

• U • C •

FMUC FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DE COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

INÊS GAMELAS DA COSTA PRIOR

***Princípios de Tratamento do Carcinoma do Cólon  
com Doença Metastática***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE CIRURGIA GERAL

Trabalho realizado sob orientação de:

PROFESSOR DOUTOR ANTÓNIO JOSÉ DA SILVA BERNARDES

DOUTORA CATARINA JOSÉ MONTEIRO CAMPOS DE MELO

MARÇO/2019

## **Princípios de Tratamento do Carcinoma do Cólon com Doença Metastática**

Artigo de Revisão

Inês Gamas da Costa Prior<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

<sup>1</sup>(inescostaprior@gmail.com)

Trabalho final do 6º ano médico com vista à atribuição do grau de mestre no âmbito do ciclo de estudos do Mestrado Integrado em Medicina

Área Científica: Cirurgia Geral

Orientador: Professor Doutor António José da Silva Bernardes, Professor Associado com Agregação da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Coorientadora: Doutora Catarina José Monteiro Campos De Melo, Interna de Formação Específica em Cirurgia Geral do CHUC

Coimbra, março de 2019

## Índice

Lista de Abreviaturas .....	i
Lista de Figuras .....	iii
Lista de Tabelas .....	iii
Resumo .....	iv
<i>Abstract</i> .....	vi
Introdução.....	1
Materiais e Métodos.....	3
Resultados.....	4
Como Determinar a Estratégia Terapêutica .....	4
Critérios de Ressecabilidade das Lesões Metastáticas .....	5
Doença Oligometastática e Terapia Ablativa Local .....	7
Abordagem Terapêutica em Metástases Síncronas.....	12
Abordagem Terapêutica em Metástases Metácronas .....	18
Novas abordagens – Transplantação Hepática em Lesões Irressecáveis .....	21
Discussão .....	23
Conclusão.....	29
Agradecimentos.....	30
Referências Bibliográficas.....	31

**Lista de Abreviaturas**

CCR	Carcinoma Colorretal
CCRS	Cirurgia de Citorredução Completa
EGFR	Recetor do Fator de Crescimento Epidérmico
EHD	Doença Extra-hepática
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
HAI	Quimioterapia Por Infusão Arterial Hepática
HIPEC	Quimioterapia Perioperatória Intraperitoneal Hipertérmica
mCCR	Carcinoma Colorretal Metastizado
MDT	Equipa Multidisciplinar
MMR	Reparações <i>Mismatch</i>
MSI	Instabilidade de Microsatélites
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NCI	<i>National Cancer Institute</i>
OMD	Doença Oligometastática
PC	Carcinomatose Peritoneal
PCI	Índice de Carcinomatose Peritoneal
PFS	Sobrevivência Livre de Progressão Tumoral
QNA	Quimioterapia Neoadjuvante
R0	Ressecção de Margens Livres
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
SABR	Radioterapia Estereotáxica
SEER	<i>Surveillance Epidemiology and End Results</i>
SIRT	Radioembolização
SNC	Sistema Nervoso Central

SRS	Radiocirurgia Estereotáxica
TACE	Quimioembolização Arterial
TAL	Terapia Ablativa Local
TC	Tomografia Computorizada
WBRT	Radioterapia Cerebral Completa

## Lista de Figuras

FIGURA 1 - EXEMPLOS DE TERAPIA ABLATIVA LOCAL .....	8
FIGURA 2 - TRATAMENTO EM CONTEXTO DE METÁSTASES METÁCRONAS RESSECÁVEIS.....	20
FIGURA 3 - TRATAMENTO EM CONTEXTO DE METÁSTASES METÁCRONAS IRRESSECÁVEIS.....	21
FIGURA 4 - TRATAMENTO DE LESÕES HEPÁTICAS OU PULMONARES SÍNCRONAS RESSECÁVEIS .....	26

## Lista de Tabelas

TABELA 1 - CRITÉRIOS DE RESSECABILIDADE DE METÁSTASES HEPÁTICAS .....	6
TABELA 2 - CRITÉRIOS DE RESSECABILIDADE DE LESÕES PULMONARES E INDICADORES DE MAU PROGNÓSTICO.....	7
TABELA 3 - CRITÉRIOS DE SELEÇÃO PARA CCRS EM CARCINOMATOSE PERITONEAL .....	11
TABELA 4 - CRITÉRIOS DE SELEÇÃO NA RESSECÇÃO CIRÚRGICA E SRS DE METÁSTASES CEREBRAIS...	16

## Resumo

Introdução: O Carcinoma Colorretal é uma das neoplasias malignas mais diagnosticadas na Europa. Embora em grande número de doentes o prognóstico seja relativamente favorável, uma parte significativa (20%) de casos é diagnosticada em Estadio IV. Além da ocorrência de metástases síncronas também é frequente o seu aparecimento até 5 anos após a remoção do tumor primário. O fígado é o local mais comum de metastização, seguido pelo pulmão, nódulos linfáticos distantes e peritoneu, cada um deles com diferente prognóstico.

Materiais e Métodos: Para este trabalho foram consultados artigos de revisão, meta-análises e ensaios clínicos escritos em inglês, com recurso às bases de dados PUBMED e EMBASE. Após a seleção criteriosa das referências inicialmente incluídas, elaborou-se o presente artigo de revisão.

Resultados: A opção terapêutica deve ter em conta alguns fatores relacionados: com a lesão (como o estadiamento e apresentação clínica), com o doente (como a idade e comorbilidades) e com a terapêutica (como a toxicidade e a qualidade de vida expectável após tratamento). Também é essencial determinar a ressecabilidade das lesões, sendo abordados ao longo deste trabalho os critérios referentes a metástases: hepáticas, pulmonares, peritoneais e cerebrais. Fundamentalmente e transversal a qualquer lesão, apresentam-se como critérios de ressecabilidade o potencial de cura e a presença de doença metastática limitada. Quando a doença metastática se encontra em até 3 ou mais locais diferentes, com 5 ou mais lesões (doença oligometastática) é frequente o uso de terapias ablativas locais, benéficas no controlo da doença e da situação clínica do doente. Dentro deste grupo de terapias, são abordadas a ablação térmica e a radioterapia estereotáxica (mais usadas em contexto de lesões hepáticas e pulmonares), a quimioembolização arterial, a quimioterapia por infusão arterial e a radioembolização (em contexto de lesões hepáticas), a citorredução (em contexto de carcinomatose peritoneal). Todas estas técnicas demonstraram um impacto positivo na sobrevivência média dos doentes, assim como na sobrevivência livre de progressão tumoral. Na presença de metástases síncronas ressecáveis, é considerada como primeira linha a excisão destas e do tumor primário, em combinação com esquemas de quimioterapia neoadjuvante. Por outro lado, se forem lesões irressecáveis, avalia-se o potencial de conversão, sendo introduzidos esquemas de quimioterapia com reavaliação periódica a cada dois meses. Verificando-se a conversão das mesmas, o doente é inserido num esquema terapêutico de lesão ressecável. Se a conversão não se verificar, deverá continuar a quimioterapia sistémica. Na presença de

metástases metácronas ressecáveis, o esquema terapêutico depende da administração prévia de quimioterapia aquando da abordagem do tumor primário: não tendo sido feita quimioterapia prévia, deve ser iniciada quimioterapia, enquanto que em doentes previamente sujeitos não deverão ser adicionados novos esquemas, mas iniciado um tratamento de regime ativo. Se as lesões são irressecáveis, deve iniciar-se quimioterapia sistémica e avaliar a conversão para ressecabilidade a cada dois meses, com possibilidade de excisão das lesões. Além destas estratégias, existem estudos relativos ao impacto da transplantação hepática na sobrevivência dos doentes com metastização hepática.

Conclusão: A combinação da ressecção cirúrgica com regimes de quimioterapia sistémica e de terapias biológicas são o *gold-standard* no tratamento da doença metastática em contexto de Carcinoma do Cólon e têm permitido o prolongamento significativo da sobrevivência dos doentes e o controlo da doença. Aguardam-se novos estudos relativos ao desenvolvimento de outros regimes de terapias sistémicas e na área da transplantação.

Palavras-chave: Carcinoma do cólon; metástases; tratamento; ressecção cirúrgica; quimioterapia; terapia ablativa.



**Abstract**

Introduction: Colorectal Carcinoma is one of the most diagnosed cancers worldwide. Although the prognosis in most patients is favourable, a significant amount (20%) is still diagnosed in Stage IV. Besides the occurrence of synchronic metastasis, it is also frequent its manifestation up until 5 years after the removal of the primary tumour. The liver is the prize location to find lesions, followed by the lung, distant nodes and the peritoneum, each one with a different prognosis.

Methods: For this paper revision articles, meta-analysis and clinical trials written in English were consulted, resorting to PUBMED and EMBASE as data bases. After a critical selection of the initially included references, this article was elaborated.

Results: The therapeutic option must account for some factors related to: the lesion (staging and clinical presentation), the patient (like age and comorbidities) and the treatment (like toxicity and quality of life expect afterwards). Also, it is essential to determine the lesions' resectability, being addressed during this article the criterion regarding hepatic, pulmonary, peritoneal and cerebral metastasis. Fundamentally and transversal to any lesion, criterion of resectability are the potential of cure and the presence of limited metastatic disease. Whenever the metastatic disease is found on 3 or more different places, with 5 or more lesions (oligometastatic disease), the use of local ablation therapy is frequent, beneficial on controlling the disease and the patient's clinical situation. Regarding this group of therapies, it is addressed on this paper thermic ablation and stereotactic radiotherapy (most frequently used on hepatic and pulmonary lesions), transarterial chemoembolization, chemotherapy infusion and radioembolization (used on hepatic lesions) and cytoreduction (on peritoneal carcinomatosis). All of these have demonstrated and positive impact on the patients' survival, as well as on their progression-free survival. In the presence of resectable synchronous metastasis, the first therapeutic line is their excision as well as the primary tumour, combined with neoadjuvant chemotherapy regimens. On the other hand, if the lesions are irresectable, their conversion potential is evaluated, introducing chemotherapy regimens with a periodical evaluation every two months. If they convert, the patient is inserted in a resectable lesion scheme. If not, the patient should continue the systemic chemotherapy. In the presence of resectable metachronous metastasis, the therapeutic scheme depends on the previous administration of chemotherapy while treating the primary tumour: if the patient was not under chemotherapy regimens, a scheme should be initiated while patients that have history of previous treatment with chemotherapy should start active regimens instead. If the lesions

are irresectable, a systemic chemotherapy regimen should be initiated and its conversion potential should be evaluated every 2 months, possibly excising these lesions. Besides these strategies, current studies are being held to study the impact of hepatic transplantation on the survival of patients with hepatic metastasis.

Conclusion: The combination of surgical resection with systemic chemotherapy and biological treatments are the gold-standard treatment of metastatic disease of Colorrectal Carcinoma and it has allowed a significant extension of patients' survival and control of their disease. We wait for further studies regarding the development of new regimens of systemic therapy and transplantation.

Keywords: Colon carcinoma; metastasis; treatment; surgical resection; chemotherapy; ablation therapy.

