

**IDENTIFICAÇÃO DE FATORES DE RISCO PARA
RECIDIVA PRECOCE APÓS METASTASECTOMIA
PULMONAR EM PACIENTE COM CÂNCER
COLORRETAL**

VINÍCIUS GONÇALVES DE ALMEIDA

**Dissertação apresentada ao Programa de Pós-
Graduação da Fundação Antônio Prudente em
Oncologia em Parceria com a Associação
Matogrossense de Combate ao Câncer AMCC
para obtenção do Título de Mestre em Ciências**

Área de Concentração: Oncologia

Orientador: Dr. Jefferson Luiz Gross

São Paulo

2019

ICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da Fundação Antônio Prudente

Almeida, Vinícius Gonçalves de

**Identificação de fatores de risco para recidiva precoce após
metastasectomia pulmonar em paciente com câncer colorretal /**

Vinícius Gonçalves de Almeida – São Paulo, 2019.

66p.

Dissertação (Mestrado)-Fundação Antônio Prudente em Parceria com
a Associação Matogrossense de Combate ao Câncer AMCC

Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração:
Oncologia.

Orientador: Jefferson Luíz Gross

Descritores: 1. Metastasectomia/Metastasectomy. 2. Neoplasias
Colorretais/Colorectal Neoplasms. 3. Recidiva/Recurrence. 4. Fatores de
Risco/Risk Factors

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador por sua força e empenho na minha formação acadêmica. Ao Dr. Diego Greati, Residente de Cirurgia Oncológica do A.C.Camargo Câncer Center, que conseguiu tempo para se dedicar a este projeto, mesmo com suas inúmeras atribuições da Residência. Aos acadêmicos, Ivair Ximenes Lopes junior (acadêmico de medicina do 6º ano da Universidade Federal do Mato Grosso - UFMT), Michelle Glaser Jakobi (acadêmica de medicina do 4º ano do Centro Universitário de Várzea Grande - UNIVAG) e Matheus Yung Perim (acadêmico de medicina do 4º ano da Universidade de Cuiabá - UNIC) pela dedicação e empenho nas pesquisas deste projeto.

RESUMO

Almeida VG. **Identificação de fatores de risco para recidiva precoce após metastasectomia pulmonar em paciente com câncer colorretal.** São Paulo; 2019. [Dissertação de Mestrado-Programa de Pós-Graduação da Fundação Antônio Prudente em Parceria com a Associação Matogrossense de Combate ao Câncer AMCC].

Introdução: o câncer colorretal é a terceira neoplasia mais comum e a quinta causa de mortes no Brasil. Acomete homens e mulheres desde a 4ª década de vida. O tratamento se baseia na intervenção cirúrgica, frequentemente associado a tratamento a neoadjuvante ou adjuvante. Quando ocorre metástase, principalmente em fígado e pulmões, sua ressecção confere ganho de sobrevida e são indicadas em situações específicas. Contudo, a recidiva precoce (menor que 12 meses) após metastasectomia pulmonar –compromete a sobrevida livre de doença. Os fatores determinantes do prognóstico após a metastasectomia pulmonar mais estudados são: intervalo livre de doença, número de metástases, comprometimento uni ou bilateral, CEA, ressecção completa de todas as metástases pulmonares, entre outros. Os objetivos deste estudo são: avaliar a sobrevida livre de doença e os fatores determinantes do prognóstico; e pesquisar fatores associados à recidiva precoce após a metastasectomia pulmonar para o câncer colorretal. **Casuística e Método:** estudo transversal, retrospectivo, com pacientes acompanhados no A.C. Camargo Cancer Center, com carcinoma colorretal e que realizaram metastasectomia pulmonar, no período de 2002 a 2014. **Resultados:** foram incluídos 81 pacientes, a maioria (58,2%) era do sexo masculino e a mediana da idade foi 60,05 anos. O tumor primário localizado no reto foi mais comum (55,56%) em relação ao cólon (44,44%). No momento do diagnóstico 66,67% tinham neoplasia em estágio localizado (I a III) enquanto 33,33% já apresentavam estágio IV. O intervalo livre de doença mediano foi de 21,07 meses. O

número de metástases ressecadas variou de um até quatro, com mediana de um. A maioria dos pacientes (61,73%) recebeu quimioterapia associada à metastasectomia pulmonar, e em 46 casos (56,79%) foi realizada ressecção de metástases extrapulmonares. 52 (64,19%) pacientes evoluíram com recidiva, 26 (50%) apresentaram recidiva pulmonar isolada, 20 (38,46%) com recidiva extrapulmonar e seis (11,54%) com recidiva pulmonar e extrapulmonar. A recidiva foi considerada precoce (≤ 12 meses) em 28 (53,84%) e tardia (após 12 meses) em 24 (46,15%) pacientes. A sobrevida livre de doença em 5 anos foi de 42,3%. Na análise univariada, tumor primário localizado no reto, a presença de linfonodos mediastinais positivos, a ressecção incompleta da doença metastática e a recidiva precoce (menos de 12 meses) após metastasectomia pulmonar, influenciaram negativamente a sobrevida livre de doença. Dessas variáveis, a ressecção incompleta e a recidiva precoce foram fatores independentes determinantes de prognóstico em relação a sobrevida livre de doença (p significativo). Na pesquisa de possíveis características associadas à recidiva precoce após metastasectomia pulmonar, não observamos associação significativa com nenhuma das variáveis estudadas. **Conclusões:** A ressecção completa de todas as metástases pulmonares e a ausência de recidiva precoce foram os principais determinantes da sobrevida livre de doença. No presente estudo não foi possível identificar características associadas à recidiva precoce após metastasectomia pulmonar.

SUMMARY

Almeida VG. Risk factors identification for early recurrence after pulmonary metastasectomy in patients with colorectal cancer. São Paulo, 2019 [Mastering dissertation in Post-Graduation from Antônio Prudente Foundation in association with Associação Matogrossense de Combate ao Câncer – AMCC].

Introduction: Colorectal cancer is the third most common neoplasia and the fifth cause of death in Brazil. Both male and female are affected, from the fourth decade of life on. The treatment is based on surgical intervention frequently associated with adjuvant or neoadjuvant therapy. In cases with metastasis, even if it is possible, especially in liver and lungs, their resections are Always indicated. However, situations which occurs early recurrence (lower than 12 months) after pulmonary metastasectomy, the disease-free survival is considerable minor. The following are the most studied prognostic determinant factors after pulmonary metastasectomy: disease-free survival, number of metastasis, unilateral or bilateral involvement, CEA, complete pulmonary metastasis resection, and other ones. This assay's objectives are evaluating the disease-free survival and the prognosis determinant factors; and search causes associated with early recurrence after pulmonary metastasectomy in colorectal cancer. **Casuality and Methods:** Transversal study, retrospective focus on patients from A.C. Camargo Cancer Center, diagnosed with colorectal carcinoma and who had been undergone pulmonary metastasectomy surgery from 2002 to 2014. **Results:** there have been included 81 patients, the most (58.2%) male and the median were 60.05-year-old. The most common primary tumor location was in rectum (55.56%), compared to colon one (44.44%). Due to diagnoses time, 66.67% presented localized neoplasia (I to III) while 33.33% had stage IV. The median disease-free period was 21.07 months. The amount of resected metastasis various from 1 to 4, and the median was 1. Most patients

(61.73%) had been undergone to chemotherapy associated to lung metastasectomy, and in 46 cases (56.79%) extrapulmonary metastasis were resected. From those 81 patients, 52 (64.19%) had recurrence, from these, 26 (50%) had only pulmonary recurrence, 20 (38.46%) presented extrapulmonary and 6 (11.54%) had both pulmonary and extrapulmonary recurrence. It was considered early recurrence (< 12 months) in 28 (53.84%) and late (after 12 months) in 24 (46.15%) patients. Disease-free survival in 5 years was 42.3%. In univariate analysis, rectum tumor, affected mediastinum lymph nodes, non-complete resection of metastatic disease and early recurrence (< 12 months) after pulmonary metastasectomy, seem to impact negative in disease-free survival. From these variables, incomplete resection and early recurrence seems to be independent and prognostic determinants related to disease-free survival (p significative). During the research of possible characteristics related to early recurrence, it could not be found any significative association with the studied variables. **Conclusions:** Complete resection of all the pulmonar metastasis and absence of early recurrence are the primaries determinants about disease-free survival. In this assay, it was not possible identify characteristics associates to early recurrence after pulmonary metastasectomy.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Sobrevida livre de doença dos 81 pacientes incluídos no estudo.....	20
Figura 2	Sobrevida livre de doença conforme idade	22
Figura 3	Sobrevida livre de doença de acordo com a localização do tumor primário	23
Figura 4	Sobrevida livre de doença de acordo com o tempo de recidiva após metastasectomia pulmonar	24
Figura 5	Sobrevida livre de doença de acordo com o tipo de metastasectomia pulmonar	26
Figura 6	Sobrevida livre de doença de acordo com o comprometimento dos linfonodos mediastinais.....	27

LISTA DE QUADRO E TABELAS

Quadro 1	Estadiamento TNM	3
Tabela 1	Distribuição das variáveis demográficas	16
Tabela 2	Distribuição das variáveis relacionadas a lesão primária.....	17
Tabela 3	Distribuição das variáveis relacionadas ao tratamento.....	19
Tabela 4	Análise univariada das características demográficas relacionadas à sobrevida livre de doença.....	21
Tabela 5	Análise univariada das características da neoplasia primária em relação à sobrevida livre de doença.....	23
Tabela 6	Análise univariada das características do tratamento oncológico em relação à sobrevida livre de doença	25
Tabela 7	Análise Multivariada das características determinantes da sobrevida livre de doença.....	28
Tabela 8	Correlação entre as variáveis demográficas e a recidiva precoce após metastasectomia pulmonar	29
Tabela 9	Correlação entre variáveis relacionadas à neoplasia primária e a recidiva precoce após metastasectomia pulmonar.....	30
Tabela 10	Correlação entre variáveis relacionadas ao tratamento oncológico e a recidiva precoce após metastasectomia pulmonar.....	31

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

CEA	Antígeno carcinoembrionário
CT / TC	Tomografia computadorizada
HP	Pólipo hiperplásico
INCA	Instituto Nacional do Câncer
OMS	Organização Mundial de Saúde
PET	Tomografia por Emissão de Pósitrons
QT	Quimioterapia
RNM	Ressonância magnética
SSA	Adenoma serrilhado séssil
TSA	Adenoma serrilhado tradicional

ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	Epidemiologia	1
1.2	Metástases pulmonares.....	2
1.3	Diagnóstico e Clínica	2
1.4	Tratamento	4
2	OBJETIVOS	11
3	MATERIAL E MÉTODOS.....	12
3.1	Critérios de inclusão	12
3.2	Metodologia	12
3.3	Dados clínicos coletados dos prontuários	13
3.4	Análise estatística.....	14
4	RESULTADOS	16
4.1	Dados descritivos da população estudada	16
4.2	Sobrevida global e fatores determinantes do prognóstico	20
4.3	Características associadas à recidiva precoce após metastasectomia pulmonar.....	28
5	DISCUSSÃO	32
6	CONCLUSÕES	48
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	49

1 INTRODUÇÃO

1.1 EPIDEMIOLOGIA

O câncer colorretal é um dos mais frequentes e figura entre as principais causas de morte por câncer em todo o mundo (IIDA et al. 2013). Trata-se da quarta neoplasia mais comum entre os homens e a terceira entre as mulheres, acometendo aproximadamente um milhão de pessoas a cada ano no mundo (PARKIN et al. 2005). No Brasil ocupa a terceira posição, com estimativa de 36.360 casos novos estimados para o ano de 2018 (Ministério da Saúde 2018).

O câncer colorretal aparece como a terceira causa de morte por câncer nos EUA tanto entre os homens quanto entre as mulheres, e como quinta causa de morte no Brasil. Aproximadamente 70% a 85% dos casos são esporádicos, onde a grande maioria ocorre em indivíduos com idade superior a 50 anos, sendo a idade média de diagnóstico 66 anos (CENTELLES 2012; SIEGEL et al. 2018).

Cerca 15% a 30% dos cânceres colorretais podem se desenvolver devido a fatores genéticos hereditários, incluindo a síndrome do câncer colorretal hereditário não polipose e a polipose adenomatosa familiar. Estes cânceres acometem indivíduos mais jovens, normalmente antes dos 50 anos de idade, variando entre diferentes síndromes. Além da idade e história pessoal e familiar de câncer colorretal, outros fatores de risco são importantes para o desenvolvimento deste tipo de neoplasias. Dentre eles estão inclusos a história pessoal de pólipos, as doenças inflamatórias intestinais (retocolite ulcerativa e a doença de Crohn), assim como a dieta e o estilo de vida (ATKIN et al. 2001).

O consumo elevado de carne vermelha ou processada e de gorduras associada a uma redução do consumo de frutas e vegetais tem demonstrado associação com o desenvolvimento do câncer colorretal. (HAMILTON et al. 2010). A obesidade aumenta o risco para

desenvolvimento, enquanto a prática de exercícios físicos promove uma redução do risco. Etilismo intenso e o tabagismo são considerados fatores de risco moderados (ATKIN et al. 2001; LAMBERT et al. 2001; HAMILTON et al. 2010; JEMAL et al. 2011).

