da quimioembolização, alcoolização percutânea e radiofrequência (18-22)

Os resultados da QT sistêmica em lesões hepáticas têm sido pouco encorajadores. A quimioembolização hepática constitui alternativa em pacientes com tumor maligno

Pontos-chave:

> O melhor prognóstico está associado ao sexo feminino, a tumor < 5cm e ao aparecimento de metástase após 12 meses;

> Já o pior prognóstico se associa a margem de ressecção positiva, doença extra-hepática, linfonodos positivos, e aparecimento de metástase antes de 12 meses;

> Nos EUA, cerca de mil ressecções hepáticas são realizadas anualmente, sendo 16% devidas a tumores não colorretais (TNCRs).

primário ou secundário e também em hepatocarcinoma recorrente pós-cirúrgico. A alcoolização intralesional já provou ser boa alternativa à cirurgia no tratamento do hepatocarcinoma; no entanto, não apresentou a mesma eficácia nas lesões metastáticas. A ablação por radiofrequência parece ser a modalidade mais promissora, estendendo a possibilidade da hepatectomia parcial e tratando as pequenas lesões percutaneamente.

Prognóstico

Os fatores que influenciam o prognóstico do paciente submetido à ressecção por metástase hepática foram avaliados quase que totalmente nas situações em que o tumor era de origem colorretal.

O tipo histológico/diferenciação celular tem impacto na sobrevida. Nos tumores colorretais, a maioria dos pacientes apresenta sobrevida alta após cinco anos, mesmo com linfonodos comprometidos.

O tamanho do tumor não deve ser usado como critério de exclusão para a indicação de cirurgia. Quanto ao número, é consenso que com mais de quatro lesões os pacientes apresentam sobrevida curta. A maioria dos autores adverte que mesmo que se encontrem múlti-

plas lesões e que sejam exequíveis, a ressecção com margens livres de câncer confirmadas pelo USIO (ultrassom intraoperatório), e com risco cirúrgico aceitável, é a melhor terapêutica. O principal fator prognóstico é uma margem cirúrgica livre de doença. Doença extra-hepática é fator de prognóstico desfavorável. A realização da ressecção juntamente com o tumor primário (metástase sincrônica) ainda gera grandes debates. Na literatura, a maioria dos trabalhos advoga que quando a cirurgia hepática for menor (segmentectomia ou bissegmentectomia), ela poderá ser realizada sincronicamente.

Quanto à utilização de hemoderivados, um trabalho recente coloca em dúvida a redução da sobrevida em pacientes que receberam algum tipo de hemocomponente. Fatores que não influenciam o prognóstico: idade, sexo e extensão da ressecção hepática.

Conclusão

O advento da hepatologia cirúrgica moderna e o diagnóstico precoce de lesões metastáticas do fígado vêm permitindo atitudes mais agressivas frente a pacientes que podem ter na ressecção cirúrgica a única alternativa de cura ou sobrevida em longo prazo.

Referências

1. DETRY, O.; DE ROOVER, A. *et al.* — Recent advances in liver surgery and transplantation. *Rev. Med. Liege*, 62(5-6): 310-6, 2007.
2. SHANKAR, A.; LOIZIDOU, M. & TAYLOR, I. — The vascularity of colorectal liver metastasis. *Eur. J. Surg. Oncol.*, 22: 389-96, 1996.
3. RINGE, B.; LORT, T. *et al.* — Treatment of hepatic metastasis from gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: Role of liver transplantation. *World J. Surg.*, 25: 697-9, 2001.
4. POPPER, H. — Coming of age. *Hepatology*, 6: 1224-6, 1985.
5. D'ANGELICA, M. — Are patients with multiple hepatic metastases from colorectal cancer candidates for surgery? *Nat. Clin. Pract. Oncol.*, Sep 25, 2007.
6. LODGE, J.P.; AMMORI, B.J. *et al.* — Ex vivo and in situ resection of inferior vena cava with hepatectomy for colorectal metastasis. *Ann. Surg.*, 231: 471-9, 2000.
7. MINAGAWA, M.; MAKUUCHI, M. *et al.* — Extension of the frontiers of surgical indications in the treatment of liver metastasis from colorectal cancer. *Ann. Surg.*, 231: 487-99, 2000.
8. KOKUDO, N.; TADA, K. *et al.* — Anatomical major resection versus nonanatomical limited resection for liver metastasis from colorectal carcinoma. *Am. J. Surg.*, 181: 153-9, 2001.
9. LIM, E.; THOMSON, B.N. *et al.* — Optimizing the approach to patients with potentially resectable liver metastases from colorectal cancer. *ANZ J. Surg.*, 77(11): 941-7, 2007.
10. WOODINGTON, G.F. & WAUGH, J.M. — Results of resection of metastatic tumors of liver. *Am. J. Surg.*, 105: 24-9, 1963.

Obs.: As 12 referências restantes que compõem este artigo se encontram na Redação, à disposição dos interessados.

Endereço para correspondência:

Olival Cirilo Lucena da Fonseca Neto
Rua Jacobina, 45/Apto. 1002
— Graças
52011-180
Recife-PE
olivalneto@globocom