## Introdução

Com uma incidência crescente ao longo das últimas décadas, o Carcinoma Colorretal (CCR) apresenta-se como o segundo cancro mais diagnosticado na Europa e uma das principais causas de morte nos países desenvolvidos. A maioria dos doentes (cerca de 80%) é diagnosticada com CCR em fases mais precoces (Estadio I a III)<sup>1</sup>, pelo que o prognóstico se torna relativamente favorável nestes casos, uma vez que estamos perante lesões cujo tratamento curativo poderá passar pela sua ressecção total sem remanescência de doença após a intervenção. De acordo com dados americanos retirados da *Surveillance Epidemiology and End Results* (SEER) da *National Cancer Institute* (NCI) em doença estadiada como I ou II, os doentes apresentam uma taxa de sobrevivência aos 5 anos após ressecção da lesão de cerca de 90%.<sup>2</sup> Em Portugal, os protocolos de rastreio permitem também um diagnóstico precoce de CCR, tendo sido associada a maior taxa de mortalidade ao maior número de diagnósticos feitos na última década.<sup>3</sup>

O diagnóstico de CCR tem vindo a aumentar nos últimos 10 anos, assim como o aumento do diagnóstico de CCR metastizado (mCCR), pelo que 20 % dos doentes continuam a ter um diagnóstico tardio.<sup>4</sup> Além do diagnóstico de metástases *de novo* (metástases síncronas), também é frequente o diagnóstico de metástases, no contexto de recorrência, em doentes de Estadio II/III, após cirurgia curativa/ ablação loco-regional (metástases metácronas) no prazo de 5 anos (cerca de 25% – 30%).<sup>5</sup> Embora a sobrevivência deste grupo seja muito inferior quando comparada à de doentes em estadios mais favoráveis, esta tem vindo a aumentar nos últimos 20 anos, sendo que a sobrevivência média atual é de cerca de 30 meses, analisada em estudos de fase III e estudos observacionais.<sup>6</sup> Especulam-se vários fatores que possam ter contribuído para este impacto positivo na sobrevivência média dos doentes com mCCR, entre os quais saliento os seguintes:<sup>4,7,8</sup>

- *Follow-up* mais apertado após ressecção da lesão primária que possibilita a deteção precoce de lesões secundárias;
- Implementação de cuidados continuados que permitem uma integração ótima de medidas de suporte ao doente e de vigilância;
- Maior eficácia de estratégias terapêuticas sistémicas usadas, como introdução de novos regimes de tratamento e seleção de biomarcadores de doença;
- Melhoria das técnicas de imagem usadas que possibilita o diagnóstico precoce de lesões.

Após o estabelecimento do diagnóstico e do estadiamento, é necessário escolher a estratégia terapêutica mais adequada, sendo que esta abordagem vai depender essencialmente de fatores relacionados com o doente, com a lesão primária e com as metástases em si.

Atualmente existem diferentes abordagens para o tratamento da doença metastática por CCR, sendo sempre necessário definir o local da metastização, a existência de metástases única ou múltiplas, o potencial de ressecabilidade das lesões e o objetivo do tratamento.<sup>9</sup>

Sabe-se que o fígado é o local predileto para metastização no CCR, sendo que 70% dos doentes apresentarão lesões hepáticas no momento do diagnóstico. Seguidamente, a disseminação é mais frequente para o pulmão (24%), para nódulos linfáticos à distância (16%) e para o peritoneu (15%).<sup>10</sup> Estão ainda descritas outras localizações, como osso e Sistema Nervoso Central (SNC), embora estas sejam menos frequentes. É possível correlacionar a localização das metástases com o prognóstico: de acordo com *Riihimaki M et al.*, verificou-se que as metástases pulmonares tinham o melhor prognóstico (com uma sobrevivência média de 14 meses), seguidas pelas hepáticas (9 meses), ósseas (5.5 meses) e as do SNC (4 meses).<sup>11</sup> A presença de lesões localizadas num único órgão (estadio M1a) ou múltiplos (M1b) no momento de diagnóstico também influencia o prognóstico. Assim sendo, doentes cujas lesões estavam confinadas a um único órgão (p.e. o fígado) têm maior sobrevivência, comparativamente a doentes de estadio M1b.<sup>10</sup>

Todos estes fatores são equacionados e discutidos no âmbito de uma equipa multidisciplinar (MDT). Estas equipas deverão ser compostas por: cirurgiões da área colorretal, hepato-biliar e torácica, por oncologistas, imagiologistas e um patologista. Os doentes deverão ser tratados em centros especializados em tratamento de carcinomas do cólon metastizado ou, caso tal não seja possível, em centros que pertençam a uma rede cujo contacto com MDT virtuais seja facilitada.<sup>6</sup>

Após discutido cada caso na MDT, é escolhida a melhor abordagem terapêutica. Dentro das diversas modalidades, enumeram-se algumas, que ao longo do trabalho serão discutidas: Ressecção cirúrgica, Tratamento Ablativo, Quimioterapia, Anticorpos monoclonais.<sup>6</sup>

Com este trabalho e com a revisão da literatura existente pretende-se explorar resumidamente as diferentes abordagens terapêuticas (sejam elas curativas ou paliativas) usadas atualmente no contexto da orientação terapêutica mCCR, de forma a permitir a sistematização das mesmas e destacando as recomendações atuais.

## Materiais e Métodos

Para a realização do presente artigo de revisão, procedeu-se à pesquisa de artigos originais, artigos de revisão, meta-análises e ensaios clínicos escritos em inglês, publicados no período entre 2008 e 2018.

A pesquisa foi realizada nas bases de dados PUBMED e EMBASE, através das seguintes palavras-chave *Colon Cancer* em combinação com *Treatment, Metastasis, Surgery*. A última pesquisa foi realizada a 14 fevereiro de 2019.

Obteve-se um total de 2758 artigos. Após a pesquisa, foram usados o título e o *abstract*, sequencialmente, tendo sido incluídos 229 artigos com os seguintes critérios de inclusão: estratégias terapêuticas em metástases síncronas e metácrônicas por carcinoma do cólon e terapias ablativas locais. Destes, foram selecionados para o trabalho 49 referências pela relevância do seu conteúdo, após a sua análise. Foi ainda realizada uma pesquisa manual com obtenção de *guidelines* internacionais (*European Society for Medical Oncology* (ESMO), *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN)), estudos para o esclarecimento de epidemiologia e artigos referentes a critérios de ressecabilidade de lesões metastáticas.

O material recolhido para a realização do trabalho perfaz um total de 61 artigos científicos.

Destas referências, foram usadas 11 para a introdução; 10 para esclarecimento de determinantes de estratégia terapêutica, 20 para o estudo de Terapêuticas Locais Ablativas, 20 para o estudo do tratamento de metástases síncronas, 3 no estudo do tratamento de metástases metácrônicas e 4 no esclarecimento do uso de transplantação hepática como abordagem terapêutica (sendo que algumas referências repetem-se em diferentes capítulos do trabalho). Todas as referências usadas para a realização do trabalho encontram-se apresentadas no último capítulo (“Referências Bibliográficas”).

Após a apreciação criteriosa dos artigos selecionados, elaborou-se a presente revisão de literatura.

## Resultados

Tal como descrito anteriormente, com este trabalho pretende-se fazer uma revisão das abordagens terapêuticas usadas em doença metastática por carcinoma do cólon. Assim sendo, apresenta-se neste capítulo a terapia ablativa local usada em contexto de doença oligometastática e terapêuticas usadas em contexto de metástases síncronas e em contexto de metástases metácronas. Previamente a estes subcapítulos, apresentam-se ainda, resumidamente, os fatores que determinam a escolha da estratégia terapêutica e os critérios de ressecabilidade das lesões hepáticas e pulmonares.

### Como Determinar a Estratégia Terapêutica

Para o tratamento de uma lesão tumoral, antes de mais, é necessário definir qual a estratégia terapêutica mais adequada, podendo esta ter uma abordagem multimodal ou uma terapêutica sistémica como primeira linha de atuação.

#### *Fatores Determinantes*

Existem vários fatores determinantes a considerar na escolha da abordagem terapêutica. De forma a sistematizar estes mesmos fatores, a ESMO dividiu estes fatores em três grupos: fatores relacionados com a lesão, fatores relacionados com o doente, fatores relacionados com a terapêutica.<sup>6</sup>

1) Fatores relacionados com a lesão:

São fatores interligados com as características intrínsecas do tumor. Incluem a apresentação clínica, a localização, as características biológicas do tumor (como por exemplo a presença de mutações RAS e BRAF ou a presença de instabilidade de microssatélites (MSI) ou reparações *mismatch* (MMR)).<sup>12-14</sup>

2) Fatores relacionados com o doente:

São fatores dependentes das características próprias do doente em causa. Neste grupo encontram-se a idade, a função orgânica, comorbilidades, a atitude do doente perante a doença, a expectativa que o doente tem do tratamento, a motivação, as preferências na abordagem a tomar.<sup>15</sup>

3) Fatores relacionados com a terapêutica:

São fatores que se associam às abordagens terapêuticas em si, como por exemplo a toxicidade da terapêutica (um dos fatores de maior peso), o tipo de administração

necessária e a sua flexibilidade, a qualidade de vida expectável após a administração da terapêutica.

Através da análise destes fatores, os doentes são classificados como aptos ou não aptos, sendo que os aptos são doentes que poderão ser sujeitos a terapêuticas mais agressivas (como por exemplo a combinação de várias estratégias terapêuticas).

### Critérios de Ressecabilidade das Lesões Metastáticas

Está estabelecido universalmente na prática clínica que a definição de ressecabilidade das lesões metastáticas deverá ser feita logo no início da abordagem do doente, pela MDT. Esta definição é essencial para a escolha da estratégia terapêutica, uma vez que poderá estar ou não indicada a ressecção imediata das lesões, como se descreve mais à frente.<sup>6</sup>

Dependendo da localização das lesões, os critérios para a definição da sua ressecabilidade diferem. Neste trabalho apresentam-se os critérios de acordo com as localizações mais frequentes de metastização: hepática e pulmonar. Mais à frente será discutida a ressecabilidade das lesões peritoneais e cerebrais.

#### *Critérios de Ressecabilidade de Metástases Hepáticas*

Universalmente, incluindo a análise de recomendações da NCCN e da ESMO, aceita-se como completamente ressecável uma lesão que é excisada com margens negativas e que permite a preservação de dois segmentos hepáticos funcionais em continuidade e que mantenham intactas a sua vascularização arterial e portal, tal como a sua drenagem venosa e biliar.

A ressecção prévia de margens livres (R0) do tumor primário é a abordagem inicial mais indicada, embora possa ser feita em simultâneo com a ressecção das lesões metastáticas, dependendo das condições de operabilidade do doente;<sup>12</sup>

Além disto, é necessário avaliar a função dos segmentos hepáticos remanescentes, uma vez que em parênquima normal é possível uma redução do volume hepático até 20%, para manutenção de função, mas em casos de fibrose poderá ser necessária a manutenção de 40% do volume.<sup>16</sup>

De acordo com *Leung et al*, dever-se-á ainda considerar uma contraindicação absoluta à excisão de lesões hepáticas com intuito curativo a existência de doença extra-hepática

(EHD), se todas as lesões não forem passíveis de serem excisadas, pelo pobre prognóstico que já evidenciado nestas situações.<sup>17</sup> No entanto, caso a EHD esteja controlada e seja limitada, em doentes selecionados poder-se-á optar pela ressecção das lesões hepáticas, uma vez que a excisão está associada a uma sobrevivência de 47% em três anos.<sup>18</sup> A existência de uma boa resposta à quimioterapia deve constar como critério de seleção de doentes para excisão de lesões hepáticas, no entanto *Viganò L et al* constataram que, embora marcador de mau prognóstico, a progressão tumoral sob efeito de quimioterapia neoadjuvante (QNA) não deve constar como uma contraindicação absoluta à excisão das lesões, exceto se existirem mais do que três lesões de maior diâmetro superior a 5 cm ou se existir CEA superior a 200 ng/dL, em doentes cuja QNA esteja indicada.<sup>19</sup>

Na Tabela 1 encontram-se resumidos os critérios de ressecabilidade relativos a lesões hepáticas.

Tabela 1 - Critérios de ressecabilidade de metástases hepáticas. (Adaptado de Chakedis J *et al* Surgical Treatment of Metastatic Colorectal Cancer. Surgical Oncology Clinics of North America, 2018).