1.2 METÁSTASES PULMONARES

O pulmão é o segundo local mais frequente de metástases de câncer de colorretal, depois do fígado. O câncer retal origina mais metástases pulmonares do que o câncer do cólon. A explicação para este fato está relacionada a drenagem venosa do intestino. A drenagem do cólon se dá principalmente pelas veias mesentéricas e sistema porta, sendo que a principal drenagem venosa do reto é feita pela veia cava inferior através das veias retais inferior e média, contornando o sistema porta (Pan H-D et al. 2017; KAZUHIRO et al. 2013).

1.3 DIAGNÓSTICO E CLÍNICA

A maioria dos cânceres colorretais estão localizados no cólon esquerdo, principalmente no cólon sigmoide e no reto (Pan H-D et al. 2017).

O diagnóstico do câncer colorretal pode ser realizado através de exames de imagem que permitam além da detecção, o estadiamento clínico. A colonoscopia, corrobora com a detecção da neoplasia e de lesões sincrônicas, além da biópsia do tumor para o diagnóstico histopatológico em um mesmo procedimento (Pan H-D et al. 2017).

Dentre os cânceres colorretais esporádicos, mais de 90% são adenocarcinomas e as suas variantes histopatológicas incluem o carcinoma medular, o micropapilar (variante rara, podendo ser um componente do carcinoma convencional), mucinoso (> de 50% da lesão é composta de pools de mucina extracelular), o de células em anel de sinete (> de 50% das

células tumorais composta de mucina intracitoplasmática) e o adenocarcinoma serrilhado (HAMILTON et al. 2010).

Esse último é consequência final da progressão de uma lesão serrilhada em 30% dos cânceres colorretais e tem na sua arquitetura, morfologia serrilhada em 1/3 dos casos (HAMILTON et al. 2010).

O estadiamento do câncer colorretal se faz utilizando sistema TNM. Tal classificação leva em consideração a extensão do tumor primário, metástases em linfonodos regionais e metástases à distância. Desta maneira, é possível classificar o tumor nos estádios I a IV, sendo o último o estágio o mais avançado da doença (Quadro 1).

Quadro 1 - Estadiamento TNM

<i>T</i>	<i>N</i>	<i>M</i>	<i>ESTADIO</i>
Tis	N0	M0	0
T1, T2	N0	M0	I
T3	N0	M0	IIA
T4a	N0	M0	IIB
T4b	N0	M0	IIC
T1-T2	N1/N1c	M0	IIIA
T1	N2a	M0	IIIA
T3-T4a	N1/N1c	M0	IIIB
T2-T3	N2a	M0	IIIB
T1-T2	N2b	M0	IIIB
T4a	N2a	M0	IIIC
T3-t4a	N2b	M0	IIIC
T4b	N1-N2	M0	IIIC
Any T	Any N	M1a	IVA
Any T	Any N	M1b	IVB
Any T	Any N	M1c	IVC

Fonte: AMIN et al. (2017).

1.4 TRATAMENTO

A principal modalidade de tratamento do câncer colorretal é a ressecção cirúrgica. Estima-se que cerca de 50% de todos os pacientes submetidos à ressecção cirúrgica de câncer colorretal apresentarão recidiva. Os principais sítios de recorrência são pulmão e fígado (TAKAKURA et al. 2010; IBRAHIM et al. 2016).

Com a evolução da medicina e conseqüentemente de técnicas cirúrgicas, da radioterapia e da quimioterapia, houve um aumento progressivo no tratamento do câncer colorretal, perfazendo como principal tratamento para esta neoplasia a cirurgia com finalidade curativa na maioria dos casos (KAZUHIRO et al. 2013).

Durante a cirurgia é necessário remover e examinar pelo menos 12 linfonodos para realizar o estadiamento do câncer colorretal. Pacientes com estágio III já têm comprometimento linfonodal, sendo que com 1 a 3 linfonodos envolvidos há melhor prognóstico comparados àqueles com 4 ou mais (HAMILTON et al. 2010; CENTELLES 2012).

O estágio IV apresenta metástase à distância, podendo ser feita ressecção cirúrgica local e ressecção de metástases no fígado, pulmão ou ovário, dependendo do caso de modo particular. A quimioterapia pode ser realizada como complementação terapêutica com a cirurgia e/ou radioterapia, podendo ser indicada para a redução parcial do tumor antes da cirurgia (quimioterapia neoadjuvante) ou após o procedimento cirúrgico (quimioterapia adjuvante), com o objetivo de reduzir a probabilidade de metástases à distância. Ainda existem controvérsias com relação à recomendação da quimioterapia adjuvante câncer do estágio II, mas é recomendada para o estágio III, e a terapia quimioterápica paliativa é indicada para neoplasia do estágio IV.

Atualmente existem vários anti-neoplásicos aprovados pela *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento do câncer colorretal, tais como: oxaliplatina, leucovorin, fluorouracil, levamisol, capecitabina, irinotecano,

bevacizumabe, cetuximabe, aflibercept e panitumumabe entre outros (HAMILTON et al. 2010).

A radioterapia é mais indicada no tratamento do câncer de reto. O National Cancer Institute recomenda a radioterapia paliativa para o câncer de cólon apenas para pacientes do estágio IV (HAMILTON et al. 2010).

Durante o curso da evolução natural do câncer colorretal, aproximadamente 10% dos pacientes diagnosticados desenvolverão metástases pulmonares. Se não forem tratados, menos de 5% estarão vivos em 5 anos (TAKAKURA et al. 2010; IBRAHIM et al. 2016). Por outro lado, quando é realizada a metastasectomia pulmonar, a taxa de sobrevida em 5 anos varia entre 20% e 50%, conforme observado na literatura (WATANABE et al. 2003; TAKAKURA et al. 2010).

A maioria dos pacientes com metástases pulmonares não tem indicação de ressecção cirúrgica. Os critérios mínimos para se considerar o tratamento cirúrgico de metástases pulmonares em pacientes com câncer colorretal são: 1) tumor primário controlado ou passível de controle; 2) ausência de metástases em outros sítios, exceto metástases hepáticas completamente ressecadas; 3) número e localização das metástases pulmonares passíveis de ressecção completa, secundária à análise de tomografia computadorizada de tórax, e 4) função pulmonar que permita a ressecção proposta.

Algumas características são determinantes do prognóstico após a ressecção de metástases pulmonares de câncer colorretal, tais como intervalo livre de doença, número de nódulos ressecados, metástases bilaterais, comprometimento de linfonodos torácicos (mediastinais ou hilares/intrapulmonares) e a dosagem sérica do CEA. As características patológicas do câncer colorretal primário parecem não ter grande importância na determinação do prognóstico após a ressecção de metástases pulmonares (WATANABE et al. 2003).

As taxas de sobrevida após o tratamento cirúrgico de metástases pulmonares de câncer colorretal variam em diferentes estudos. A maioria deles reporta sobrevida em cinco anos em torno de 40% a 50%, entretanto

outros chegaram a observar sobrevida em cinco anos de cerca de 70%. Esta variabilidade pode ser explicada pela seleção de pacientes, pelo intervalo de tempo para inclusão de pacientes, e até mesmo pela determinação da referência a partir da qual se faz o cálculo da sobrevida (data do diagnóstico do tumor primário, data do diagnóstico das metástases pulmonares ou data da última cirurgia para ressecção das metástases pulmonares). Além disso, os avanços recentes observados no tratamento sistêmico também contribuem para o aumento das taxas de sobrevida (WATANABE et al. 2003; TAKAKURA et al. 2010).

Toda a fundamentação para o tratamento cirúrgico de metástases pulmonares é baseada em estudos retrospectivos. Ainda que se considere todas as deficiências inerentes às pesquisas, muitos autores questionam o papel da cirurgia no tratamento desse tipo de lesão. Entretanto os resultados são sólidos e apontam que para pacientes adequadamente selecionados o controle local das metástases pulmonares pode mudar o curso natural de progressão da neoplasia (PASTORINO et al. 1997).

Após a seleção adequada, os princípios básicos do tratamento cirúrgico de metástases pulmonares são:

- a) Ressecção completa de todas as lesões metastáticas pulmonares: os estudos de fatores prognósticos após metastasectomia pulmonar são unânimes em apontar a ressecção completa como principal fator determinante tanto de sobrevida livre de recorrência quanto de sobrevida global.
- b) Preservação do parênquima pulmonar: por se tratar de controle local de uma doença sistêmica, não há necessidade de margens amplas; a maioria dos autores considera como adequada uma margem de 5 mm, além disso, como um dos principais problemas ainda é a recidiva local pulmonar, a ressecção de grandes volumes de parênquima pulmonar pode comprometer a função respiratória e até mesmo impedir novas intervenções, por isso a ressecção em cunha é preferida. Segmentectomias regradas e lobectomias são utilizadas

com menor frequência, e pneumonectomia muito raramente (IBRAHIM et al. 2016).

Embora estes princípios do tratamento cirúrgico sejam bem aceitos e empregados na prática clínica, alguns pontos de controvérsia ainda permanecem. Um dos principais deles é a via de acesso, que pode ser qualquer uma das seguintes: toracotomia unilateral, toracotomia bilateral estagiada, esternotomia, cirurgia torácica vídeo-assistida (VATS) e cirurgia robótica-assistida. Recentemente a preferência é por procedimentos denominados de minimamente invasivos (VATS e Robótica), contudo, é importante que, independentemente do tipo de acesso, os princípios básicos do tratamento cirúrgico de metástases pulmonares devem ser respeitados (IBRAHIM et al. 2016).

Mais recentemente, outras modalidades de tratamento local das metástases pulmonares têm sido publicadas. Destaca-se o papel da radioterapia estereotáxica e a ablação por radiofrequência, reforçando a ideia de que o tratamento local das lesões metastáticas pode ser útil em casos selecionados (IBRAHIM et al. 2016). Embora promissora, a experiência com estas formas de tratamento não cirúrgico ainda é pequena e, por conta disso, fica reservada para pacientes com maior risco cirúrgico ou para casos em que a abordagem cirúrgica de uma implicaria em ressecção de grandes volumes pulmonares. Algumas vezes, ambos os métodos terapêuticos podem ser aplicados de maneira associada para se obter controle local de todos os focos metastáticos pulmonares.

Nos últimos anos temos observado que os resultados do tratamento de pacientes com câncer colorretal têm apresentado melhoras progressivas. Os desfechos positivos se devem a vários fatores, mas um dos mais importantes é o surgimento de novas opções de terapias sistêmicas. O uso de regimes de quimioterapia mais modernos e o desenvolvimento de agentes biológicos tem sido fundamental para esse avanço (TSUKAMOTO et al. 2014). Ademais, considerando que as metástases pulmonares ocorrem por disseminação hematogênica, o papel do tratamento sistêmico de forma isolada ou associada ao controle local das lesões é de importância ímpar.

Apesar de todos os avanços, a recorrência após metastasectomia pulmonar continua sendo um desafio. De maneira geral, seguindo os critérios mínimos para seleção de pacientes, cerca de 60% a 70% apresentarão recidiva e evolução fatal da doença depois de terem sido submetidos à cirurgia (MORI et al. 1991; PASTORINO et al 1997). A explicação para este alto índice de recidivas é a presença de focos microscópicos de metástases, não detectados através dos exames clínicos disponíveis, tanto no pulmão quanto em outros órgãos. Esta característica reforça a importância da associação do tratamento sistêmico ao controle local das metástases pulmonares.

A recidiva no pulmão após metastasectomia pulmonar em câncer colorretal é o padrão de recorrência mais frequente (INOUE et al 2004; TAKAKURA et al. 2010). O tratamento das recorrências pulmonares ainda pode ser focado no controle local da doença metastática, a depender dos fatores prognósticos associados ao padrão de recidiva. O intervalo de tempo para a detecção da recidiva, o número de metástases, a localização anatômica e a presença de metástases em outros órgãos devem ser considerados na escolha da melhor estratégia terapêutica. Uma pequena proporção de pacientes com recidiva pulmonar de metástases pulmonares podem se beneficiar de repetidas ressecções cirúrgicas da doença metastática para o pulmão. Como o intervalo livre de doença é apontado como um importante marcador do prognóstico, o tempo para a detecção da recidiva aparece como uma das características mais importantes para se definir o tratamento destes pacientes. Um longo intervalo de tempo para a recidiva pulmonar pode traduzir uma menor probabilidade de outros focos de micrometástases, favorecendo novos procedimentos locais para o controle da doença metastática pulmonar.

Por outro lado, o oposto também é válido, pois um intervalo livre de recidiva pulmonar muito curto pode se traduzir em um grande volume de doença micrometastática, tornando o tratamento sistêmico mais eficiente do que o tratamento local. A recidiva muito precoce da doença metastática faz

que se questione até mesmo a indicação inicial da metastasectomia pulmonar.

Neste sentido, identificar os pacientes com maior risco de recidiva precoce pode ser útil tanto para a seleção inicial de candidatos à metastasectomia pulmonar, quanto para a seleção de pacientes que devem receber tratamento sistêmico associado à ressecção cirúrgica. HWANG et al. (2010) publicaram um estudo onde avaliaram 125 pacientes submetidos à metastasectomia pulmonar de câncer colorretal, cujo objetivo principal era identificar fatores preditores de recidiva intrapulmonar precoce (menos de 6 meses após a primeira metastasectomia). Nessa casuística, 10,4% dos pacientes apresentaram recidiva intrapulmonar precoce.