#### Critérios de ressecabilidade de lesões hepáticas em CCR

Ressecção R0: sem tumor microscópico na margem

Função e volume pós-operatórios adequados

- Pelo menos 20% do volume total hepático com função normal
- Pelo menos 30% se presentes lesões associadas a quimioterapia
- Pelo menos 40% se cirrose ou fibrose presente por outra causa
- Pelo menos dois segmentos contínuos com fluxos arterial e portal, drenagem venosa e biliar intactas

Doença extra-hepática limitada e ressecável

- Ausência de linfadenopatias portais ou múltiplos locais de metastização

Progressão limitada pela administração de quimioterapia pré-operatória

- Ausência de novas lesões hepáticas após quimioterapia

Capacidade do próprio doente de suportar uma cirurgia



### *Crítérios de Ressecabilidade de Metástases Pulmonares*

Nas últimas décadas, pouco avanço existiu no que diz respeito ao estabelecimento de novos critérios de ressecabilidade de lesões pulmonares. Os critérios em causa, recomendados em *guidelines* como NCCN, são: controlo do tumor primário com ressecção R0, ausência de lesões extra torácicas e manutenção de uma reserva funcional pulmonar adequada, tal como representado na Tabela 2, assim como alguns indicadores de mau prognóstico.<sup>12,20</sup>

Tabela 2 - Critérios de ressecabilidade de lesões pulmonares e indicadores de mau prognóstico. (Adaptado de Chakedis J, Schmidt CR. Surgical Treatment of Metastatic Colorectal Cancer. Surgical Oncology Clinics of North America, 2018)

<b>Crítérios de ressecabilidade de lesões pulmonares em CCR</b>
Ressecção R0: sem tumor microscópico na margem
Controlo do tumor primário
Ausência de doença extrapulmonar ou doença hepática ressecável
Tolerância à ressecção pulmonar
<b>Fatores de mau prognóstico de metástases pulmonares</b>
Apresentação síncrona das lesões
Intervalo livre de doença curto (<24meses)
Elevados níveis de CEA
Adenopatias hilares ou mediastínicas
Presença de doença extrapulmonar, exceto de localização hepática

### Doença Oligometastática e Terapia Ablativa Local

Doença oligometastática (OMD) define-se como a presença de 5 ou mais lesões em até 3 locais diferentes. Nestas situações, o uso de Terapia Ablativa Local (TAL) poderá ser benéfico para um melhor controlo da doença e melhoria da situação clínica do doente. Assim sendo, em casos de OMD, o objetivo terapêutico deverá basear-se na ablação

completa de todas as lesões, com ressecções cirúrgicas R0, com o auxílio de TAL na abordagem inicial ou após terapia de indução com terapêuticas sistêmicas.

Em casos de OMD confinada num único órgão, o potencial curativo é apreciável, pelo que a ressecção cirúrgica se tornou o tratamento *standard* nestas situações. No entanto, em casos de OMD extensa, envolvendo várias localizações, o papel da cirurgia torna-se controverso, ganhando importância as TALs, com o intuito de controlo de doença (primária e secundária) a longo-termo, podendo ter até impacto na sobrevivência.<sup>6,21</sup>

As TALs mais estudadas e com impacto prognóstico melhor estabelecido são as dirigidas para as lesões hepáticas. Neste grupo, encontram-se várias técnicas representadas na Figura 1.

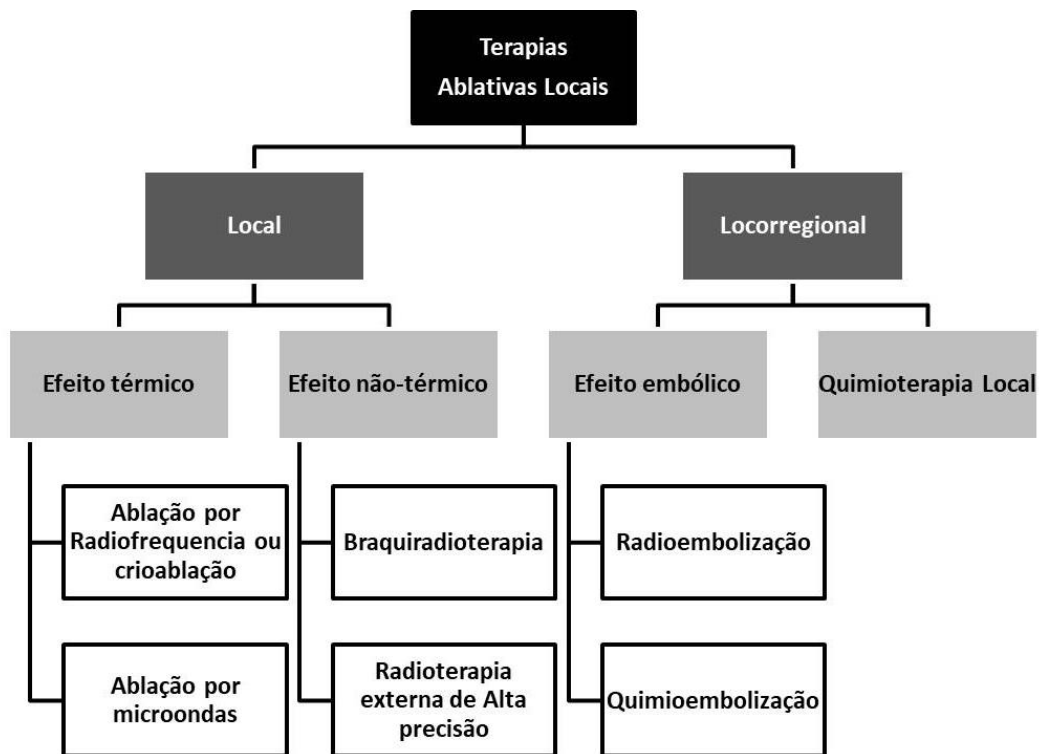


Figura 1 - Exemplos de Terapia Ablativa Local. (Adaptado de ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. Ann Oncol, 2016)

### *Ablação Térmica*

Esta técnica é aplicada muitas vezes em casos de metastização hepática, embora limitada pelo tamanho das lesões que não deverão exceder os 3 cm de maior diâmetro. No entanto, quando combinada com ressecções cirúrgicas, esta técnica poderá ter impacto positivo na sobrevivência do doente, tal como descrito por autores como *Ruers e Evrur*.<sup>21,22</sup>

No contexto de metástases pulmonares, a ablação também pode ser utilizada. O estudo *RAPTURE*<sup>23</sup> demonstrou uma resposta completa à terapia em 88% dos doentes ao fim de 1 ano de avaliação. *Petre et al.* também demonstraram que a ablação térmica de lesões pulmonares tem impacto na sobrevivência dos doentes e no controlo da doença: a sobrevivência ao ano, 2 anos e 3 anos foi respetivamente de 95%, 72% e 50%, enquanto que a taxa de sobrevivência livre de progressão tumoral (PFS) foi de 92%, 77% e 77%.<sup>24</sup>

Uma revisão sistemática realizada por *Schlijper et al.* tentou comparar qual a técnica com melhor controlo local de doença: ressecção cirúrgica, ablação ou radioterapia estereotáxica. De 27 estudos analisados, não foi possível retirar conclusões pela falta de estudo em fase III.<sup>25</sup>

### *Radioterapia Estereotáxica*

A Radioterapia Estereotáxica (SABR) é uma técnica terapêutica que permite direcionar radiação de alta intensidade para uma área pequena.

Tal como a ablação térmica, está relacionada com altas taxas de controlo local de doença. *Comito et al.* estudaram o impacto da SABR ao ano, aos 2 e aos 3 anos no controlo local de doença (sobrevivência de 85%, 75% e 70% em lesões pulmonares e 95%, 90% e 85% em hepáticas) e taxas de PFS (56% ao ano e 40% aos 2 e 3 anos).<sup>26</sup>

Outros autores confirmam o mesmo impacto positivo da SABR, essencialmente no controlo local de lesões pulmonares, como *Filippi et al.* (taxas de controlo local ao ano e aos 2 anos de 93,4% e 88,1%, respetivamente).<sup>27</sup> É também indiscutível o seu papel no controlo de doença metastática no fígado.<sup>22,25,26,28</sup>

A ESMO e a NCCN recomendam o uso de ablação térmica ou radioterapia estereotáxica em doentes com lesões hepáticas metastáticas irressecáveis. Para além disso, a NCCN seleciona doentes cujas lesões hepáticas são ressecáveis mas não reúnem condições para serem sujeitos a cirurgia. No entanto, estudos retrospectivos demonstraram uma menor

eficácia terapêutica da SABR em relação à ressecção.<sup>29,30</sup> Em lesões pulmonares, o seu uso também deverá ser considerado em casos de limitação à sua ressecção.<sup>6,12</sup>

#### *Quimioembolização Arterial (TACE) e Quimioterapia por Infusão Arterial Hepática (HAI)*

A TACE pressupõe a cateterização de um vaso arterial com consequente administração de quimioterapia sendo que, desta forma, a quimioterapia é dirigida a um local. Por outro lado, a infusão arterial pressupõe a colocação de uma bomba infusora, por exemplo, durante uma ressecção hepática para permitir quimioterapia hepática dirigida.

De acordo com *Moutinho et al.*, quando comparadas estas duas técnicas (e especificamente falando de lesões metastáticas localizadas ao fígado) pela análise de vários estudos, existe uma diferença considerável na taxa de conversão de ressecabilidade (HAI com 27-29% e TACE com 0-7%) e da sobrevivência média sem e com EHD (32 e 16 meses para HAI e 11 e 6 meses para TACE).<sup>31</sup>

É preciso ter em mente as limitações da HAI, que requer uma seleção cuidada dos doentes que podem ser intervencionados para colocação da bomba infusora e uma vigilância apertada pela potencial toxicidade biliar causada.<sup>12</sup>

Outra modalidade de quimioterapia dirigida é a por infusão de *beads* (DEBERI), em contexto de metastização hepática, também se encontra a ser estudada e comparada com quimioterapia sistémica, quanto à eficácia e efeitos adversos. *Bhutiani et al.* concluíram que a DEBERI apresenta melhores resultados que a quimioterapia sistémica com menores efeitos adversos<sup>32</sup>, tal como *Fiorentini et al.* (sobrevivência média de 22 meses vs 15 meses; PFS de 7 meses vs 4 meses).<sup>33</sup>

#### *Radioembolização (SIRT)*

Radioembolização envolve normalmente a administração de Itrio-90 ligado a uma resina ou partículas de vidro que são injetadas na artéria hepática.

Um estudo randomizado em fase III (*SIRFLOX*), veio comparar a eficácia e segurança da combinação de radioembolização com quimioterapia sistémica quando usada em primeira linha. Embora não tenha tido efeito na PFS, constatou-se um atraso significativo na progressão tumoral hepática.<sup>34</sup>

Pela sua segurança e eficácia, tanto a NCCN como a ESMO recomendam o seu uso em doença metastática hepática resistente ou refratária.<sup>6,12</sup>

*Citorredução em Casos de Carcinomatose Peritoneal*

A carcinomatose peritoneal (PC) é a invasão da cavidade peritoneal pelo tumor primário, por invasão direta ou por sementeira aquando de uma intervenção cirúrgica, seja este o único local com lesões secundárias ou não. Por norma o tratamento é de intuito paliativo, consistindo essencialmente em terapia sistémica acompanhada de cirurgia paliativa ou colocação de *stents* em doentes com obstrução. No entanto, caso estejam reunidos os critérios necessários (ressecção R0 das lesões, escassa sintomatologia, lesões restritas à cavidade abdominal, doença estável sem progressão) e o doente apresente condições para ser sujeito a uma intervenção, presente na Tabela 3, a excisão das metástases peritoneais pode ser realizada em locais com experiência.

Tabela 3 - Critérios de seleção para CCRS em carcinomatose peritoneal. (Adaptado de Chakedis J, Schmidt CR. Surgical Treatment of Metastatic Colorectal Cancer. Surgical Oncology Clinics of North America, 2018).

**Critérios de ressecabilidade de lesões peritoneais em CCR**

Ressecção R0 de baixo volume: sem tumor microscópico na margem

- Ausência de adenopatias portais ou retroperitoneais

Sintomatologia mínima

Doença circunscrita ao abdómen

- Metástases hepáticas ressecáveis

Ausência de progressão de doença após quimioterapia

Capacidade do próprio doente de suportar uma cirurgia

Em doentes seleccionados e nos quais a carcinomatose peritoneal é a única localização com lesões metastáticas, a cirurgia de citorredução completa (CCRS) e a quimioterapia peri-operatória intraperitoneal hipertérmica (HIPEC) poderão prolongar a sobrevivência do doente. A eficácia destes procedimentos está relacionada com o Índice de Carcinomatose Peritoneal (PCI), influenciado diretamente pela extensão das lesões. Nos últimos anos, determinou-se que um PCI=12 (doença peritoneal de baixo volume) era o *cut-off* ideal

(conjugado com a ausência de doença noutros locais) para a realização de CCRS e de HIPEC, devido a uma maior eficácia em índices inferiores a este valor.

*Verwaal et al.*, num estudo randomizado com *follow-up* de 8 anos, concluíram que CCRS e HIPEC aumentam significativamente a sobrevivência dos doentes através da comparação da PFS (o grupo controlo apresentou 7,7 meses enquanto que o grupo em estudo apresentou 12,6 meses) e a sobrevivência média (12,6 meses do grupo controlo *versus* 22,2 meses do grupo sob HIPEC).<sup>35</sup> Mais recentemente, *Shida et al.* chegaram a conclusões semelhantes, com um grupo de doentes cujas lesões secundárias estavam confinadas ao peritoneu, embora com uma sobrevivência média de 33,4 meses.<sup>36</sup>

Atualmente, está em análise o estudo *COMBATAC*, em fase II, com o objetivo de avaliar qual a melhor estratégia terapêutica nestes doentes, estudando o efeito de quimioterapia pré-operatória, seguida de CCRS e HIPEC, com quimioterapia pós-operatória novamente. Embora tenha sido possível concluir sobre o impacto positivo na PFS, o tempo de estudo ainda não foi suficiente para concluir acerca da sobrevivência média.<sup>37</sup>

### Abordagem Terapêutica em Metástases Síncronas

Definem-se metástases síncronas como lesões secundárias que são diagnosticadas em simultâneo com o tumor primário, independentemente da sua localização.

Este capítulo tem por base a análise das estratégias terapêuticas dirigidas às lesões secundárias atualmente recomendadas, aquando da abordagem de doentes com metástases síncronas. Assim sendo, será dividido em três subcapítulos de acordo com a localização das lesões: tratamento de metástases hepáticas e pulmonares; tratamento de metástases peritoneais; tratamento de metástases com outras localizações.

Tal como referido anteriormente, numa abordagem inicial das lesões secundárias, é necessário definir a sua ressecabilidade ou o seu potencial de conversão, pelo que o seu tratamento diverge de acordo com os princípios agora mencionados. Para efeitos de organização conceptual, consideram-se dentro de cada um dos subcapítulos as abordagens terapêuticas preconizadas em situações de lesões ressecáveis, discutindo-se num subcapítulo isolado as abordagens terapêuticas usadas perante lesões irressecáveis.

### *Tratamento de metástases hepáticas e pulmonares*

A ressecção cirúrgica de lesões hepáticas com características de ressecabilidade é o tratamento *standard*.

De acordo com as recomendações da NCCN, existem três abordagens possíveis face a lesões hepáticas ou pulmonares com características de ressecabilidade:

- 1) Ressecção das lesões hepáticas em simultâneo ou em sequência com a ressecção do tumor primário (colectomia);
- 2) FOLFOX como terapia neoadjuvante pelo período de 2 a 3 meses ou CapeOX preferivelmente, seguida de colectomia síncrona com a ressecção das lesões hepáticas;
- 3) Colectomia, seguida de um esquema de FOLFOX ou CapeOX preferivelmente (pelo período de 2 a 3 meses), com ressecção das lesões hepáticas em segundo tempo.

Em qualquer uma das abordagens, o doente deverá fazer um esquema de terapia sistémica adjuvante, sendo que, no total, o período de quimioterapia não deverá exceder os 6 meses de tratamento.

Caso só estejam presentes lesões hepáticas, uma abordagem por HAI poderá ser usada, em combinação ou não com terapia sistémica em centros com experiência na realização da técnica.<sup>12</sup>

De acordo com a revisão sistemática de 3 estudos coorte (num total de 2013 doentes) realizada por *Baltzis et al.*, as abordagens cirúrgica síncrona ou sequenciada têm resultados semelhantes a nível de complicações e sobrevivência média.<sup>38</sup>

Ainda, de acordo com *Nordlinger et al.*, num estudo randomizado de fase III com 364 doentes, a associação de quimioterapia neoadjuvante não demonstrou alterações significativas na sobrevivência média quando comparada com a sobrevivência de doentes cujo tratamento consistia unicamente na ressecção cirúrgica das metástases hepáticas. No entanto, numa análise anterior (*EORTC Intergroup trial 40983*) foi possível concluir que havia impacto na PFS quando introduzido um esquema de quimioterapia neoadjuvante com FOLFOX.<sup>39,40</sup>

As recomendações da ESMO vão de encontro às recomendações da NCCN, sendo apresentadas de seguida:

- 1) Caso as lesões tenham critérios de ressecabilidade claros, a primeira linha de tratamento deverá ser a ressecção cirúrgica, podendo optar-se por quimioterapia pré-operatória;
- 2) Se não for clara a possibilidade de ressecção completa, então dever-se-á optar por um esquema de quimioterapia pré-operatória;
- 3) Nestes doentes, a ESMO não recomenda o uso de agentes dirigidos (como o bevacizumab).

#### *Tratamento de metástases peritoneais*

Em casos de PC, embora o prognóstico na maioria dos doentes seja reservado, e dependendo dos critérios de seleção que os doentes cumprem, é possível iniciar a abordagem terapêutica através de CCRS e HIPEC.<sup>41</sup> No entanto, a sobrevivência dos doentes e o risco-benefício destas estratégias ainda não se encontram bem estudados, uma vez que ensaios estatisticamente significativos relativos à terapêutica instituída em casos de PC apresentam pequenas amostras de doentes exclusivamente com metástases peritoneais, o que torna difícil a conclusão de resultados relativos a este grupo.<sup>12</sup>

Adicionalmente às estratégias previamente referidas, é essencial a administração combinada de terapêuticas sistémicas como a quimioterapia uma vez que está relacionada com um melhor prognóstico e taxas de sobrevivência superiores.<sup>42</sup>

Nesta linha, as recomendações da NCCN dirigem-se resumidamente à atuação cirúrgica paliativa em casos de obstrução causada pelas lesões peritoneais (colectomia ou *bypass* ao local da obstrução) acompanhada de terapia sistémica dirigida a doença metastática avançada. No entanto, referem que em casos de metástases não obstrutivas, o tratamento primário assenta na abordagem através de CCRS e HIPEC, concluindo que é fulcral a elaboração de ensaios dirigidos a esta população.<sup>12</sup>

Por outro lado, a ESMO foca-se na CCRS e na HIPEC perante este tipo de lesões, sem referência específica à necessidade de terapia sistémica em PC, sumariando esta necessidade ao referir-se a doentes cujas lesões são irresseccáveis mas potencialmente convertíveis, como será discutido adiante.<sup>6</sup>



*Tratamento de metástases com outras localizações*

Devido à baixa incidência de lesões com localizações que não as previamente referidas, nenhuma das instituições referidas até agora (ESMO e NCCN) emite um parecer sobre estratégias terapêuticas dirigidas a estas lesões pouco comuns.

No entanto, alguns artigos referem estas abordagens. Enumeram-se e descreve-se de seguida algumas das localizações mais raras.

## 1) Lesões cerebrais:

As metástases cerebrais são extremamente incomuns, com uma incidência entre 0,3% e 6%, mais frequentes em doentes cujo tumor primário se encontra em localizações mais distais, como seria de esperar pelas características anatómicas da drenagem venosa e linfática da área. Mais comumente, estas lesões aparecem numa fase tardia da doença, muitas vezes após o aparecimento de outras lesões secundárias (hepáticas e pulmonares). Em casos raros (entre 2% a 10% de doentes com metástases cerebrais, de acordo com uma revisão de *Vatandoust et al.*), o cérebro é o único local com lesões secundárias.<sup>43</sup>

Através de uma revisão realizada por *Kalkanis et al.*, concluiu-se que a ressecção cirúrgica de lesões ressecáveis acompanhada de radioterapia cerebral completa (WBRT) apresenta melhores resultados no que diz respeito ao controlo da progressão das lesões cerebrais. No entanto, não existem dados suficientes para concluir sobre o efeito da ressecção de múltiplas lesões quando comparada à ressecção de lesões únicas.<sup>44</sup>

É possível também o uso de SABR em doentes que não reúnem condições para serem operados. Na Tabela 4 apresentam-se alguns critérios de seleção para ressecção cirúrgica das lesões ou uso de radiocirurgia estereotáxica (SRS).<sup>45</sup>

No entanto, os efeitos adversos destas terapias são extensos, incluindo o declínio das funções neurocognitivas, pelo que a instituição destas abordagens terapêuticas é avaliada caso a caso. *Owonikoko et al.*, numa revisão sistemática do tema, concluem que o uso exclusivo destas estratégias cirúrgicas é limitado, pelo que os avanços na eficácia do controlo e melhoria dos *outcomes* nestes doentes deverão passar pela introdução de terapêuticas sistémicas dirigidas, como por exemplo quimioterapia citotóxica, agentes inibidores de EGFR e terapia molecular direcionada.<sup>45</sup>

Tabela 4 - Critérios de seleção na ressecção cirúrgica e SRS de metástases cerebrais. (Adaptado de Owonikoko et al. *Current approaches to the treatment of metastatic brain tumours. Nature Reviews Clinical Oncology*, 2014).

<b>Cirurgia vs SRS em metástases cerebrais</b>
<b>Cirurgia com ou sem WBRT poderá ser considerada nas seguintes lesões:</b>
Efeito de massa (particularmente em lesões da fossa posterior)
Localização superficial e/ou acessível
Histologia Radiorresistente
Diâmetro máximo >30-40mm
Diagnóstico incerto
<b>SRS com ou sem WBRT poderá ser considerada nas seguintes situações:</b>
Candidatos sem condições para serem operados
Localização profunda e/ou inacessível; próxima do “cérebro eloquente”
Diâmetro máximo <20-30mm
Histologia radiosensível

## 2) Lesões Ósseas

A incidência de lesões ósseas varia entre 10 a 23% dos doentes com mCCR, mas, só cerca de 15% dos doentes com lesões ósseas apresenta esta localização como local único de metastização. Devido aos poucos casos de doentes com lesões ósseas isoladas, os dados existentes sobre comparação de abordagem terapêutica nestes casos e avaliação de taxas de sobrevivência são reduzidos. No entanto, está preconizado o uso de radioterapia ou a excisão cirúrgica das lesões, com resultados favoráveis na sobrevivência dos doentes.

Três casos clínicos reportam precisamente estas abordagens terapêuticas, concluindo sobre o efeito benéfico na sobrevivência dos doentes pelo uso de ressecção cirúrgica<sup>46,47</sup> e de radioterapia<sup>48</sup>, em doentes cujo início da instituição terapêutica foi rápido.

*Lesões irressecáveis – uso de terapias sistêmicas como primeira linha*

De acordo com recomendações da NCCN, no caso de lesões que tenham potencial de conversão para ressecabilidade, devem ser considerados esquemas de quimioterapia, com reavaliação das lesões e dos critérios de ressecabilidade a cada 2 meses. Caso a terapia sistêmica inclua bevacizumab, deve respeitar-se um intervalo de 6 semanas entre a última dose de bevacizumab e o momento cirúrgico.

A partir do momento em que a lesão se considere ressecável, dever-se-á seguir um esquema terapêutico idêntico ao já mencionado na secção anterior, embora respeitando no mínimo um intervalo de 6 meses de quimioterapia.

Em doentes cujas lesões não respondam a terapia de conversão, dever mudar-se a abordagem e avaliar as condições que o doente apresenta para fazer terapia intensiva, ou seja, não está recomendada ressecção cirúrgica.