O diagnóstico de metástases pulmonares bilaterais e a realização de metastasectomia extrapulmonar foram fatores independentes e determinantes de maior risco de recidiva precoce. Além disso, a recorrência precoce intrapulmonar foi um dos fatores isoladamente associados a menor sobrevida global. Com estes resultados os autores concluem que pacientes com metastasectomia extrapulmonar e com metástases pulmonares bilaterais de câncer colorretal devem ser avaliados com muita cautela para serem submetidos ao tratamento cirúrgico de lesões metastáticas pulmonares. Entretanto o tema é polêmico e ainda não existe consenso quanto a não se indicar metastasectomia pulmonar inicial nestes pacientes.

Em relação ao tratamento da recidiva no pulmão após metastasectomia pulmonar, a determinação dos fatores de risco para recidiva precoce pode ser útil. Alguns estudos mostram bons resultados com a ressecção pulmonar repetida para recorrência das metástases isoladas no pulmão, semelhantes ao observado nos pacientes que não apresentaram recidiva das metástases pulmonares (TAKAKURA et al. 2010). Eles sugerem que a seleção criteriosa baseada no conhecimento dos fatores determinantes do prognóstico é de fundamental importância na definição da estratégia terapêutica. Além dos fatores relacionados à recidiva precoce, outros fatores prognósticos devem ser levados em consideração, tais como nível sérico de CEA, número de metástase pulmonares e o

comprometimento de linfonodos intratorácicos (BLACKMON et al. 2012; KRÜGER et al. 2014).

Devido à escassez de dados na literatura e a relevância clínica da informação, decidimos conduzir este estudo para avaliar os fatores preditores de recidiva precoce em pacientes submetidos à ressecção de metástases pulmonares de câncer colorretal.

2 OBJETIVOS

Os objetivos do presente estudo foram os seguintes:

- 1 Analisar a sobrevida livre de doença e os fatores determinantes do seu prognóstico em pacientes submetidos à metastasectomia pulmonar secundária a câncer colorretal.
- 2 Identificar fatores preditores de recidiva precoce após a ressecção cirúrgica de metástases pulmonares de câncer colorretal.

3 MATERIAL E MÉTODOS

Estudo observacional, longitudinal e retrospectivo utilizando pacientes tratados e acompanhados no A.C.Camargo Câncer Center com diagnóstico de câncer colorretal que realizaram ressecção de metástases pulmonares no período entre 2002 e 2014.

3.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- ✓ Diagnóstico histológico confirmado de carcinoma colorretal;
- ✓ Ressecção cirúrgica de metástases pulmonares com intenção curativa.

3.2 METODOLOGIA

Conforme rotina de procedimentos estabelecida em nosso serviço, os critérios para se considerar a indicação da ressecção cirúrgica de metástases pulmonares são os seguintes:

- 1 Tumor primário controlado ou passível de controle;
- 2 Ausência de metástases em outros órgãos, com exceção de metástases hepáticas completamente ressecadas;
- 3 Metástases pulmonares consideradas como passíveis de ressecção cirúrgica completa;
- 4 Condições clínicas e reserva pulmonar funcional que permitam a ressecção proposta.

Todos os pacientes candidatos à ressecção cirúrgica de metástases pulmonares realizam tomografia computadorizada do tórax ou, preferencialmente, PET-CT.

A ressecção cirúrgica realizada em geral foi feita por via toracotomia clássica ou vídeo-assistida, conforme a decisão e escolha do cirurgião. O objetivo da cirurgia foi remover todos os nódulos pulmonares com margem mínima de 1cm, preservando o máximo possível de parênquima pulmonar. As estratégias mais frequentemente empregadas foram a ressecção pulmonar em cunha e segmentectomia. A linfadenectomia mediastinal não é feita de rotina em todos os casos, apenas quando o cirurgião julgar necessário. Antes e após a ressecção cirúrgica, todos os pacientes foram avaliados na Oncologia Clínica para indicação de tratamento sistêmico.

Depois do término do tratamento da doença metastática pulmonar, todos os pacientes foram seguidos no ambulatório, com anamnese, exame físico, tomografia computadorizada de tórax e dosagem sérica do CEA, além de outros exames orientados pela avaliação clínica. Conforme rotina da instituição, o intervalo entre as avaliações é de 3 meses nos primeiros dois anos, semestral do terceiro ao quinto ano, e posteriormente anual.

Foi considerado recidiva precoce o aparecimento de metástases pulmonares ou extrapulmonares nos primeiros doze meses depois da metastasectomia pulmonar. Foram considerados como metástases as lesões que apresentarem exames de imagem (TC/RNM/PET-CT) características de metástases, ou de preferência confirmado por biópsia e exame anatomopatológico.

3.3 DADOS CLÍNICOS COLETADOS DOS PRONTUÁRIOS

Nome, RGH, idade, gênero, tabagismo, data do diagnóstico do tumor primário, localização do tumor primário, estadiamento do tumor primário, data da cirurgia do tumor primário, estado da mutação do K-RAS, tratamento neoadjuvante ou adjuvante, data da primeira recidiva, localização da primeira recidiva, realização de metastasectomia extrapulmonar, data do diagnóstico das metástases pulmonares, intervalo de tempo entre o tratamento da neoplasia primária e o diagnóstico de metástases pulmonares,

CEA sérico pré-toracotomia, comorbidades, classificação do risco cirúrgico conforme a American Association of Anesthesiology (ASA), data da cirurgia para ressecção das metástases pulmonares, número de metástases pulmonares ressecadas, diâmetro máximo das metástases pulmonares, via de acesso (toracotomia / vídeo-assistida), lateralidade, ressecção anatômica (segmentectomia/lobectomia) ou não anatômica (cunha), comprometimento de linfonodos mediastinais, comprometimento de linfonodos hilares ou intrapulmonares, quimioterapia após ressecção de metástases pulmonares, recidiva após a ressecção das metástases pulmonares, local da recidiva, tratamento da recidiva, data da última avaliação médica, estado na última avaliação.

Com estes dados foi confeccionado um banco de dados em planilha do programa Microsoft Excel.

3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para análise dos dados foi utilizado o software *Statistical Package for Social Science for Windows* (SPSS) versão 20.0.

Os resultados descritivos foram obtidos utilizando frequências e porcentagens para as características das diversas variáveis categóricas e da obtenção de medidas de tendência central (média e mediana) e medidas de dispersão (desvio-padrão e variação mínimo-máximo) para as variáveis quantitativas.

Foi utilizado o método de Kaplan-Meier para o cálculo de sobrevida livre de doença estimada a partir da data da cirurgia de ressecção das metástases pulmonares, até a data da última consulta ou até a data do óbito. A análise de fatores prognósticos associados à sobrevida livre de doença foi realizada, e a comparação entre as curvas de sobrevida foi feita pelo teste de log-rank.

Foi descrita a frequência de recidiva precoce (até doze meses) após ressecção de metástases pulmonares. Foram comparados dois grupos, um

que apresentou recidiva precoce e outro no qual não ocorreu a recidiva precoce. As variáveis categóricas foram comparadas através do teste Chi quadrado (χ^2) ou pelo teste exato de Fischer. As variáveis contínuas com distribuição paramétricas foram comparadas através do teste t de *Student*. Quando a distribuição for não paramétrica, foi utilizado o teste de *Mann-Whitney*. Foram identificadas as características associadas com recidiva precoce após metastasectomia pulmonar.

Foi realizada análise multivariada através do modelo de regressão de Cox, com a inclusão das variáveis que tiveram $p < 0,1$ na análise univariada.

As diferenças foram consideradas significativas quando $p \leq 0,05$.

4 RESULTADOS

Foram incluídos 81 pacientes no período entre os anos de 2002 e 2014. Nas tabelas dos resultados apresentadas, os cálculos das porcentagens só levaram em consideração aos dados válidos. Como será descrito, para algumas variáveis não foi possível totalizar os 81 casos.

4.1 DADOS DESCRITIVOS DA POPULAÇÃO ESTUDADA

Na Tabela 1 observa-se a distribuição dos pacientes quanto às variáveis demográficas. Na distribuição conforme o gênero, 47 (58,02%) são homens e 34 (41,98%) pertencem ao gênero feminino. A idade mediana foi de 60,05 anos, variando de 30,71 a 84,55 anos. Classificamos a idade como variável categórica em dois grupos (até 60 anos e acima de 60 anos), sendo que 38 (46,91%) pacientes tinham até 60 anos e 43 (53,09%) acima de 60 anos.

Tabela 1 - Distribuição das variáveis demográficas.

<i>Variável</i>	<i>N</i>	<i>(%)</i>
Gênero		
Masculino	47	58,02
Feminino	34	41,98
Idade		
≤ 60 anos	38	46,91
> 60 anos	43	53,09

Na Tabela 2 temos as variáveis relacionadas à doença primária no momento do diagnóstico. Desse grupo 36 (44,44%) dos pacientes possuíam a lesão primária localizada no cólon e 45 (55,56%) no reto. Em relação a mutação RAS, conseguimos resgatar a informação em apenas 47 pacientes do total de 81 incluídos, sendo que 31 (65,96%) possuíam gene selvagem e 16 (34,04%) tinham o gene mutado. Na classificação conforme o estágio, agrupamos os estádios I, II e III em uma categoria, com 48 (66,67%) dos pacientes e em uma segunda categoria, o estágio IV com 24 (33,33%) pacientes. Na classificação quanto ao Estadio, nove pacientes não possuíam as informações necessárias para serem classificados.

Tabela 2 - Distribuição das variáveis relacionadas à lesão primária

<i>Variável</i>	<i>n</i>	<i>(%)</i>
Localização Tu primário		
Cólon	36	44,44
Reto	45	55,56
Mutação RAS		
Selvagem	31	65,96
Mutado	16	34,04
Estadio do Primário		
I a III	48	66,67
IV	24	33,33

Na Tabela 3 apresentamos as variáveis relacionadas ao tratamento da doença incluindo o tratamento das metástases pulmonares. Nesta tabela colocamos o total de paciente distribuídos nas seguintes variáveis: uso de quimioterapia adjuvante, intervalo livre de doença, metastasectomia extrapulmonar prévia, o CEA pré-toracotomia, o tipo de metastasectomia, via de acesso, se foi uni ou bilateral, o número de metástase ressecadas, comprometimento linfonodal no mediastino e o tempo de recidiva após metastasectomia. O intervalo livre de doença mediano foi de 21,07 meses, variando de zero a 111,83 meses. O número mediano de metástases pulmonares ressecadas foi de um, variando de 1 até 5 metástases.

Quarenta pacientes (49,38%) fizeram quimioterapia adjuvante ao tratamento da lesão primária, com 16 casos sem a quimioterapia adjuvante e em 25 casos não foi possível resgatar essa informação.

Trinta pacientes (37,04%) tiveram ressecção de metástases hepáticas antes da metastasectomia pulmonar, e a grande maioria realizou quimioterapia após a metastasectomia pulmonar (50 casos – 61,73%).

O CEA é um importante marcador tumoral, porém encontramos o valor do CEA pré-metastasectomia pulmonar em apenas 64 dos 81 pacientes estudados. Desses 64 pacientes, apenas 20 possuíam CEA maior que 5 ng/ml, no momento da ressecção pulmonar.

Entre todos os pacientes que foram submetidos à metastasectomia, 29 casos não apresentaram recidiva (35,81%), 52 pacientes apresentaram recidiva da doença (64,19%). Em relação as recidivas apresentadas, 26 casos (50%) apresentaram recidiva pulmonar isolada, 20 casos (38,46%) com recidiva extrapulmonar e seis casos (11,54%) com recidiva pulmonar e extrapulmonar. O tempo mediano para recidiva após metastasectomia foi de 11,12 meses, variando de 0,77 meses até 65,13 meses.

Considerando os 52 casos que recidivaram, observamos que 28 pacientes (53,84%) apresentaram recidiva em menos de um doze meses e 24 pacientes (46,15%) recidivaram depois de doze meses da metastasectomia pulmonar.

Dos 81 casos, 10 tiveram metastasectomia considerada incompleta (12,35%). Os motivos da ressecção ter sido considerada incompleta foram os seguintes: margens microscópicas positivas (05 casos); linfonodos comprometidos com extravazamento capsular (03 casos); e implantes pleurais (02 casos). A principal via de acesso empregada para a ressecção foi a toracotomia em 62 casos (76,54%), e realizada de forma unilateral na maioria dos casos (81,48%).

Em relação ao número de metástases ressecadas, observamos que em 44 casos foi removido apenas nódulo metastático (54,32%) e em 37 casos foram ressecadas mais de uma lesão (45,67%). O número mediano de nódulos metastáticos removidos foi de um, com variação de 1 a 5.

Uma vez que a linfadenectomia mediastinal não é realizada de rotina em todos os casos submetidos à metastasectomia pulmonar. Tivemos apenas 24 casos (29,63%) em que a linfadenectomia mediastinal foi realizada. O número mediano de linfonodos mediastinais removidos foi 4, variando de 1 a 18 linfonodos. Dos 24 casos submetido à linfadenectomia mediastinal, observamos comprometimento metastático de linfonodo mediastinal em apenas seis casos (25%).