Em lesões que se considerem irressecáveis, a NCCN recomenda esquema de quimioterapia sistêmica (FOLFURI/FOLFOX/CapeOX) associada ou não a bevacizumab.

A ressecção do tumor primário nestas circunstâncias de irressecabilidade mantém-se controversa: embora alguns estudos apontem para a melhoria da sobrevivência média e PFS<sup>49,50</sup>, outros chegam a conclusões opostas<sup>51</sup>. Inclusive o estudo prospetivo multicêntrico *NSABP C-10*, criado com o objetivo de estudar a segurança de quimioterapia paliativa em doentes assintomáticos deste grupo, concluiu que o uso isolado de esquemas de quimioterapia paliativa não estava associado a mais complicações relacionadas com o tumor primário (como oclusão intestinal), permitindo um bom controlo da doença. Concluem ainda que tais resultados permitem extrapolar que a ressecção cirúrgica do tumor primário num período inicial na maioria dos doentes não é necessária, visto que não foi demonstrada uma maior eficácia com esta abordagem.<sup>52</sup>

Também nesta área, a ESMO<sup>6</sup> emite recomendações semelhantes à NCCN: deverá ser proposto ao doente uma abordagem inicial de quimioterapia com FOLFOX com intuito de citorredução, mas tendo em conta os marcadores moleculares presentes. Em doentes cujas lesões não são previsíveis de converter, a ESMO recomenda o uso de quimioterapia com bevacizumab ou terapia com anticorpos EGFR, devendo ser alvo de reavaliações periódicas a cada 2/ 3 meses. Em casos de bom controlo de doença poderá manter-se a combinação de fluoropirimidina com bevacizumab. No entanto em algumas situações (toxicidade,

progressão tumoral, decisão do doente), esta deverá ser descontinuada e deverão ser equacionadas terapias de segunda-linha, como FOLFIRI.

Doentes classificados como não passíveis de serem sujeitos a quimioterapia, isto é não aptos, deverão ter acesso a medidas de *Best Supportive Care*.

Em caso de dúvida na classificação do doente, a MDT deverá optar pela abordagem terapêutica que considerar mais benéfica para o doente, podendo ser uma opção o tratamento com capecitabina mais bevacizumab.

#### *Considerações especiais – terapia em doentes com idade superior a 75 anos*

Embora a idade média de incidência de CCR seja aos 65 anos, a população cuja idade é superior aos 75 anos é significativa. Em vários estudos, por uma questão de seleção, estes doentes são muitas vezes excluídos pelas numerosas comorbilidades que se apresentam e pelo declínio da função orgânica relacionada com a idade, pelo que se coloca a questão: serão os tratamentos preconizados adequados a esta população idosa?

Numa tentativa de responder a esta questão, *Grande et al.* realizaram uma análise retrospectiva multicêntrica, na qual avaliaram a sobrevivência de doentes idosos com mCCR que foram sujeitos a quimioterapia. Constataram que esta população era menos frequentemente alvo de terapêutica, e quando a recebiam, esta não correspondia a abordagens *standardizadas*. Ao analisarem a toxicidade e os efeitos de terapêuticas sistémicas e cirúrgicas, concluíram ainda que este grupo beneficia do seu uso. No entanto, consideram essencial a realização de ensaios dirigidos a esta população para melhor entender o efeito das diferentes abordagens terapêuticas na mesma.<sup>53</sup>

#### Abordagem Terapêutica em Metástases Metácronas

Definem-se metástases metácronas como lesões secundárias que são identificadas 3 meses após a excisão do tumor primário (diagnosticado sem sinais de doença sistémica), ou seja, que são diagnosticadas durante o *follow-up*.

Tal como perante qualquer lesão neoplásica, é fulcral entender quais os fatores de risco associados ao aparecimento de metástases metácronas. Existindo pouca informação sobre este facto, foi realizado um estudo coorte por *Laubert et al.*, concluindo que sexo masculino, idade avançada e o estadiamento do tumor primário são fatores de mau prognóstico.<sup>54</sup>

Por contabilização estatística, a associação positiva entre o aparecimento de metástases metácronas e gânglios linfáticos com células tumorais foi feita ao longo dos anos. No entanto, não existem estudos que possam confirmar que estas metástases poderão advir dos gânglios invadidos, de tal forma que não existe uma relação concreta entre a taxa de sobrevivência dos doentes e o número de gânglios removidos na linfadenectomia aquando da ressecção cirúrgica do tumor primário. Inclusive existem ensaios que questionam a relevância das linfadenectomias radicais.<sup>55</sup> Por outro lado, o estudo coorte realizado por *Laubert et al.* contraria essas afirmações, concluindo acerca do impacto prognóstico negativo que a categorização T e N tem nestes doentes, principalmente entre doentes N0 e N2.<sup>54</sup>

Sendo que o objetivo deste capítulo é fazer uma análise das estratégias terapêuticas utilizadas até à data na presença de metástases metácronas, a divisão ideal desta secção seria por lesões ressecáveis e lesões irressecáveis. No entanto, é necessário ter em conta uma possível redundância do que já foi referido anteriormente, pela semelhança com as estratégias terapêuticas utilizadas perante lesões síncronas e pela distinção entre as duas ser baseada na avaliação dos esquemas de quimioterapia usados previamente e a existência ou não de colectomia no contexto da abordagem do tumor primário.

#### *Lesões ressecáveis*

Doentes cujas lesões sejam consideradas ressecáveis deverão ser divididos em dois grupos: doentes que foram submetidos a quimioterapia e doentes que não foram sujeitos a quimioterapia.

De acordo com a NCCN, tal como em casos de lesões síncronas, o tratamento dever-se-á basear na ressecção cirúrgica das lesões acompanhada de um esquema de quimioterapia de 6 meses no total. Mais especificamente, caso o doente não tenha previamente realizado esquemas de quimioterapia aquando da abordagem do tumor primário, deve ser oferecido um esquema de quimioterapia, preferivelmente FOLFOX ou CapeOx. No entanto, particularmente em casos cujo doente foi sujeito a esquema de quimioterapia aquando do tratamento da lesão primária, não deverão ser adicionados estes esquemas em todos os doentes. Nesta situação, deverá ser proposto um tratamento de regime ativo (i.e. terapia com agentes biológicos) para doença avançada.<sup>12</sup> Encontram-se esquematizados os esquemas de tratamento destas lesões na Figura 2, de acordo com as recomendações da NCCN.

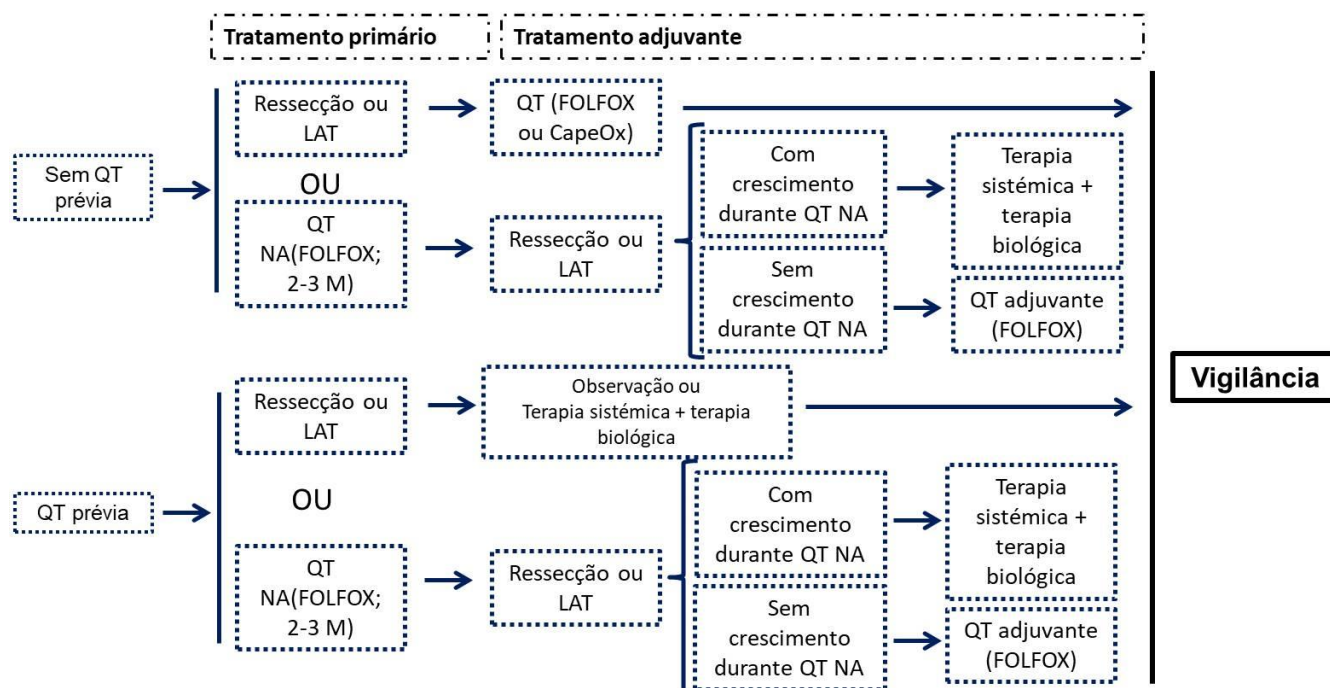


Figura 2 - Tratamento em contexto de metástases metacrônicas ressecáveis. (Adaptado de *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Colon Cancer*, 2018)

### Lesões irressecáveis

Doentes cujas lesões sejam consideradas irressecáveis (incluindo os que tenham lesões potencialmente convertíveis) deverão ser submetidos a tratamentos de regimes ativos, tendo em atenção a história prévia de quimioterapia. Especificamente no caso de lesões hepáticas, os doentes poderão ser tratados com HAI associada ou não a regimes de 5-Fluorouracil sistémico.<sup>12</sup> Estes doentes deverão ser vigiados e as lesões deverão ser monitorizadas por Tomografia Computorizada (TC) ou Ressonância Magnética Nuclear (RMN) a cada 2/3 meses.

É necessário ter em conta o estado do doente e a sua qualidade de vida antes de qualquer terapêutica ser instituída, uma vez que doentes com melhor *performance* serão capazes de manter um tratamento mais agressivo por mais tempo. Encontram-se esquematizados os esquemas de tratamento destas lesões na Figura 3, de acordo com as recomendações da NCCN.

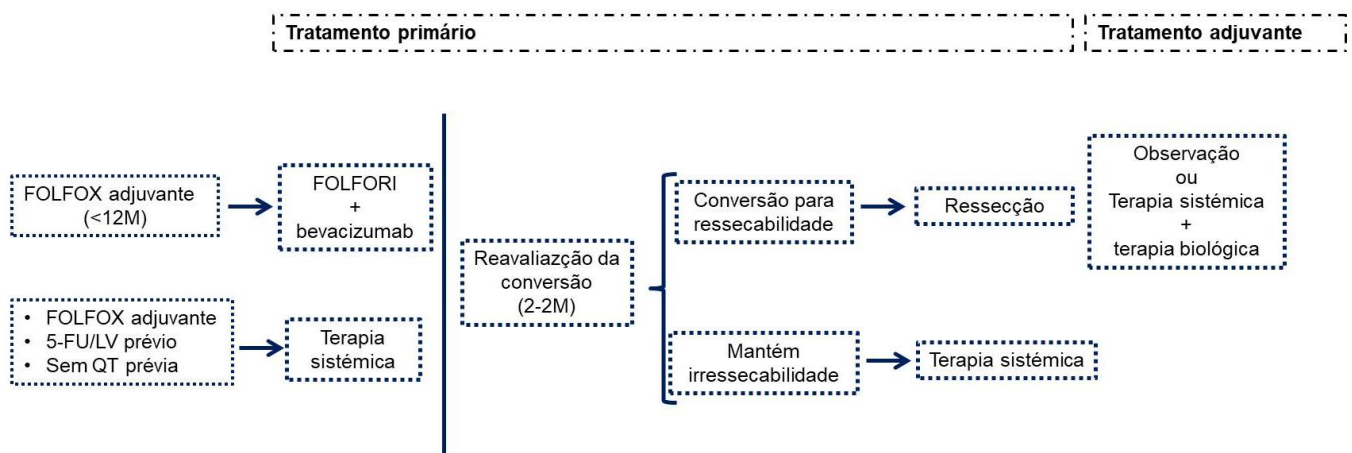


Figura 3 - Tratamento em contexto de metástases metácrônicas irressecáveis. (Adaptado de *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Colon Cancer*, 2018).

### Novas abordagens – Transplantação Hepática em Lesões Irressecáveis

Tal como discutido no subcapítulo anterior, uma das limitações na seleção dos doentes para ressecção de metástases hepáticas é o volume funcional hepático pós-operatório. Ainda, o único tratamento passível de oferecer a doentes com volume insuficiente é a quimioterapia com intuito de conversão de ressecabilidade. Assim sendo, a ideia de transplantação hepática nestes doentes tornou-se uma opção bastante atrativa, uma vez que seria possível oferecer uma ressecção R0.

Antes de 2000, vários estudos já tinham sido feitos, principalmente na área de Carcinoma Hepatocelular, mas sem resultados relevantes. Com a evolução das técnicas e dos agentes de quimioterapia, os estudos que seguiram os anos 2000 já obtiveram resultados diferentes.

Em 2013, *Hagness et al.* publicaram os resultados de um estudo (*SECA Trial*) no qual tentaram concluir sobre a sobrevivência de doentes com lesões hepáticas irressecáveis cujo tratamento consistia na transplantação hepática. Neste estudo estavam incluídos 21 doentes, cujos critérios de inclusão se baseavam na presença única de lesões hepáticas, na ressecção prévia do tumor primário e no tratamento prévio com QT de pelo menos 6 semanas. Concluíram, então, que a sobrevivência dos doentes era de 95%, 68% e 60% ao ano, aos três e aos cinco anos de *follow-up*, respetivamente. A PFS numa média de 27 meses de *follow-up* foi de 33%.<sup>56</sup>

Em 2017, *Toso et al.* publicaram um estudo de 12 doentes com lesões irressecáveis, cujo tratamento prévio à transplantação consistiu em QT com uma resposta adequada, sem progressão tumoral à data da transplantação. A sobrevivência dos doentes foi de  $83\% \pm 11\%$ ,  $62\% \pm 15\%$ , e  $50\% \pm 16\%$  aos 1, 3 e 5 anos, respetivamente. Ainda, a PFS foi de  $56\% \pm 14\%$ ,  $38\% \pm 15\%$ , e  $38\% \pm 15\%$  aos 1, 3 e 5 anos. Estes autores comparam os seus resultados ao estudo *SECA Trial*, afirmando que pode ser atingido um período de sobrevivência livre de doença, no entanto constatando algumas limitações como a possível necessidade de múltiplos tratamentos de QT prévios ao transplante.<sup>57</sup>

Em 2015, os autores de *SECA trial* e de *NORDIC-VII*, um estudo nórdico<sup>58</sup> cujo objetivo era a avaliação da PFS e sobrevivência em doentes com diferentes regimes de QT, compararam os seus resultados para averiguação da eficácia entre Transplantação hepática e QT em doentes com lesões irressecáveis. Deste modo, *Dueland et al.* concluíram que, embora o PFS seja idêntico nos dois grupos estudados, a sobrevivência média sem recorrência de doença é muito superior em doentes transplantados relativamente a doentes cujo tratamento consistiu em QT de primeira-linha (56% vs 9% ao fim de 5 anos).<sup>59</sup>

Existem vários estudos por concluir relativos ao uso de Transplantação Hepática em lesões hepáticas irressecáveis, sendo de salientar o seguinte: o conjunto de investigadores de Oslo, responsáveis pelo estudo *SECA trial*, iniciaram em 2011 um estudo randomizado de fase III com o objetivo de averiguar a eficácia e benefício desta abordagem terapêutica (*SECA-II Trial*), com um total estimado de 25 doentes.<sup>60</sup>



## Discussão

O Carcinoma Colorretal é o segundo cancro mais frequentemente diagnosticado na Europa e tem uma das maiores taxas de mortalidade entre as doenças oncológicas. Embora grande parte dos doentes se apresente em fases precoces aquando do diagnóstico, 20% só é diagnosticado já com doença disseminada (Estadio IV). Por esta razão, e pelo prognóstico reservado que estas situações possuem, foi necessário o desenvolvimento da terapêutica numa tentativa de minimizar a mortalidade associada e exponenciar a qualidade de fim de vida destes doentes.

Como prioridade, tornou-se imperativa a definição de critérios ou fatores que permitissem a seleção de doentes para as diferentes abordagens terapêuticas que se foram desenvolvendo ao longo dos anos.

Dentro dos fatores relacionados com o doente, há que ter em conta a personalidade do doente e a sua capacidade de lidar com o tratamento proposto, aspetos sociais, apoio familiar e comorbilidades associadas (doenças crónicas, hábitos tabágicos e alcoólicos, antecedentes pessoais). Uma forma de tentar avaliar de modo objetivo a qualidade de vida dos doentes e de *standardizar* os cuidados prestados é através de *performance status* analisando a dependência para atividades básicas da vida diária (ABVD) e o bem-estar geral do doente, como por exemplo o ECOG *status*.<sup>15</sup>

Fatores com marcadores histológicos da lesão primária são essenciais para a escolha do tratamento. Por exemplo, a mutação do RAS está associada a resistência à terapêutica com anticorpos anti-recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR)<sup>14</sup>, enquanto que a mutação BRAF (presente em 7% dos casos) está associada a um pior prognóstico por maior resistência em estratégias de quimioterapia.<sup>13</sup>

Outro fator essencial para a escolha da estratégia terapêutica é a ressecabilidade das lesões. Universalmente, aceita-se como totalmente ressecável uma lesão cuja excisão permite a obtenção de uma peça operatória com margem livre de doença. No caso de lesões hepáticas (Tabela 1), os critérios resumem-se aos seguintes: ressecção R0 das lesões secundárias, adequada função e volume pós-operatórios, EHD limitada e ressecável, progressão limitada pela administração de quimioterapia pré-operatória, capacidade do próprio doente de suportar uma cirurgia.<sup>12,16-19</sup> Relativamente aos critérios de ressecabilidade das lesões pulmonares (Tabela 2), apresentam-se os seguintes: ressecção R0 das lesões secundárias, controlo da progressão tumor primário, ausência de doença

extrapulmonar ou EHD ressecável, adequada função pós-operatória.<sup>12,20</sup> Em lesões peritoneais consideram-se critérios semelhantes como critérios de ressecabilidade (ressecção R0 das lesões, ausência de lesões fora do abdómen, ausência de progressão de doença com quimioterapia pré-operatória)<sup>41</sup> (Tabela 3).

Além do processo de seleção de doentes que perfaçam critérios previamente referidos, a MDT deverá investigar e definir se as lesões encontradas são síncronas (diagnosticadas em simultâneo com o tumor primário) ou metácrônicas (diagnosticadas durante o *follow-up*/após a excisão do tumor). Dependendo desta estratificação, as abordagens terapêuticas serão divergentes.

Em circunstâncias cuja doença neoplásica esteja disseminada em até 3 locais diferentes, com a presença de 5 ou mais lesões (definição de OMD), o doente poderá ser proposto para a realização de TALs. Estas técnicas são realizadas com o intuito de um melhor controlo da progressão da doença e são frequentemente auxiliares terapêuticos de ressecções cirúrgicas R0 e terapêuticas sistêmicas. Na Figura 1 é possível observar vários exemplos de TALs, sendo que se discutem algumas delas.

A Ablação Térmica, usada frequentemente em contexto de metastização hepática, é possível alcançar através da destruição de tecido por aquecimento ou pela emissão de radiofrequências por via percutânea. Com a combinação de ressecção cirúrgica das lesões, esta técnica tem um impacto positivo na sobrevivência dos doentes.<sup>21,22</sup> Em casos de metastização pulmonar, também já foi comprovado o benefício da introdução da ablação térmica das lesões.<sup>23,24</sup>

A SABR é outra técnica que permite o uso de altas doses de radiação direcionada para uma pequena área. Por isso, é útil no controlo da doença local, com atingimento mínimo de estruturas críticas e tecidos normais adjacentes às lesões. Tal como a técnica anterior, a SABR apresenta resultados muito positivos, com altas taxas de controlo de doença (tanto pulmonar como hepática) com percentagens entre os 85 e 70% ao fim de 5 anos e taxas de PFS de cerca de 40% aos 3 anos.<sup>25-28</sup>

No entanto, torna-se importante a comparação com o uso da ressecção cirúrgica no controlo destas lesões: numa revisão realizada por *Schlijper et al.* não foi possível retirar conclusões fiáveis pela falta de estudos em fase III<sup>25</sup>. Porém, outros autores demonstram a superioridade da SABR.<sup>29,30</sup> Ainda assim, a ESMO e a NCCN recomendam o uso destas

duas técnicas em doentes com lesões hepáticas irressecáveis ou com lesões ressecáveis mas sem condições de operabilidade.<sup>6,12</sup>

Também é possível a realização de técnicas relacionadas com a administração de quimioterapia dirigida como por exemplo a TACE ou HAI em doentes com lesões hepáticas, permitindo o sinergismo de ação quando combinada com ressecção hepática. Quando comparadas as duas técnicas, estudos demonstram superioridade da HAI tanto a nível da taxa de conversão como a nível de sobrevivência média.<sup>31</sup> Além destas modalidades, também é possível o uso de DEBERI, que, quando comparada com quimioterapia sistémica, apresenta melhores resultados na sobrevivência, com menos efeitos secundários, como toxicidade.<sup>32,33</sup> No entanto, não existem técnicas ideais, pelo que é preciso ter em conta as limitações do próprio doente aquando da administração de quimioterapia, mesmo que dirigida, e vigiar a toxicidade causada.<sup>12</sup>

Outra técnica de embolização é a SIRT, através da administração de Ítrio-90, que permite o controlo da progressão da doença neoplásica, em contexto de metastização hepática refratária ou resistente à terapêutica.<sup>6,12,34</sup>

Especificamente em doentes com PC, o objetivo terapêutico passa essencialmente pela palição, devido ao prognóstico reservado que a maioria dos doentes apresenta. No entanto, em lesões peritoneais ressecáveis, cujo critérios estão apresentados na Tabela 3, pode ser equacionada a excisão das metástases. Nestes doentes, se a localização das lesões for exclusivamente peritoneal e se o PCI for inferior a 12, pode ser realizada CCRS e HIPEC, uma vez que está estudado o seu impacto positivo na sobrevivência e na PFS<sup>35-37</sup>, embora sejam necessários mais estudos com períodos de *follow-up* mais alargados para ser possível concluir com segurança o impacto na sobrevivência, um dos problemas identificados no estudo *COMBATAC*.<sup>37</sup>

Tal como referido anteriormente, é primordial a definição das lesões secundárias como síncronas ou metácronas e ressecáveis ou irressecáveis pelas diferentes abordagens terapêuticas envolvidas em cada uma das situações.