Tabela 3 - Distribuição das variáveis relacionadas ao tratamento

<i>Variável</i>	<i>n</i>	<i>(%)</i>
QT adjuvante tu primário		
Sim	40	49,38
Não	16	19,75
Sem informação	25	30,86
Intervalo livre de doença		
≤ 1 ano	31	38,27
> 1 ano	50	61,73
Metastasectomia extrapulmonar prévia		
Sim	30	37,04
Não	51	62,96
QT associado à metastasectomia		
Sim	50	61,73
Não	31	38,27
CEA pré toracotomia		
≤ 5,0	44	54,32
> 5,0	20	24,69
Sem informação	17	20,98
Recidiva após metastasectomia (52 casos)		
≤12meses	28	53,84
>12 meses	24	46,15
Tipo metastasectomia pulmonar		
Completa	71	87,65
Incompleta	10	12,35
Via de acesso		

Toracotomia	62	76,54
VATS	19	23,45
Metastasectomia uni ou bilateral		
Unilateral	66	81,48
Bilateral	15	19,23
Número de metástases ressecadas		
Uma	44	54,32
Duas ou mais	37	45,67

4.2 SOBREVIDA LIVRE DE DOENÇA E FATORES DETERMINANTES DO PROGNÓSTICO

A sobrevida livre de doença observada em 5 anos foi de 42,3%, conforme demonstrado na **Figura 1**. A sobrevida global estimada em 5 anos foi de 75,9%.

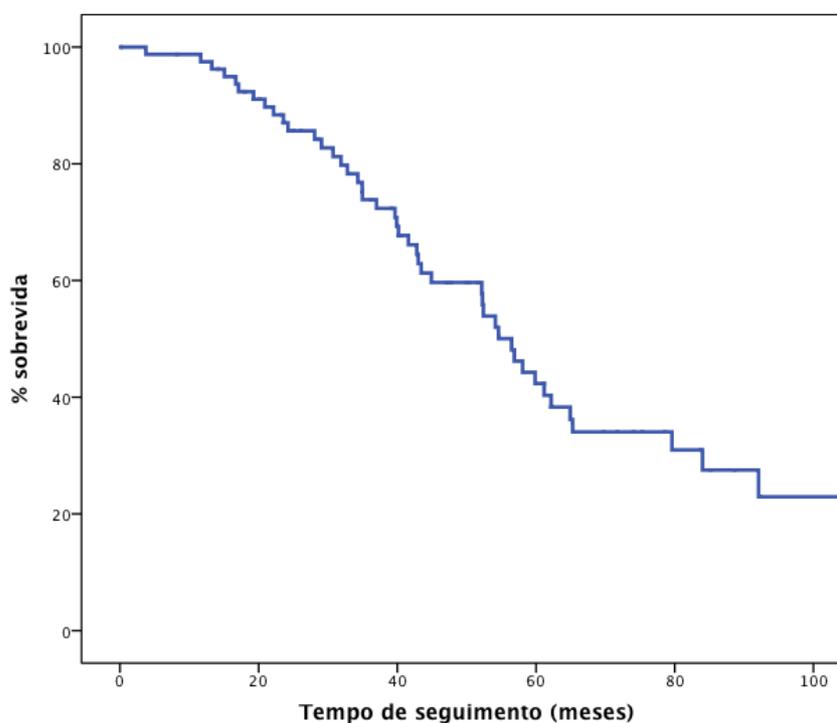


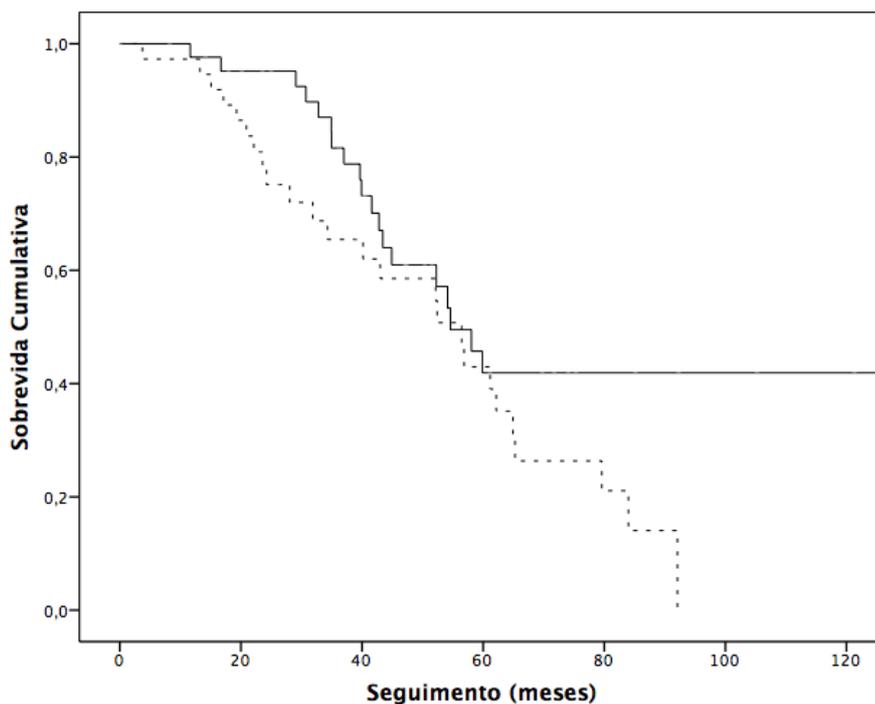
Figura 1 - Sobrevida livre de doença dos 81 pacientes incluídos no estudo.

Em relação à pesquisa de fatores prognósticos determinantes da sobrevida livre de doença, observamos que a mesma não foi influenciada significativamente pelo gênero. A sobrevida livre de doença em 5 anos foi de 42,4% para ambos os sexos ($p = 0,83$), de acordo com a Tabela 4.

Considerando a idade, observamos que a sobrevida em 5 anos para pacientes até 60 anos completos foi de 42,9% e para pacientes acima de 60 anos, 41,9%, com $p = 0,07$, conforme demonstrado na Tabela 4. Esses dados também podem ser observados na Figura 2.

Tabela 4 - Análise univariada das características demográficas relacionadas à sobrevida livre de doença.

5	Sobrevida Livre de Doença 5 anos (%)	p
Gênero		
Masculino	42,4	0,83
Feminino	42,4	
Idade		
≤ 60 anos	42,9	0,07
> 60 anos	41,9	



Legenda: Linha contínua: ≤ 60 anos. Linha pontilhada: A localização do tumor primário influenciou significativamente a sobrevida livre de doença. Pacientes com tumor primário localizado no reto tiveram sobrevida em 5 anos significativamente menor que a observada nos pacientes com tumor no cólon (27,3% versus 61,3%, com $p = 0,01$). Este resultado está demonstrado na Tabela 5 e na Figura 3.

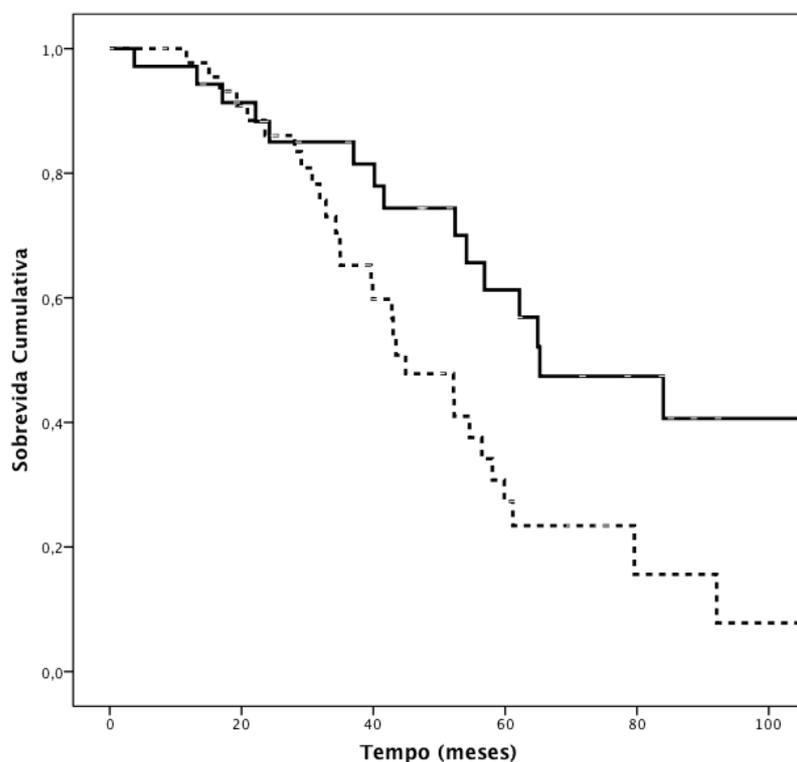
O estado da mutação no gene RAS foi identificada em 47 dos casos. Observamos que os pacientes com RAS selvagem apresentaram sobrevida livre de doença em 5 anos de 51,5% e aqueles com RAS mutado, a sobrevida foi de 21,9%, porém com $p = 0,09$ (Tabela 5).

O Estadio do tumor primário não foi determinante de sobrevida na análise univariada. Verificamos sobrevida livre de doença em 5 anos de 27,1% para os estádios localizados, e sobrevida global de 25% para o Estadio IV ($p = 0,94$).

Tabela 5 - Análise univariada das características da neoplasia primária em relação à sobrevida livre de doença

<i>Variável</i>	<i>Sobrevida Livre de Doença em</i>	<i>p</i>
-----------------	-------------------------------------	----------

	5 anos (%)	
Localização Tu primário		
Cólon	61,3	0,01
Reto	27,3	
Mutação RAS		
Selvagem	51,5	0,09
Mutado	21,9	
Estadio do Primário		
I a III	27,1	0,94
IV	25	



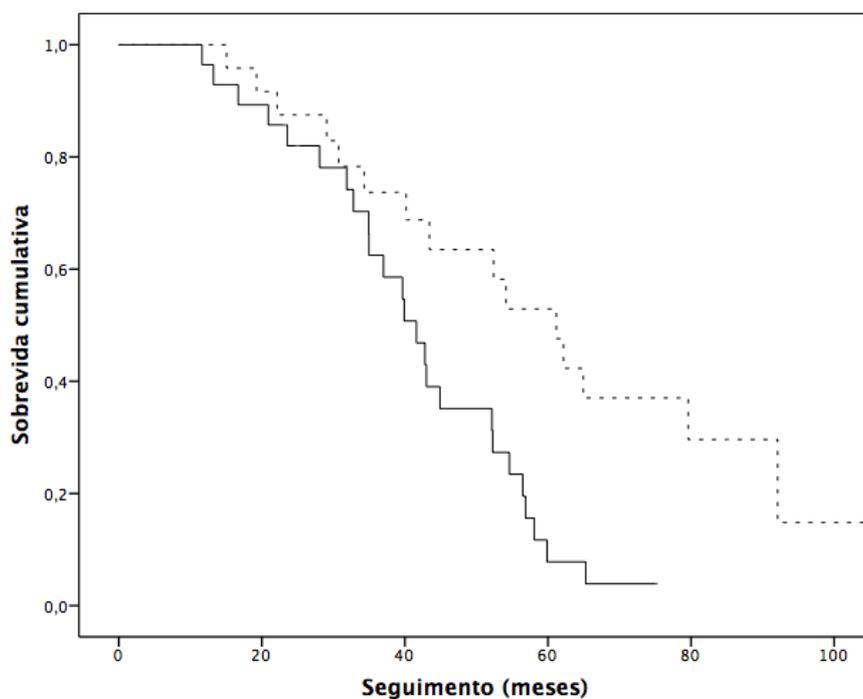
Legenda: Linha contínua – tumor primário do cólon. Linha tracejada – tumor primário do reto ($p = 0,01$).

Figura 3 - Sobrevida livre de doença de acordo com a localização do tumor primário

Na Tabela 6 apresentamos os resultados da análise univariada das características relacionadas ao tratamento oncológico em relação à sobrevida livre de doença. Observamos que o tempo para a recidiva após a

metastasectomia pulmonar determinou a sobrevida livre de doença de maneira significativa. Os pacientes que tiveram recidiva dentro dos primeiros 12 meses tiveram sobrevida livre de doença em 5 anos de 7,8%. Por outro lado, aqueles que recidivaram depois de 12 meses, tiveram sobrevida livre de doença em 5 anos significativamente melhor (52,9%), com $p < 0,01$ (Figura 4).

Junto a esse fato a Tabela 6 mostra que a sobrevida em 5 anos para os pacientes que tiveram ressecção pulmonar incompleta foi zero, já aos pacientes que tiveram ressecção completa a sobrevida em 5 anos foi de 50,4%, com $p < 0,01$ (Figura 5).



Legenda: Linha contínua – recidiva em menos de doze meses. Linha tracejada – recidiva em mais de doze meses depois da metastasectomia pulmonar ($p < 0,01$).

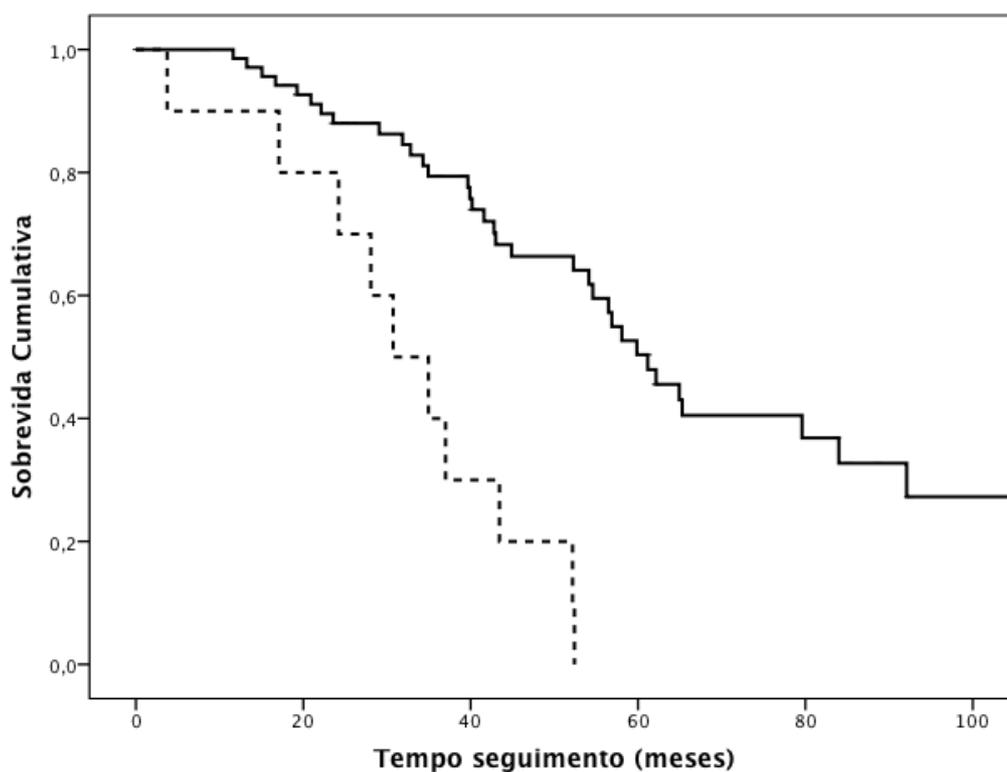
Figura 4 - Sobrevida livre de doença de acordo com o tempo de recidiva após metastasectomia pulmonar.

Tabela 6 - Análise univariada das características do tratamento oncológico em relação à sobrevida livre de doença.

<i>Variável</i>	<i>Sobrevida Livre de Doença em 5 anos (%)</i>	<i>p</i>
QT adjuvante tu primário		
Sim	54	0,41
Não	42,1	
Intervalo livre de doença		
≤ 1 ano	36	0,85
> 1 ano	48,9	
Metastasectomia extrapulmonar prévia		
Sim	34,2	0,28
Não	50,5	
QT associado à metastasectomia		
Sim	34,8	0,31
Não	54,6	
CEA pré toracotomia		
≤ 5,0	41,7	0,47
> 5,0	38,8	
Recidiva após metastasectomia		
≤12 meses	7,8	< 0,01
> 12 meses	52,9	
Tipo metastasectomia pulmonar		
Completa	50,4	< 0,01
Incompleta	0	
Via de acesso		
Toracotomia	46,1	0,23
VATS	30,1	
Metastasectomia uni ou bilateral		
Unilateral	38,3	0,52
Bilateral	61,2	
Número de metástases ressecadas		
Uma	44	0,28
Duas ou mais	38,8	
Linfonodos mediastinais		
Negativos	46,5	0,04
Positivos	16,7	

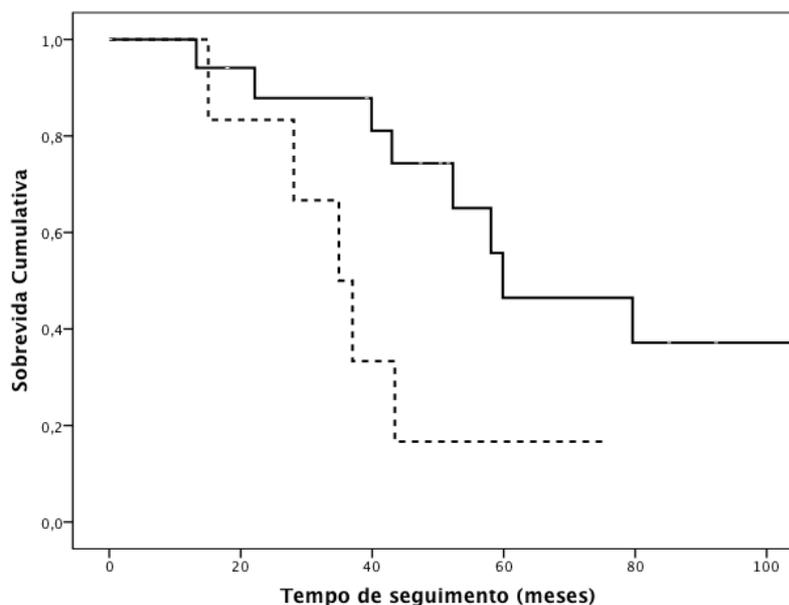
Na Tabela 6 demonstramos outra característica terapêutica que influenciou a sobrevida livre de doença de maneira significativa. Embora a linfadenectomia mediastinal tenha sido realizada em apenas 24 casos,

analisamos duas situações. Primeiro, o fato de realizar ou não linfadenectomia mediastinal, não foi um fator determinante da sobrevida livre de doença. Segundo, considerando o estado dos linfonodos mediastinais removidos na cirurgia, observamos que a sobrevida livre de doença em 5 anos foi significativamente pior para os pacientes que tiveram comprometimento metastático destes linfonodos (46,5% versus 16,7%, com $p = 0,04$) (Figura 6). As demais características relacionadas ao tratamento oncológico não influenciaram de maneira significativa a sobrevida livre de doença, conforme demonstrado na Tabela 6.



Legenda: Linha contínua – Ressecção completa das metástases pulmonares. Linha tracejada – ressecção pulmonar incompleta ($p < 0,01$).

Figura 5 - Sobrevida livre de doença de acordo com o tipo de metastasectomia pulmonar.



Legenda: Linha contínua – linfonodos mediastinais sem comprometimento metastático. Linha tracejada – metástases em linfonodos mediastinais ($p = 0,04$).

Figura 6 - Sobrevida livre de doença de acordo com o comprometimento dos linfonodos mediastinais.

Para a pesquisa de fatores independentes determinantes da sobrevida livre de doença, realizamos análise multivariada incluindo as seguintes características: idade, local do tumor primário, estado da mutação do gene RAS, tempo de recidiva após metastasectomia e tipo da ressecção cirúrgica. Essa análise não inclui o estado dos linfonodos mediastinais, devido ao número pequeno de casos (24) com esta característica.

Os resultados da análise multivariada estão demonstrados na Tabela 7, onde observamos que a recidiva precoce (menos de 12 meses) após metastasectomia pulmonar e a ressecção cirúrgica incompleta das metástases pulmonares foram fatores independentes preditores de pior sobrevida livre de doença.

Tabela 7 - Análise Multivariada das características determinantes da sobrevida livre de doença.

<i>Variável</i>	<i>Estratificação</i>	<i>RR</i>	<i>IC 95%</i>	<i>p</i>
Idade	≤ 60 anos	Ref		
	> 60 anos	2,33	0,9 – 5,5	0,06
Local tu primário	Cólon	Ref		
	Reto	1,8	0,8 – 4,2	0,18
Estado RAS	Selvagem	Ref		
	Mutado	1,6	0,6 – 3,9	0,32
Recidiva após metastasectomia	> 12 meses	Ref		
	≤ 12 meses	4,1	1,7 – 9,6	< 0,01
Ressecção cirúrgica	Completa	Ref		
	Incompleta	4,6	1,6 – 13,6	< 0,01

4.3 CARACTERÍSTICAS ASSOCIADAS À RECIDIVA PRECOCE APÓS METASTASECTOMIA PULMONAR

Considerando os 52 casos que recidivaram, analisamos a correlação de diversas características com a recidiva precoce, em até doze meses, após a realização da metastasectomia pulmonar.

Na Tabela 8 demonstramos que não houve correlação significativa entre gênero e idade com a recidiva precoce após a ressecção das metástases pulmonares.

Tabela 8 - Correlação entre as variáveis demográficas e a recidiva precoce após metastasectomia pulmonar.

<i>VARIÁVEL</i>	<i>Recidiva em até 12 meses n(%)</i>	<i>Recidiva após 12 meses n(%)</i>	<i>p</i>
Gênero			
Masculino	18(62,1%)	11(37,9%)	0,18
Feminino	10(43,5%)	13(56,5%)	
Idade			
≤ 60 anos	12(44,4%)	15(55,6%)	0,16
> 60 anos	16(64%)	9 (36%)	

Na Tabela 9 estão demonstrados os resultados da correlação entre variáveis relativas à neoplasia primária e a recidiva em menos de um ano após a ressecção das metástases pulmonares. Observamos que os pacientes com tumor primário no reto tiveram frequência de recidiva precoce (61,1%) significativamente maior do que os que apresentavam tumor primário no cólon (37,5%), embora esta diferença não tenha atingido significância estatística ($p = 0,11$). Embora a frequência de recidiva precoce tenha sido pouco maior nos pacientes com mutação do gene RAS, esta diferença não foi significativa. Os pacientes que foram submetidos à metastasectomia extrapulmonar prévia apresentaram maior frequência de recidiva precoce (61,5%) do que os pacientes que não tiveram ressecção de metástases antes da metastasectomia pulmonar (46,2%), com o valor de “p” não atingindo a significância estatística.

Tabela 9 - Correlação entre variáveis relacionadas à neoplasia primária e a recidiva precoce após metastasectomia pulmonar.

<i>VARIÁVEL</i>	<i>Recidiva em até 12 meses n(%)</i>	<i>Recidiva após 12 meses n(%)</i>	<i>p</i>
Localização Tu primário			
Cólon	06(37,5%)	10(62,5%)	0,11
Reto	22(61,1%)	14(38,9%)	
Mutação RAS			
Selvagem	04(36,4%)	07(63,6%)	0,26
Mutado	12(57,1%)	09(42,9%)	
Estadio do Primário			
I a III	16(53,5%)	14(46,7%)	0,97
IV	09(52,9%)	08(47,1%)	
Metastasectomia extrapulmonar prévia			
Não	12(46,2%)	14(53,8%)	0,26
Sim	16(61,5%)	10(38,5%)	

Na Tabela 10 demonstramos que as variáveis relacionadas ao tratamento se distribuíram de maneira equilibrada entre os dois grupos referentes ao tempo de recidiva, sem diferença estatisticamente significativa.

Tabela 10- Correlação entre variáveis relacionadas ao tratamento oncológico e a recidiva precoce após metastasectomia pulmonar.

<i>VARIÁVEL</i>	<i>Recidiva em até 12 meses n(%)</i>	<i>Recidiva após 12 meses n(%)</i>	<i>p</i>
Intervalo livre de doença			
≤ 1 ano	12(54,5%)	10(45,5%)	0,93
> 1 ano	16(53,3%)	14 (46,7%)	
QT associado à metastasectomia			
Sim	20(58,8%)	14(41,2%)	0,32
Não	08(44,4%)	10(55,6%)	
CEA pré toracotomia			
≤ 5,0	14(56%)	11(44%)	0.68
> 5,0	11(62,5%)	06(37,5%)	
Tipo metastasectomia pulmonar			
Completa	24(53,3%)	21(46,7%)	0.85
Incompleta	04(57,1%)	03(42,9%)	
Via de acesso			
Toracotomia	22(55%)	18(45%)	0.98
VATS	06(54,5%)	05(45,5%)	
Metastasectomia uni ou bilateral			
Unilateral	25(61%)	16(39%)	0,08
Bilateral	03(27,3%)	08(72,7%)	
Número de metástases ressecadas			
Uma	13(52%)	12(48%)	0,89
Duas ou mais	14(53,8%)	12(46,2%)	
Linfonodos mediastinais			
Negativos	06(60%)	04(40%)	0,79
Positivos	04(66.7%)	02(33.3%)	

5 DISCUSSÃO

O câncer colorretal figura como a terceira neoplasia maligna de maior frequência e a segunda maior causa de morte por câncer nos Estados Unidos, tanto entre os homens quanto entre as mulheres. Cerca de 15% dos casos são diagnosticados em estágio IV, além disso muitos pacientes evoluem com recidiva sistêmica após o tratamento da doença localizada. Os principais sítios de metástases são fígado (35%) e pulmão (15%) (SADASHIRO et al. 2003; FERLAY et al. 2010; AL-AMERI et al. 2018; SIEGEL et al. 2018).

Como todas as neoplasias, o tratamento e o prognóstico do câncer colorretal são definidos pelo estadiamento da lesão primária, contudo, possui características próprias em relação ao tratamento das metástases (FEARON 2011). A ressecção cirúrgica das lesões metastáticas, quando possível, é preconizado e amplamente aceito na literatura, pois há ganho de sobrevida dos pacientes, principalmente em relação às metástases hepáticas e pulmonares (SUZUKI et al. 2015).