Em contexto de metástases síncronas ressecáveis, o tratamento aplicado depende da localização das mesmas. Na presença de lesões hepáticas ou pulmonares, considera-se como primeira linha a excisão destas e do tumor primário, em combinação com esquemas de quimioterapia neoadjuvante, como é possível ver na Figura 4.<sup>6,12,40</sup> A realização da colectomia em simultâneo ou faseada da excisão das lesões secundárias, de acordo com

alguns autores, não parece ter diferente impacto na sobrevivência dos doentes.<sup>38</sup> Quanto a lesões peritoneais, devido ao reservado prognóstico da maioria dos doentes, as amostras em estudos que avaliem o impacto da ressecção das lesões dificultam a conclusão de resultados. No entanto, tal como já foi referido, em situações selecionadas poderá ser realizada CCRS e HIPEC<sup>6,12,41</sup> com administração combinada de quimioterapia, o que está relacionado com um melhor prognóstico e taxas de sobrevivência mais altas.<sup>42</sup>

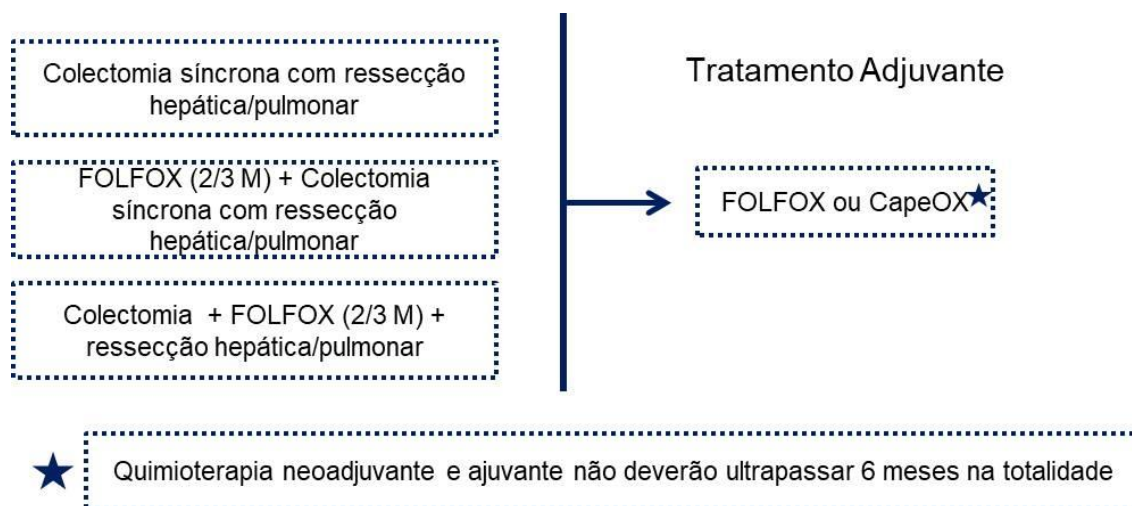


Figura 4 - Tratamento de lesões hepáticas ou pulmonares síncronas ressecáveis. (Adaptado das *guidelines* da NCCN e da ESMO).

Lesões com outras localizações, como cerebral e óssea, são mais raras. Provavelmente por este facto, nenhuma das instituições internacionais previamente referidas (ESMO e NCCN) se pronuncia sobre recomendações relativas a estas metástases. Quanto às lesões cerebrais, alguns autores concluem sobre o impacto positivo no controlo local de doença através da ressecção de lesões ressecáveis únicas acompanhada de WBRT, assim como da realização de SABR em doentes que não reúnem condições de operabilidade.<sup>44,45</sup> No entanto, é de salientar que estas terapêuticas têm efeitos deletérios nas funções cognitivas dos doentes, pelo que a sua realização deverá ser considerada caso a caso. Assim sendo, é importante o estudo de outras terapêuticas, como quimioterapia e terapia molecular dirigida, que permitam um melhor controlo da doença com menores efeitos adversos, tal como afirmam os autores *Owonikoko et al.* Relativamente às lesões ósseas, pouca informação existe sobre a atuação em doentes cujas lesões sejam únicas. De qualquer forma, está comprovado o benefício da ressecção cirúrgica das lesões ou a administração de radioterapia na sobrevivência dos doentes.<sup>46-48</sup>

Em contexto de lesões síncronas irressecáveis, a estratégia terapêutica difere. Nestes casos, é necessário avaliar o potencial de conversão para ressecabilidade, pelo que, nesta linha, deverão ser introduzidos esquemas de quimioterapia com reavaliação periódica a cada 2 meses.<sup>12</sup> Caso se verifique a conversão das mesmas, introduz-se o doente num esquema terapêutico de lesão ressecável, já previamente discutido. Se a conversão não se verificar, a ressecção cirúrgica das lesões secundárias não está indicada. Assim sendo, o doente deverá continuar com esquemas de quimioterapia sistémica (FOLFURI/ FOLFOX/ CapeOX) associada ou não a bevacizumab, de acordo com a biologia molecular das lesões. É levantada a controvérsia relativamente à ressecção do tumor primário nestas condições: enquanto alguns autores afirmam que a ressecção apresenta benefício na sobrevivência média e PFS<sup>49,50</sup>, outros consideram que quimioterapia sistémica com intuito paliativo é suficiente para permitir o controlo do tumor primário, de forma a impedir complicações relacionadas com o mesmo (como por exemplo, oclusões intestinais).<sup>51,52</sup> Em situações de toxicidade devida à quimioterapia, os regimes deverão ser alterados, sendo preferido o esquema FOLFURI nestas situações<sup>6</sup>, ou até mesmo instituídas medidas de *Best Supportive Care* caso o doente não tolere de todo a terapêutica. Em doentes cuja idade é superior a 75 anos, população muitas vezes excluída de estudo pelas múltiplas comorbilidades, a terapêutica instituída está pouco estudada, pelo que é necessária uma investigação maior para perceber a adequação dos regimes terapêuticos nesta população-alvo. A implementação das terapias sistémicas parece trazer vantagem em relação aos efeitos secundários e à toxicidade provocada, mas devido aos poucos dados existentes, devem ser realizados mais estudos na área para perceber exatamente o efeito das abordagens terapêuticas disponíveis em casos de lesões irressecáveis, tal como afirma *Grande et al.*<sup>53</sup>

Em contexto de lesões metácrônicas, alguns fatores de mau prognóstico já foram associados com sexo masculino, idade avançada e estadiamento do tumor primário.<sup>54</sup> Ao contrário do que seria expectável, existe controvérsia sobre a relação da presença de invasão ganglionar no momento de diagnóstico do tumor primário com o aparecimento de lesões metácrônicas *a posteriori*, embora continue preconizada a realização de linfadenectomia radical aquando da ressecção cirúrgica do tumor primário.<sup>54,55</sup> Em contexto de lesões ressecáveis, a base terapêutica baseia-se na realização prévia de quimioterapia. A diferença entre as duas situações é a terapia adjuvante: em casos de QT prévia poderá ser feita a introdução de terapias biológicas, enquanto que, se não houve regime de QT prévia, deverá ser introduzido um esquema de FOLFOX ou CapeOX.<sup>12</sup> Estes regimes encontram-se

esquemáticos na Figura 2. Por outro lado, em contexto de lesões metácrônicas irrissecáveis, deve testar-se o seu potencial de conversão através de regimes ativos, tendo em atenção a administração prévia de quimioterapia sistémica, tal como se encontra na Figura 3. Doentes que realizaram regimes de FOLFOX nos últimos 12 meses, deverão iniciar regimes de FOLFORI com bevacizumab, enquanto que doentes cuja QT foi realizada há mais de 12 meses ou doentes que não realizaram regimes de quimioterapia, devem iniciar regimes de terapia sistémica de acordo com a sua capacidade funcional e preferencialmente com FOLFOX associada ou não ao bevacizumab. A cada 2 meses deve ser reavaliada a conversão das lesões, uma vez que, caso estas se tornem ressecáveis, poderá ser possível proceder a sua ressecção.<sup>12</sup>

Por outro lado, a medicina evoluiu e com a investigação foi possível perceber que a Transplantação Hepática poderia ser uma abordagem terapêutica de sucesso, visto que ofereceria um ressecção R0. Vários estudos foram feitos ao longo do tempo, mas só depois dos anos 2000 é que foi possível começar a tirar conclusões positivas sobre o seu efeito na sobrevivência.<sup>56,57,59</sup> É importante salientar que os estudos realizados apresentavam sempre amostras reduzidas pelo que é necessário questionar a significância estatística dos resultados obtidos. No entanto, a realização de estudo de fase III e com randomização de doentes (considerada o *gold-standard* da investigação médica) coloca questões importantes na área da ética: será ético randomizar doentes oncológicos e comparar a sobrevivência de doentes sob terapias *standard* com a de doentes após transplantação hepática sem existência de estudos com amostras significativas que demonstrem o impacto positivo da transplantação? Provavelmente não será, tal como afirmam os autores *Gorgen et al.*<sup>61</sup> Aguardam-se assim os resultados do estudo *SECA-II* quanto à eficácia e benefício da transplantação hepática, embora com uma amostra estimada de 25 doentes, e talvez com a evolução da investigação nesta área seja possível a integração da transplantação hepática na abordagem de metastização hepática no contexto de carcinoma do cólon.

## Conclusão

Com a evolução das técnicas cirúrgicas e dos regimes de terapia sistémica, foi possível incluir a resseção de lesões metastáticas em fases iniciais de tratamento e prolongar significativamente a sobrevivência dos doentes. Também se desenvolveram técnicas e terapias ablativas, com foco na doença oligometastática, com conseqüente controlo local e até impacto positivo na sobrevivência.

Atualmente, regimes combinados de resseção cirúrgica, quimioterapia sistémica e terapias biológicas são o *gold-standard* do tratamento da doença metastática em contexto de Carcinoma do Cólon. No entanto, mesmo com a melhoria dos parâmetros analisados ao longo do trabalho, como a sobrevivência média e a PFS, a taxa de mortalidade continua a assombrar a comunidade médica. É necessária maior investigação na área para ser possível atingir um objetivo que em tempos se julgava utópico – a cura completa de doença metastática.

Podemos considerar que, com a instituição de terapias moleculares dirigidas e com a implementação de Transplantação nas abordagens terapêuticas, esse passo em direção a uma Medicina do Futuro já está a ser dado. Obviamente colocam-se questões éticas, uma vez que a investigação científica da área se baseia muito em ensaios de randomização, mas certamente que este será um problema ultrapassado pelo surgimento de novas técnicas de tratamento e uma maior amostragem para permitir a realização de estudos de não-comparação numa fase inicial.

Concluindo, foi essencialmente o sinergismo entre a quimioterapia e a cirurgia que permitiu a existência de um impacto positivo espantoso no controlo da progressão da doença metastática por Carcinoma do Cólon. A otimização dos diferentes esquemas de tratamento, retratados ao longo do trabalho, comprova isso mesmo. Aguardam-se resultados promissores no desenvolvimento de novos regimes de terapia sistémica e até mesmo na área da transplantação.

## Agradecimentos

A realização desta tese de mestrado muito deve aos inúmeros apoios e incentivos, essenciais à sua concretização e aos quais demonstrarei sempre gratidão.

Ao Professor Doutor António Bernardes e à Doutora Catarina Melo, pela orientação e colaboração, críticas, exigência e disponibilidade.

Aos meus Neuróticos, pelo incentivo, compreensão e reforço positivo que deram, não só neste último ano, mas também nos últimos nove.

À Nesi, à Orti, ao Diogo, à Lili, ao Roberto e ao Tomás pela paciência que tiveram e apoio constante que ofereceram ao longo deste percurso académico.

Ao Joel, um agradecimento especial, pelo apoio imprescindível que deu, não só na realização desta tese mas também em tudo o resto que faço, por todas as palavras de incentivo que dá, pelas críticas e conselhos, pelo amor e carinho que demonstra, que no conjunto me ajuda a lutar para ser melhor.

Por último, e pela enorme importância que sempre tiveram em toda a minha vida, expresso a minha eterna gratidão aos meus pais, à minha irmã, ao meu cunhado e à minha sobrinha, por nunca me deixarem desistir de nada, me obrigarem a ser a minha melhor versão e que sempre foram exemplos exímios de coragem, apoio, dedicação e amor.

A todos eles.

A Coimbra.

Muita obrigada.