De maneira geral, os pacientes selecionados para serem submetidos à metastasectomia pulmonar apresentam ganham de sobrevida (YAMATO et al. 2011). Os critérios de seleção para metastasectomia pulmonar se aplicam à minoria dos casos de metástases pulmonares de câncer colorretal, e apesar da seleção rigorosa muitos pacientes ainda recidivam. A falha do tratamento cirúrgico das metástases pulmonares se deve à presença de doença micrometastática, não passível de identificação nos exames de estadiamento pré cirúrgico. Mesmo após a recidiva, poucos casos ainda são selecionados para novas ressecções de metástases pulmonares, ainda com intenção curativa. Entretanto a recidiva precoce, logo depois da metastasectomia pulmonar, confere pior prognóstico e frustra a expectativa do potencial curativo do tratamento local das metástases pulmonares. Na presente pesquisa nos propusemos a estudar uma série de pacientes submetidos à metastasectomia pulmonar de câncer colorretal,

com a finalidade de avaliarmos a sobrevida livre de recidiva e principalmente procuramos identificar fatores preditores de recidiva precoce após metastasectomia pulmonar. A possibilidade de identificar estes fatores preditores de recidiva precoce permitiria melhorar a seleção de casos para tratamento cirúrgico das metástases pulmonares.

Na revisão da literatura encontramos poucos estudos endereçando esta questão, além disso, as conclusões propostas não são definitivas ou são controversas.

A taxa de sobrevida em 5 anos dos pacientes submetidos à metastasectomia pulmonares do câncer colorretal varia de 25% a 80%(PARK et al. 2010; YAMATO et al. 2011; ZELLWEGGER et al. 2018). A sobrevida global em nosso estudo foi de 75,9%, e a sobrevida livre de doença foi de 42,3%. Os estudos de metastasectomia pulmonar são baseados em dados retrospectivos, com período de inclusão de pacientes muito amplos e com todos os fatores de interferência e não controlados.

Estes são alguns dos motivos que justificam a ampla variabilidade de resultados em termos de sobrevida global. Embora a maioria dos estudos forneça resultados de sobrevida global, optamos por analisar os dados de sobrevida livre de doença porque o foco do presente estudo foi estudar fatores preditores de recidiva precoce. Além do fato de que o desfeço na Sobrevida global é o óbito, o que demanda maior tempo de seguimento.

Considerar que a sobrevida livre de doença pode indicar uma estimativa do tempo livre de tratamento sistêmico, que pode interferir diretamente na qualidade de vida dos pacientes..

As variáveis demográficas analisadas (gênero e idade) não representaram relevância como prognóstico nem como fator preditivo para recidiva precoce. Entre os grupos não houve diferença na sobrevida livre de doença entre homens e mulheres. Na estratificação por idade (menor ou igual a 60 anos e maior de 60 anos) observamos que os pacientes com idade até 60 anos tiveram sobrevida livre de doença melhor que os pacientes mais idosos, embora este resultado tenha ficado apenas próximo

da significância estatística ($p=0,07$). Explicações para esta leve tendência de melhor sobrevida nos pacientes mais jovens não são muito claras. Talvez a melhor *performance status*, que em geral caracteriza os mais jovens, faça com que estes casos sejam mais aptos para receberem todas as modalidades de tratamento disponíveis (diversas linhas de tratamento sistêmico, repetidas ressecções cirúrgicas de metástases, entre outras). Como o presente estudo foi retrospectivo, não analisamos a influência da *performance status* porque informações desta variável não estavam disponíveis na maior parte dos casos da nossa série. Embora pouquíssimos estudos apontem a idade ou o gênero como fatores determinantes do prognóstico, estas variáveis não devem ser usadas isoladamente como critério para a seleção de pacientes candidatos ao tratamento cirúrgico das metástases pulmonares (BLACKMON et al. 2012; CHO et al. 2015). Da mesma forma que o observado para a sobrevida livre de doença, não verificamos associação significativa entre faixa etária e gênero com a recidiva precoce após metastasectomia pulmonar.

Analisamos as seguintes características do tumor primário e sua influência na sobrevida global e na recidiva precoce: localização do tumor primário, estado da mutação do gene RAS e o estágio do tumor primário. Pacientes com tumores cujo sítio primário foi o cólon tiveram melhor sobrevida quando comparados àqueles com sítio primário localizado no reto, 61,3% e 27,3%, respectivamente ($p=0,01$). Semelhante ao nosso estudo, SUZUKI et al. (2015), demonstraram que o câncer de reto representava fator prognóstico significativo de pior sobrevida em 5 anos quando comparado com o câncer de cólon, 33,8% versus 62,4% ($p=0,03$). Estudando o padrão de recidiva conforme o sítio primário, observamos que apenas 16 pacientes com tumor de cólon apresentaram recidiva, enquanto tivemos 36 recidivas entre os pacientes com tumor localizado no reto. A recidiva em até doze meses depois da metastasectomia foi proporcionalmente maior nos tumores localizados no reto (61,1%) do que aqueles com tumores no cólon (37,5%), mas esta diferença não foi estatisticamente significativa ($p = 0,11$). Possivelmente, o número pequeno de casos recidivados (52) contribuiu para

a interpretação das diferenças estatísticas entre estes dois grupos de pacientes.

Dos 81 pacientes estudados, encontramos o registro da pesquisa da mutação do gene KRAS em apenas 47 casos. Nesta amostra, observamos que a mutação do gene KRAS foi encontrada em 34,04%, frequência pouco menor do que a descrita no estudo de RENAULD et al. 2014, onde 51% dos pacientes submetidos a metastasectomia pulmonar de câncer colorretal apresentavam KRAS mutado. Estes mesmos pesquisadores reportaram que a mutação do gene KRAS conferiu sobrevida global significativamente pior do que o grupo de pacientes com KRAS selvagem. Desta maneira podemos sugerir que o estado mutacional do gene KRAS pode se traduzir em diferentes formas de comportamento clínico e eventualmente auxiliar na seleção de pacientes candidatos a metastasectomia pulmonar. Nesta mesma linha de raciocínio, no presente estudo verificamos que os pacientes com mutação do gene KRAS tiveram pior sobrevida livre de doença (21,9%) do que aqueles pacientes com KRAS selvagem (51,5%). Embora esta diferença tenha sido grande, o valor de “p” ficou apenas próximo da significância estatística ($p=0,09$). Acreditamos que o fato de não ter havido significância estatística nessa variável pode ter sido devido ao pequeno número de casos. Da mesma forma, não encontramos diferença significativa na associação entre estado do gene KRAS e recidiva precoce, embora a proporção de recidiva precoce em pacientes com KRAS mutado (57,1%) tenha sido maior que a observada nos casos de KAS selvagem (36,4%). A pesquisa do estado mutacional do gene KRAS está entre os biomarcadores mais estudados em câncer colorretal. Os estudos avaliando o papel destes marcadores na seleção de pacientes para metastasectomia pulmonar ainda são muito recentes, embora já se possa admitir que além da sua importância na orientação terapêutica, a mutação do gene KRAS pode identificar pacientes de mau prognóstico (RENAULD et al. 2014; ZAMPINO et al 2014).

No Estadio da lesão primária dividimos a população estudada em dois grupos: Estadio I a III e outro grupo com o Estadio IV. O Estadio I a III fazendo referencia as doenças metastáticas metacrônicas e o Estadio IV

fazendo referencia as doenças metastáticas sincrônicas. Apesar dos diferentes prognósticos entre esses grupos, em nosso estudo a sobrevida livre de doença foi praticamente igual, sendo de 27,1% (I a III) e 25% (IV). Acreditamos que essa semelhança seja explicada pela uniformidade do grupo de pacientes analisados, ou seja, apesar de estádios diferentes todos os casos incluídos em nossa pesquisa tiveram controle da lesão primária e preencheram os critérios mínimos para a indicação de metastasectomia pulmonar, mesmo para aqueles que já se apresentavam com metástases ao diagnóstico inicial (EC IV). Da mesma forma, na pesquisa da associação entre recidiva precoce e estadio do tumor primário, observamos que não houve nenhuma associação entre estas duas variáveis. A importância do estadiamento inicial do tumor primário é inquestionável, entretanto a criteriosa seleção dos poucos casos potenciais candidatos ao tratamento cirúrgico das metástases pulmonares faz com que esta variável perca a sua influência prognóstica.

O intervalo livre de doença, definido como o período de tempo desde o diagnóstico ou tratamento do tumor primário até o diagnóstico de metástase pulmonar, aparece como um importante fator prognóstico determinante da sobrevida em diversas séries publicadas na literatura (HWANG et al. 2010; BLACKMON et al. 2012; CHO et al. 2014; RENAUD et al. 2014; ZAMPINO et al. 2014.) Entretanto, outros estudos não apontam o intervalo livre de doença como um fator prognóstico significativo, como reportado por KIM et al. (2012). Resultado semelhante foi observado na presente série, onde a sobrevida livre de recidiva em 5 anos dos pacientes com intervalo livre de doença maior do que um ano (48,9%) foi superior aos dos que apresentaram menor intervalo livre de doença (36%), embora esta diferença não seja significativa ($p=0,85$). Desta forma, o intervalo livre de doença é um importante preditor de sobrevida, mas se questiona a sua aplicabilidade como fator para se contraindicar a metastasectomia pulmonar. O intervalo livre de doença reflete o comportamento biológico da neoplasia, mas deve ser interpretado com cautela porque algumas séries não confirmaram seu valor prognóstico. Além disso, existem outras questões a

serem consideradas em relação ao intervalo livre de doença, tais como a sua própria definição em relação ao momento inicial da sua contagem (no diagnóstico do tumor primário ou no momento do controle local da neoplasia primária?). Outra questão é que não existe uniformidade em relação ao valor de corte do intervalo livre de doença a ser analisado, variou de 3 meses até mais que 36 meses. Em linhas gerais podemos considerar que intervalo livre de doença pequenos (< 12 meses) estão associados com mau prognóstico, enquanto intervalos maiores (24, 36 meses) conferem melhor prognóstico. Em nossa casuística o intervalo livre de doença mediano foi de 21,07 meses, variando de zero até 111,8 meses, sugerindo que os pacientes foram selecionados com certo rigor. No presente estudo também observamos que o tempo para recidiva não esteve associado ao intervalo livre de doença.

O volume de doença metastática pulmonar pode ser avaliado pelo número de metástases e pelo comprometimento uni ou bilateral. Estas duas variáveis também aparecem com frequência como importantes características capazes de determinar a sobrevida dos pacientes submetidos à metastasectomia pulmonar (HWANG et al. 2010; IIDA et al. 2013; YOUNES et al. 2013; MEIMARAKIS et al. 2014; RENAUD et al. 2014; ZAMPINO et al. 2014; CHO et al. 2015). De maneira geral, quanto menor o número de metástases, melhor será o prognóstico, mas não existe um número absoluto para estabelecer um ponto de corte que defina o prognóstico. Na maioria das séries os autores estratificam em uma versus múltiplas metástases. Em nossa casuística observamos que o número mediano de metástases pulmonares ressecadas foi de uma metástase, variando de uma até quatro metástases. Na análise de sobrevida livre de recidiva, observamos que não houve diferença significativa em relação ao número de metástases, da mesma forma que esta variável não demonstrou associação significativa com a recidiva precoce após metastasectomia. Em relação à lateralidade, observamos que a maioria dos casos incluídos no presente estudo apresentavam metástases restritas a um único lado (66 casos (81,4%)). Embora desprovido de significância estatística, verificamos

melhor sobrevida no grupo de pacientes que foi submetido à metastasectomia pulmonar bilateral (61,2% versus 38,3%, com $p = 0,52$). Provavelmente estes resultados refletem algum rigor em nossos critérios de seleção (a grande maioria dos casos com metástase única e unilateral). Além disso, o número de casos de metastasectomia bilateral foi muito pequeno para se dar poder estatístico na interpretação deste dado. A lateralidade da metastasectomia também não mostrou nenhuma associação significativa com recidiva precoce. Embora tenhamos observado maior frequência de recidiva precoce nos casos de metástases unilaterais (61%) do que naqueles submetidos à metastasectomia bilateral (27,3%), a diferença não foi estatisticamente significativa ($p = 0,08$). Esta tendência a melhor sobrevida e menor número de recidiva precoce nos casos de metastasectomia bilateral pode ter sido influenciado pelo pequeno número de casos especialmente no grupo da metastasectomia bilateral. Além disso, um possível viés de seleção, com maior rigor para indicação de metastasectomia bilateral podem ter influenciado este resultado. Por outro lado, TAKAKURA et al. (2010) identificaram dois fatores de risco determinantes para recorrência intrapulmonar precoce: metástases pulmonares múltiplas ($p=0,04$) e metástases bilaterais ($p=0,01$), em uma série de 125 pacientes que foram submetidos à metastasectomia pulmonar no período de 2001 a 2007 (TAKAKURA et al. 2010).

Os níveis pré-operatórios do CEA possuem algum significado para o prognóstico, visto que o nível de elevação está relacionado com a carga tumoral. Em pacientes com câncer de cólon CEA-positivos, a presença de níveis elevados de CEA, dentro de seis semanas, após terapia, indica a existência de doença residual. A ocorrência de recidiva é indicada por um nível crescente de CEA, em geral precedendo a doença clínica. Apesar da importância do CEA, em nosso estudo os valores do CEA não foram determinantes na sobrevida. Da mesma forma, o CEA não se correlacionou de forma significativa com a recidiva precoce. O papel prognóstico do CEA na metastasectomia pulmonar tem sido frequentemente pesquisado em diversos estudos. Algumas séries apontam o CEA como um importante fator

capaz de determinar o prognóstico (WATANABE et al. 2009; HWANG et al. 2010; IIDA et al. 2013; ZAMPINO et al. 2014), enquanto outros estudos não identificaram o CEA como um fator prognóstico (WATANABE et al. 2003; RIQUET et al. 2010; RENAUD et al. 2014; MEIMARAKIS et al. 2014; SUZUKI et al. 2015). HWANG et al. 2010 analisaram uma série de 125 pacientes submetidos à metastasectomia pulmonar, e observaram que o CEA pré-metastasectomia foi determinante da sobrevida global, mas não se correlacionou com recidiva intrapulmonar precoce (até seis meses depois da toracotomia). Diante do exposto, o CEA pré-toracotomia não deve ser considerado isoladamente um preditor de recidiva precoce após a ressecção cirúrgica de metástases pulmonares de câncer colorretal. Dentro das controvérsias do CEA como preditor de sobrevida ou recidiva, existem um consenso em relação ao nível sérico de CEA considerado como ponto de corte. Quase todas as séries consideram o valor de 5 ng/ml como ponto de corte, embora alguns autores utilizem 10 ng/ml (BORASIO et al. 2011).

O emprego da técnica vídeo-assistida (VATS) na metastasectomia pulmonar vem aumentando ao longo dos últimos anos. A principal crítica que se fazia no início da utilização deste método era o risco da não ressecção de pequenos nódulos pulmonares, identificados apenas através de palpação do parênquima pulmonar, possível apenas na toracotomia. Os avanços na qualidade dos exames de imagem (tomografia computadorizada) permitiram a detecção de metástases ocultas anteriormente detectadas apenas na palpação do pulmão (PERENTES et al. 2005). A correlação entre o número de nódulos identificados no exame de imagem e o achado anatomopatológico chega a ser de 95%, especialmente para lesões pulmonares únicas. Da mesma forma que demonstramos em nosso estudo, outras séries reportam que a via de acesso (toracotomia ou VATS) não interferiram significativamente no prognóstico. Estes resultados demonstram a segurança do método, principalmente para pacientes com pequeno número de metástases pulmonares.

Em nossa pesquisa analisamos o uso da quimioterapia nesses pacientes em duas ocasiões, na quimioterapia adjuvante (em relação ao

tratamento da doença primária) e na quimioterapia associada à metastasectomia pulmonar. Nossos dados identificaram que o uso da quimioterapia adjuvante do tumor primário não interferiu de maneira significativa na sobrevida e na recidiva precoce após metastasectomia pulmonar. De maneira semelhante, o tratamento quimioterápico associado à metastasectomia pulmonar não foi um fator determinante de sobrevida, nem demonstrou associação significativa com recidiva precoce. Estes resultados sugerem que não há benefício no uso de rotina da quimioterapia após a metastasectomia pulmonar. Entretanto, os dados referentes ao papel da quimioterapia associada à metastasectomia pulmonar são difíceis de serem interpretados pois os estudos são retrospectivos. Em algumas séries se observa pior sobrevida nos pacientes que receberam quimioterapia associada à ressecção das metástases pulmonares, o que pode ser explicado pelo viés de seleção onde pacientes com mais fatores prognósticos adversos devem ter sido considerados para receberem quimioterapia (SUZUKI et al. 2015).

Um dado que nos chamou a atenção foi a baixa sobrevida dos pacientes que apresentavam linfonodos mediastinais comprometidos. Na presente casuística, a realização de linfadenectomia mediastinal não foi feita de rotina para todas as ressecções de metástases pulmonares, porém a critério do cirurgião ela foi realizada em 24 (29,6%) dos 81 pacientes estudados. Desses 24 pacientes, 6 (25%) tiveram linfonodos comprometidos por metástases. Em nossa série, os pacientes que tinham metástases linfonodais apresentaram sobrevida livre de doença significativamente menor do que os pacientes sem metástases (16,7% versus 46,5%, com $p=0,04$). A maioria dos estudos referem que a linfadenectomia mediastinal não é realizada de rotina em todos os pacientes que são submetidos à metastasectomia pulmonar (HWANG et al. 2010; PARK et al. 2010; RIQUET et al. 2010; VILAR et al. 2010; YAMATO et al. 2011.). Apesar de não haver consenso quanto a realização da linfadenectomia mediastinal rotineira, alguns estudos apontam as metástases linfonodais como importante fator determinante do prognóstico (HWANG et al. 2010; RENAUD et al. 2014;

ZAMPINO et al. 2014; CHO et al. 2015; SCHWEIGER et al. 2016.), semelhante ao que observamos no presente estudo. A presença de metástases linfonodais também não se correlacionou com a recidiva precoce após a ressecção das metástases pulmonares, embora devemos considerar o número muito pequeno de casos analisados (apenas seis casos com linfonodos positivos). Os achados consistentes do valor prognóstico do comprometimento linfonodal como fator de prognóstico adverso tem levantado as seguintes questões: necessidade de estadiar invasivamente o mediastino antes da metastasectomia pulmonar; contra-indicar a metastasectomia nos casos de linfonodos positivos; realizar a linfadenectomia mediastinal de maneira sistemática em todos os casos e a necessidade de associar tratamento sistêmico nos casos de linfonodos positivos. Estes questionamentos permanecem sem respostas claras e devem ser melhor avaliados em estudos futuros.

A influência prognóstica da metastasectomia extrapulmonar prévia à ressecção das metástases pulmonares tem sido descrita em diversos estudos na literatura. A maioria das séries incluem apenas metastasectomia hepática associada à ressecção das metástases pulmonares, e nestas condições as maiores evidências são de que o prognóstico não se modifica, desde que se tenha realizada a ressecção completa tanto das metástases hepáticas quanto pulmonares (RIQUET et al. 2010; BORASIO et al. 2011). Entretanto, ainda existem controvérsias a respeito desta situação, uma vez que outros autores reportam sobrevida significativamente pior nos casos que tiveram a realização de metastasectomia hepática antes da ressecção das metástases pulmonares (ZABALETA et al. 2013). De maneira geral, a ressecção prévia de metástases hepáticas não deve ser utilizada como um critério de contra-indicação à metastasectomia pulmonar. Entretanto deve-se levar em consideração que o objetivo deve ser a ressecção completa de todas as metástases, além disso deve-se considerar a influência de outros fatores prognósticos como intervalo livre de doença, número de metástases, CEA pré toracotomia, resposta ao tratamento sistêmico entre outros. Em nossa casuística, em acordo com a maioria dos estudos, verificamos que a

sobrevida livre de doença não foi influenciada pela realização de metastasectomia extrapulmonar prévia. Além disso, a presença de recidiva precoce também não foi associada à metastasectomia extrapulmonar prévia. Embora a proporção de recidiva precoce nos pacientes com metastasectomia extrapulmonares tenha sido maior (61,5%) do que naqueles que não foram submetidos à metastasectomia extrapulmonar prévia (46,2%), esta diferença não atingiu a significância estatística. Hwang et al. 2010, também estudaram a influência das metástases extrapulmonares ressecadas previamente na determinação de recidiva precoce, e diferentemente do que observamos em nossa casuística, estes autores reportaram maior frequência de recidiva intrapulmonar precoce naqueles pacientes que foram submetidos à metastasectomia extrapulmonar prévia (18,9% versus 6,8%, com $p=0,04$). Estas controvérsias entre diferentes estudos podem ser justificadas pela natureza retrospectiva das séries, com prováveis diferentes critérios de seleção para inclusão dos casos. Além disso alguns estudos usam o termo metastasectomia extrapulmonar para incluir a ressecção de metástases de qualquer sítio anatômico, enquanto que outros autores restringem esta denominação apenas para metástases hepáticas previamente ressecadas.

O tipo de ressecção das metástases pulmonares tem sido estudado por diferentes autores. Embora YEDIBELA et al. 2006 tenham sugerido que a ressecção pulmonar anatômica (segmentectomia ou lobectomia) teria melhor sobrevida que os casos submetidos à ressecção em cunha, a maioria das séries considera que o principal determinante do prognóstico é a ressecção completa (cirurgia R0) de toda a doença metastática pulmonar, independente da ressecção ser anatômica ou não (WATANABE et al. 2009; RIQUET et al. 2010; YOUNES et al. 2013; MEIMARAKIS et al. 2014). Esta variável é tão importante na determinação do prognóstico que é utilizada como critério para contraindicar a cirurgia de metastasectomia pulmonar. Nos casos em que na avaliação pré-operatória se considera não ser possível ressecar completamente toda a doença metastática, a cirurgia não

deve ser indicada. Algumas séries que estudam fatores prognósticos incluem apenas os casos em que foi realizada a ressecção completa. Em nossa casuística também observamos que a sobrevida livre de doença foi significativamente melhor (50,4% em 5 anos) nos casos em que foi realizada a ressecção cirúrgica R0 das metástases pulmonares, enquanto que entre os pacientes que tiveram ressecção considerada como R1, nenhum sobreviveu além de cinco anos. Curiosamente, observamos que a proporção de recidiva precoce entre os que foram submetidos à ressecção incompleta (57,1%) foi semelhante aos que tiveram a ressecção considerada como completa (53,3%). HWANG et al. 2010 estudaram fatores preditores de recidiva intrapulmonar precoce em uma série de 125 pacientes, mas incluíram apenas os casos de ressecção completa (R0). No presente estudo decidimos incluir também os pacientes que foram submetidos à ressecção R1 porque em todos os casos foi realizada a ressecção macroscópica de toda a doença metastática torácica, além disso estes pacientes receberam tratamento complementar depois da ressecção pulmonar (radioterapia e ou quimioterapia), mantendo em princípio o potencial curativo do tratamento da doença metastática. Embora pareça questionável se falar em recidiva após uma ressecção que foi incompleta, devemos considerar que o tratamento das metástases foi realizado com intenção curativa, e que o diagnóstico de recidiva considera a recidiva clínica, ou seja, macroscópica. A análise destes resultados sugere que a ressecção completa é importante na determinação do prognóstico, uma vez que nenhum paciente permaneceu livre de doença a longo prazo. Por outro lado, a ressecção cirúrgica mesmo que incompleta (R1) associada a outras modalidades de tratamento oncológico pode prolongar, embora não evite, o tempo para que ocorra a recidiva. Um ponto controverso nos estudos que consideram a ressecção completa como fator prognóstico é que muitas vezes não se esclarece os critérios considerados para se classificar a ressecção como incompleta. Não há dúvidas de que em um paciente submetido à cirurgia para ressecção de metástases pulmonares, a persistência de doença residual macroscópica não deve ser

considerada como um tratamento de potencial curativo, entretanto a classificação como cirurgia R1 nem sempre fica bem definida.

A recidiva após metastasectomia pulmonar ocorre em mais de 50% dos casos (GONZALEZ et al. 2013). De maneira semelhante, na presente casuística verificamos recidiva em 52 (64,19%) casos, sendo que a recidiva isolada em pulmão foi a mais frequente (50%). Além disso, em nossa pesquisa analisamos o momento em que ocorreu a recidiva porque consideramos que este dado poderia ser um fator determinante do prognóstico. De maneira análoga ao Intervalo Livre de Doença, levantamos a hipótese de que quanto mais precoce a recidiva, pior seria o prognóstico pois a recidiva clínica precoce deveria traduzir um comportamento biológico mais agressivo da neoplasia.

Existem poucos estudos considerando esta questão, HWANG et al. 2010 estudaram a recidiva precoce em 125 pacientes submetidos à metastasectomia pulmonar e observaram que a sobrevida global em 5 anos foi significativamente pior para os pacientes que apresentaram recidiva em menos de 6 meses, quando comparado com aqueles que tiveram recidiva mais tardia (zero versus 52,6%, $p < 0,001$). De maneira semelhante, em nosso estudo verificamos que aqueles que recidivaram em menos de um ano após a metastasectomia tiveram sobrevida livre de doença significativamente pior do que a observada nos casos de recidiva mais tardia (7,8% versus 52,9%, com $p < 0,01$). O valor prognóstico da recidiva precoce parece ser bastante significativo, tanto que em nosso estudo se mostrou como uma variável de valor prognóstico independente na análise multivariada. Com estes dados podemos sugerir que a recidiva precoce traduz uma neoplasia de comportamento biológico mais agressivo. Além disso a detecção de recidiva poucos meses depois da ressecção das metástases pulmonares frustra as expectativas do tratamento que foi empregado com intenção curativa.

Considerando que a recidiva precoce depois da metastasectomia pulmonar se constitui em um fator prognóstico de grande importância, poderíamos utilizar esta informação para o manejo clínico dos pacientes,

tanto como um critério para se contraindicar o procedimento cirúrgico quanto para eventualmente indicar tratamento sistêmico associado à metastasectomia pulmonar com a finalidade de reduzir o risco de recorrência. Entretanto a informação sobre recidiva precoce só é obtida *a posteriori*, o que impede a sua utilização clínica com estas finalidades. Com o objetivo de antever o risco de recidiva precoce, buscamos a associação de diferentes variáveis com a recidiva em menos de um ano após a metastasectomia pulmonar. A identificação dessas variáveis pode contribuir para o processo de seleção dos candidatos à cirurgia de ressecção das metástases pulmonares, bem como ajudaria na seleção de pacientes que deveriam receber tratamento sistêmico para a doença micrometastática subclínica, após o tratamento cirúrgico das metástases pulmonares. Na presente pesquisa não identificamos nenhuma característica clínica que tivesse associação significativa com a recidiva precoce. Em estudo conduzido por HWANG et al, em 2010 os pesquisadores estudaram fatores preditores de recidiva precoce em 125 pacientes submetidos à metastasectomia pulmonar. Diferente da nossa casuística os autores consideraram apenas os casos de recidiva intrapulmonar e classificaram como precoce as recorrências que ocorreram em menos de seis meses depois da metastasectomia. Em nosso estudo consideramos as recidivas independente do seu local, uma vez que a recorrência precoce, onde quer que ocorra, traduz uma doença mais agressiva. Embora o pulmão também tenha sido o sítio mais frequente de recorrência em nossa casuística. Este dado sugere que uma vez que tenha ocorrido metástases para o pulmão, este órgão continua sendo o principal sítio da doença metastática. Na casuística analisada por HWANG et al. 2010, os pesquisadores observaram que as seguintes características foram associadas à recidiva intrapulmonar precoce: realização de metastasectomia extrapulmonar prévia; mais do que três metástases ressecadas, e a presença de metástases bilaterais. No mesmo estudo os autores observaram, em análise de regressão logística, que a realização de metastasectomia extrapulmonar prévia e presença de metástases pulmonares bilaterais foram fatores preditores independentes de

recidiva precoce. Estas duas variáveis foram consideradas em nossa pesquisa, porém nenhuma delas mostrou associação significativa com a recidiva precoce. Talvez o baixo número de casos que apresentaram recidiva (52) em nossa casuística possa explicar porque não encontramos associação significativa de nenhuma das variáveis estudadas. Apesar disso, com base na experiência reportada por HWANG et al. 2010, devemos considerar que os casos que já tiveram metastasectomia extrapulmonar prévia e os que apresentam doença metastática bilateral devem ser avaliados com mais cautela para a indicação cirúrgica e para a indicação de tratamento sistêmico depois da metastasectomia pulmonar. Entretanto, vários autores têm reportado que a sobrevida após repetidas toracotomias para ressecção de recidiva de metástases pulmonares parece não modificar o prognóstico (SALAH et al. 2013; YOUNES et al. 2013; HACHIMARU et al. 2016). Taxas de sobrevida tão elevadas, quanto próximo a 90% em algumas casuísticas, refletem rigorosos critérios de seleção para se indicar repetidas ressecções de metástases pulmonares recidivantes (HACHIMARU et al. 2016). Neste mesmo sentido, séries com pequeno número de pacientes têm reportado sobrevida superior a 70% mesmo após três ou quatro metastasectomias pulmonares (PARK et al. 2010; SALAH et al. 2013). De maneira geral, as casuísticas de ressecções pulmonares repetidas mostram pacientes rigorosamente selecionados com base nos fatores prognósticos bem estabelecidos. Entretanto, nestas séries não há referência sobre o tempo em que ocorreu a recidiva pulmonar, provavelmente os casos selecionados foram os que apresentaram recidivas mais tardias.

A análise de nossa casuística demonstrou que a recidiva pulmonar precoce por si só configura em fator de mau prognóstico. Nossa intenção foi estudar mais detalhadamente as características destas recidivas. Observamos que os pacientes que apresentaram recidiva precoce depois da metastasectomia pulmonar tiveram prognóstico significativamente pior do que aqueles que recidivaram mais tardiamente. Nossos dados sugerem que dentre os casos que recidivam após a metastasectomia pulmonar, o tempo para a recorrência fornece uma importante informação sobre o

comportamento biológico da doença. Esta informação deve ser considerada para a seleção de pacientes candidatos a novas ressecções pulmonares da doença recidivada. Não conseguimos identificar características preditoras de recidiva precoce, o que poderia ser útil na seleção de pacientes mesmo para a primeira cirurgia de ressecção de metástase pulmonar.

6 CONCLUSÕES

A ressecção cirúrgica completa de toda a doença metastática pulmonar é um dos principais fatores independentes determinantes do prognóstico em termos de sobrevida livre de doença.

Os pacientes que apresentam recidiva precoce (menos de 12 meses) depois da metastasectomia pulmonar têm a sobrevida livre de doença significativamente comprometida.

Não foi possível identificarmos fatores preditores de risco de recidiva precoce. Dada a importância prognóstica desta característica, estudos adicionais com maior número de casos devem ser conduzidos.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Al-Ameri M, Persson M, Bergman P, et al. Surgery for pulmonary metastases from colorectal cancer: survival and prognostic factors. **J Thorac Dis** 2018; 10:3372-80.

Amin MB, Edge S, Greene F, et al. **American Joint Committee on Cancer-AJCC cancer staging manual**. 8th ed. New York, NY: Springer; 2017. Colon and rectum; p.251-74.

Atkin WS, Edwards R, Wardle J, et al. Design of a multicentre randomised trial to evaluate flexible sigmoidoscopy in colorectal cancer screening. **J Med Screen** 2001; 8:137-44.

Blackmon SH, Stephens EH, Correa AM, et al. Predictors of recurrent pulmonary metastases and survival after pulmonary metastasectomy for colorectal cancer. **Ann Thorac Surg** 2012; 94:1802-9.

Borasio P, Gisabella M, Billé A, et al. Role of surgical resection in colorectal lung metastases: analysis of 137 patients. **Int J Colorectal Dis** 2011; 26:183-90.

Centelles JJ. General aspects of colorectal cancer. **ISRN Oncol** 2012; 2012:139268.

Cho JH, Kim S, Namgung M, et al. The prognostic importance of the number of metastases in pulmonary metastasectomy of colorectal cancer. **World J Surg Oncol** 2015; 13:222-30.

Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. **Cell** 1990; 61:759-67.

Fearon ER. Molecular genetics of colorectal cancer. **Annu Rev Pathol** 2011; 6:479-507.

Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. **Int J Cancer** 2010; 127:2893-917.

Pan H-D, Zhao G, An Q, *et al.* Pulmonary metastasis in rectal cancer: a retrospective study of clinicopathological characteristics of 404 patients in Chinese cohort. **BMJ Open** 2018;8:e019614. doi:10.1136/bmjopen-2017-019614.

Kazuhiro Watanabe, MD, PhD^{1,2}, Norio Saito, MD, PhD¹, Masanori Sugito, MD, PhD¹, Masaaki Ito, MD, PhD¹, Akihiro Kobayashi, MD, PhD¹, and Yusuke Nishizawa, MD, PhD¹. Incidence and predictive factors for pulmonary metastases after curative resection of colon cancer. **Ann Surg Oncol** (2013) 20:1374–1380.

Gonzalez M, Poncet A, Combescure C, Robert J, Ris HB, Gervaz P. Risk factors for survival after lung metastasectomy in colorectal cancer patients: a systematic review and meta-analysis. **Ann Surg Oncol** 2013; 20:572-9.

Hachimaru A, Maeda R, Suda T, Takagi Y. Repeat pulmonary resection for recurrent lung metastases from colorectal cancer: an analysis of prognostic factors. **Interact Cardiovasc Thorac Surg** 2016; 22:826-30.

Hamilton SR, Vogelstein B, Kudo S, *et al.* Carcinoma of the colon and rectum. In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND, editors. **World Health Organization classification of tumours of the digestive system**. 4th ed. Lyon: WHO; 2010. p.104-46.

Hwang MR, Park JW, Kim DY, et al. Early intrapulmonary recurrence after pulmonary metastasectomy related to colorectal cancer. **Ann Thorac Surg** 2010; 90:398-404.

Ibrahim T, Tselikas L, Yazbeck C, Kattan J. Systemic versus local therapies for colorectal cancer pulmonary metastasis: what to choose and when? **J Gastrointest Cancer** 2016; 47:223-31.

Iida T, Nomori H, Shiba M, et al. Prognostic factors after pulmonary metastasectomy for colorectal cancer and rationale for determining surgical indications. **Ann Surg** 2013; 257:1059-64.

Inoue M, Ohta M, Iuchi K, et al. Benefits of surgery for patients with pulmonary metastases from colorectal carcinoma. **Ann Thorac Surg** 2004; 78:238-44.

Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. **CA Cancer J Clin** 2011; 61:69-90.

Kim CH, Huh JW, Kim HJ, et al. Factors influencing oncological outcomes in patients who develop pulmonary metastases after curative resection of colorectal cancer. **Dis Colon Rectum** 2012; 55:459-64.

Krüger M, Schmitto JD, Wiegmann B, Rajab TK, Haverich A. Optimal timing of pulmonary metastasectomy--is a delayed operation beneficial or counterproductive? **Eur J Surg Oncol** 2014; 40:1049-55.

Lambert R, Provenzale D, Ectors N, et al. Early diagnosis and prevention of sporadic colorectal cancer. **Endoscopy** 2001; 33:1042-64.

Meimarakis G, Spelsberg F, Angele M, et al. Resection of pulmonary metastases from colon and rectal cancer: factors to predict survival differ

regarding to the origin of the primary tumor. **Ann Surg Oncol** 2014; 21:2563-72.

Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA; 2018.

Mori M, Tomoda H, Ishida T, et al. Surgical resection of pulmonary metastases from colorectal adenocarcinoma. Special reference to repeated pulmonary resections. **Arch Surg** 1991; 126:1297-1302.

Park JS, Kim HK, Choi YS, et al. Outcomes after repeated resection for recurrent pulmonary metastases from colorectal cancer. **Ann Oncol** 2010; 21:1285-9.

Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. **CA Cancer J Clin** 2005; 55:74-108.

Pastorino U, Buyse M, Friedel G, et al. International Registry of Lung Metastases. Long-term results of lung metastasectomy: prognostic analyses based on 5206 cases. **J Thorac Cardiovasc Surg** 1997; 113:37-49.

Perentes JY, Krueger T, Lovis A, Ris HB, Gonzalez M. Thoracoscopic resection of pulmonary metastasis: current practice and results. **Crit Rev Oncol Hematol** 2015; 95:105-13.

Renaud S, Alifano M, Falcoz PE, et al. Does nodal status influence survival? Results of a 19-year systematic lymphadenectomy experience during lung metastasectomy of colorectal cancer. **Interact Cardiovasc Thorac Surg** 2014; 18:482-7.

Riquet M, Foucault C, Cazes A, et al. Pulmonary resection for metastases of colorectal adenocarcinoma. **Ann Thorac Surg** 2010; 89:375-80.

Sadahiro S, Suzuki T, Ishikawa K, et al. Recurrence patterns after curative resection of colorectal cancer in patients followed for a minimum of ten years. **Hepatogastroenterology** 2003; 50:1362-6.

Siegel RL, Miller KD, Jemal AD. Global cancer statistics. **CA Cancer J Clin** 2018; 68:7-30.

Salah S, Watanabe K, Park JS, et al. Repeated resection of colorectal cancer pulmonary oligometastases: pooled analysis and prognostic assessment. **Ann Surg Oncol** 2013; 20:1955-61.

Schweiger T, Nikolowsky C, Graeter T, et al. Increased lymphangiogenesis in lung metastases from colorectal cancer is associated with early lymph node recurrence and decreased overall survival. **Clin Exp Metastasis** 2016; 33:133-41.

Suzuki H, Kiyoshima M, Kitahara M, Asato Y, Amemiya R. Long-term outcomes after surgical resection of pulmonary metastases from colorectal cancer. **Ann Thorac Surg** 2015; 99: 435-40.

Takakura Y, Miyata Y, Okajima M, Okada M, Ohdan H. Short disease-free interval is a significant risk factor for intrapulmonary recurrence after resection of pulmonary metastases in colorectal cancer. **Colorectal Dis** 2010; 12:e68-75.

Tsukamoto S, Kinugasa Y, Yamaguchi T, Shiomi A. Survival after resection of liver and lung colorectal metastases in the era of modern multidisciplinary therapy. **Int J Colorectal Dis** 2014; 29:81-7.

Vilar E, Gruber SB. Microsatellite instability in colorectal cancer-the stable evidence. **Nat Rev Clin Oncol** 2010; 7:153-62.

Watanabe I, Arai T, Ono M, et al. Prognostic factors in resection of pulmonary metastasis from colorectal cancer. **Br J Surg** 2003; 90:1436-40.

Watanabe K, Nagai K, Kobayashi A, Sugito M, Saito N. Factors influencing survival after complete resection of pulmonary metastases from colorectal cancer. **Br J Surg** 2009; 96:1058-65.

Yamato Y, Koike T, Yoshiya K, Fukui M, Kitahara A, Toyabe SI. Factors influencing long-term survival and surgical indications for pulmonary metastasectomy for metastases from colorectal cancer. **Thorac Cancer** 2011; 2:95-100.

Yedibela S, Klein P, Feuchter K, et al. Surgical management of pulmonary metastases from colorectal cancer in 153 patients. **Ann Surg Oncol** 2006; 13:1538-44.

Younes RN, Abrao F, Gross J. Pulmonary metastasectomy for colorectal cancer: long-term survival and prognostic factors. **Int J Surg** 2013; 11:244-8.

Zabaleta J, Aguinagalde B, Fuentes MG, et al. Survival after lung metastasectomy for colorectal cancer: importance of previous liver metastasis as a prognostic factor. **Eur J Surg Oncol** 2011; 37:786-90.

Zampino MG, Maisonneuve P, Ravenda PS, et al. Lung metastases from colorectal cancer: analysis of prognostic factors in a single institution study. **Ann Thorac Surg** 2014; 98:1238-45.

Zellweger M, Abdelnour-Berchtold E, Krueger T, et al. Surgical treatment of pulmonary metastasis in colorectal cancer patients: Current practice and results. **Crit Rev Oncol Hematol** 2018; 127:105-16.