*Inês Prior*



## Referências Bibliográficas

1. Manceau, G. *et al.* Cancer du côlon: épidémiologie, diagnostic, bilan d'extension, traitement chirurgical et suivi. *EMC - Gastro-entérologie* **9**, 1–20 (2014).
2. Ferlay, J. *et al.* Reprint of: Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *Eur. J. Cancer* **51**, 1201–1202 (2015).
3. Miranda, N., Gonçalves, C. *et al.* Programa Nacional para as Doenças Oncológicas. *Direção Geral da Saúde* (2017). doi:10.1016/B978-0-12-394812-0.00005-X
4. Manfredi, S. *et al.* Epidemiology and management of liver metastases from colorectal cancer. *Ann. Surg.* **244**, 254–259 (2006).
5. Loree, J. M. & Kopetz, S. Recent developments in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Therapeutic Advances in Medical Oncology* (2017). doi:10.1177/1758834017714997
6. Van Cutsem, E. *et al.* ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann. Oncol.* **27**, 1386–1422 (2016).
7. Conrad, C., You, N. & Vauthey, J.-N. In patients with colorectal liver metastases, can we still rely on number to define treatment and outcome? *Oncology (Williston Park)*. **27**, 1078,1083-1084,1086 (2013).
8. Saltz, L. B. *et al.* Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: A randomized phase III study. *J. Clin. Oncol.* **26**, 2013–2019 (2008).
9. Paquette, I. M., Vogel, J. D., Abbas, M. A., Feingold, D. L. & Steele, S. R. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Chronic Radiation Proctitis. *Dis. Colon Rectum* **61**, 1135–1140 (2018).
10. Holch, J. W. *et al.* Pattern and Dynamics of Distant Metastases in Metastatic Colorectal Cancer. *Visc. Med.* (2017). doi:10.1080/10509580500520859
11. Riihimaki, M., Hemminki, A., Sundquist, J. & Hemminki, K. Patterns of metastasis in colon and rectal cancer. *Sci. Rep.* (2016). doi:10.1038/srep29765
12. NCCN. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Colon Cancer.* (2018).

13. Sanz-Garcia, E., Argiles, G., Elez, E. & Taberero, J. BRAF mutant colorectal cancer: Prognosis, treatment, and new perspectives. *Annals of Oncology* (2017). doi:10.1093/annonc/mdx401
14. Tack, V. *et al.* External quality assessment unravels interlaboratory differences in quality of RAS testing for anti-EGFR therapy in colorectal cancer. *Oncologist* (2015). doi:10.1634/theoncologist.2014-0382
15. West, H. & JO, J. Performance status in patients with cancer. *JAMA Oncol.* **1**, 998 (2015).
16. Rocha, F. G. & Helton, W. S. Resectability of colorectal liver metastases: An evolving definition. *HPB* (2012). doi:10.1111/j.1477-2574.2012.00451.x
17. Leung, U. *et al.* Colorectal cancer liver metastases and concurrent extrahepatic disease treated with resection. *Ann. Surg.* (2017). doi:10.1097/SLA.0000000000001624
18. Carpizo, D. R. *et al.* Liver resection for metastatic colorectal cancer in patients with concurrent extrahepatic disease: Results in 127 patients treated at a single center. *Ann. Surg. Oncol.* **16**, 2138–2146 (2009).
19. Viganó, L. *et al.* Progression while receiving preoperative chemotherapy should not be an absolute contraindication to liver resection for colorectal metastases. *Ann. Surg. Oncol.* (2012). doi:10.1245/s10434-012-2382-7
20. Quiros, R. M. & Scott, W. J. Surgical Treatment of Metastatic Disease to the Lung. *Semin. Oncol.* (2008). doi:10.1053/j.seminoncol.2007.12.010
21. Ruers, T. *et al.* Local Treatment of Unresectable Colorectal Liver Metastases: Results of a Randomized Phase II Trial. *J. Natl. Cancer Inst.* (2017). doi:10.1093/jnci/djx015
22. Evrard, S. *et al.* Combined Ablation and Resection (CARE) as an effective parenchymal sparing treatment for extensive colorectal liver metastases. *PLoS One* (2014). doi:10.1371/journal.pone.0114404
23. Lencioni, R. *et al.* Response to radiofrequency ablation of pulmonary tumours: a prospective, intention-to-treat, multicentre clinical trial (the RAPTURE study). *Lancet Oncol.* (2008). doi:10.1016/S1470-2045(08)70155-4

24. Petre, E. N. *et al.* Treatment of pulmonary colorectal metastases by radiofrequency ablation. *Clin. Colorectal Cancer* (2013). doi:10.1016/j.clcc.2012.07.003
25. Schlijper, R. C. J. *et al.* What to choose as radical local treatment for lung metastases from colo-rectal cancer: Surgery or radiofrequency ablation? *Cancer Treatment Reviews* (2014). doi:10.1016/j.ctrv.2013.05.004
26. Comito, T. *et al.* Stereotactic Ablative Radiotherapy (SABR) in inoperable oligometastatic disease from colorectal cancer: A safe and effective approach. *BMC Cancer* (2014). doi:10.1186/1471-2407-14-619
27. Filippi, A. R. *et al.* Outcomes of Single Fraction Stereotactic Ablative Radiotherapy for Lung Metastases. *Technol. Cancer Res. Treat.* (2014). doi:10.7785/tcrt.2012.500355
28. Joo, J. H. *et al.* Local Control Outcomes Using Stereotactic Body Radiation Therapy for Liver Metastases From Colorectal Cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* (2017). doi:10.1016/j.ijrobp.2017.07.030
29. Hur, H. *et al.* Comparative study of resection and radiofrequency ablation in the treatment of solitary colorectal liver metastases. *Am. J. Surg.* (2009). doi:10.1016/j.amjsurg.2008.04.013
30. Kim, K. H. *et al.* Comparative analysis of radiofrequency ablation and surgical resection for colorectal liver metastases. *J. Korean Surg. Soc.* (2011). doi:10.4174/jkss.2011.81.1.25
31. Moutinho, V., Connell, L. C., D'Angelica, M. I. & Kemeny, N. E. Hepatic artery therapies for unresectable colorectal liver metastases: Pooled survival analysis of 968 patients from TACE, yttrium-90, and HAI studies. *J. Clin. Oncol.* **35**:4, 747–747 (2017).
32. Bhutiani, N., Akinwande, O. & Martin, R. C. G. Efficacy and Toxicity of Hepatic Intra-Arterial Drug-Eluting (Irinotecan) Bead (DEBIRI) Therapy in Irinotecan-Refractory Unresectable Colorectal Liver Metastases. *World J. Surg.* (2016). doi:10.1007/s00268-015-3386-9
33. Fiorentini, G. *et al.* Intra-arterial infusion of irinotecan-loaded drug-eluting beads (DEBIRI) versus intravenous therapy (FOLFIRI) for hepatic metastases from colorectal cancer: Final results of a phase III study. *Anticancer Res.* (2012). doi:10.32387/1387 [pii]
34. Van Hazel, G. A. *et al.* SIRFLOX: Randomized phase III trial comparing first-line

- mFOLFOX6 (Plus or Minus Bevacizumab) versus mFOLFOX6 (Plus or Minus Bevacizumab) plus selective internal radiation therapy in patients with metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* (2016). doi:10.1200/JCO.2015.66.1181
35. Verwaal, V. J., Bruin, S., Boot, H., Van Slooten, G. & Van Tinteren, H. 8-Year follow-up of randomized trial: Cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *Ann. Surg. Oncol.* (2008). doi:10.1245/s10434-008-9966-2
  36. Shida, D., Tsukamoto, S., Ochiai, H. & Kanemitsu, Y. Long-Term Outcomes After R0 Resection of Synchronous Peritoneal Metastasis from Colorectal Cancer Without Cytoreductive Surgery or Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy. *Ann. Surg. Oncol.* (2018). doi:10.1245/s10434-017-6133-7
  37. Glockzin, G. *et al.* Perioperative Systemic Chemotherapy, Cytoreductive Surgery, and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Patients With Colorectal Peritoneal Metastasis: Results of the Prospective Multicenter Phase 2 COMBATAC Trial. *Clin. Colorectal Cancer* **17**, 285–296 (2018).
  38. Baltatzis, M., Chan, A. K. C., Jegatheeswaran, S., Mason, J. M. & Siriwardena, A. K. Colorectal cancer with synchronous hepatic metastases: Systematic review of reports comparing synchronous surgery with sequential bowel-first or liver-first approaches. *European Journal of Surgical Oncology* (2016). doi:10.1016/j.ejso.2015.11.002
  39. Nordlinger, B. *et al.* Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet. Oncol.* **14**, 1208–1215 (2013).
  40. Nordlinger, B. *et al.* Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet (London, England)* **371**, 1007–1016 (2008).
  41. Chakedis, J. & Schmidt, C. R. Surgical Treatment of Metastatic Colorectal Cancer. *Surgical Oncology Clinics of North America* (2018). doi:10.1016/j.soc.2017.11.010
  42. Chua, T. C. *et al.* Influence of modern systemic therapies as adjunct to cytoreduction and perioperative intraperitoneal chemotherapy for patients with colorectal peritoneal

- carcinomatosis: A multicenter study. *Ann. Surg. Oncol.* (2011). doi:10.1245/s10434-010-1522-1
43. Vatandoust, S., Price, T. J. & Karapetis, C. S. Colorectal cancer: Metastases to a single organ. *World J. Gastroenterol.* (2015). doi:10.3748/wjg.v21.i41.11767
44. Kalkanis, S. N. *et al.* The role of surgical resection in the management of newly diagnosed brain metastases: A systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *Journal of Neuro-Oncology* (2010). doi:10.1007/s11060-009-0061-8
45. Owonikoko, T. K. *et al.* Current approaches to the treatment of metastatic brain tumours. *Nature Reviews Clinical Oncology* (2014). doi:10.1038/nrclinonc.2014.25
46. Choi, S. J. *et al.* Long-term disease-free survival after surgical resection for multiple bone metastases from rectal cancer. *World J. Clin. Oncol.* (2011). doi:10.5306/wjco.v2.i8.326
47. Onesti, J. K., Mascarenhas, C. R., Chung, M. H. & Davis, A. T. Isolated metastasis of colon cancer to the scapula: Is surgical resection warranted? *World J. Surg. Oncol.* (2011). doi:10.1186/1477-7819-9-137
48. Chalkidou, A. S., Boutis, A. L. & Padelis, P. Management of a Solitary Bone Metastasis to the Tibia from Colorectal Cancer. *Case Rep. Gastroenterol.* (2009). doi:10.1159/000239626
49. Faron, M. *et al.* Is primary tumour resection associated with survival improvement in patients with colorectal cancer and unresectable synchronous metastases? A pooled analysis of individual data from four randomised trials. *Eur. J. Cancer* (2015). doi:10.1016/j.ejca.2014.10.023
50. Ishihara, S. *et al.* Benefit of primary tumor resection in stage IV colorectal cancer with unresectable metastasis: a multicenter retrospective study using a propensity score analysis. *Int. J. Colorectal Dis.* (2015). doi:10.1007/s00384-015-2228-4
51. Alawadi, Z. *et al.* Comparative effectiveness of primary tumor resection in patients with stage IV colon cancer. *Cancer* (2017). doi:10.1002/cncr.30230
52. McCahill, L. E. *et al.* Primary mFOLFOX6 plus bevacizumab without resection of the primary tumor for patients presenting with surgically unresectable metastatic colon cancer and an intact asymptomatic colon cancer: Definitive analysis of NSABP Trial C-

10. *J. Clin. Oncol.* (2012). doi:10.1200/JCO.2012.42.4044
53. Grande, R. *et al.* Treatment of metastatic colorectal cancer patients 75 years old in clinical practice: A multicenter analysis. *PLoS One* (2016). doi:10.1371/journal.pone.0157751
54. Laubert, T. *et al.* Metachronous metastasis- and survival-analysis show prognostic importance of lymphadenectomy for colon carcinomas. *BMC Gastroenterol.* (2012). doi:10.1186/1471-230X-12-24
55. Hölzel, D., Eckel, R. & Engel, J. Colorectal cancer metastasis: Frequency, prognosis, and consequences. *Chirurg* (2009). doi:10.1007/s00104-008-1603-x
56. Hagness, M. *et al.* Liver Transplantation for Nonresectable Liver Metastases From Colorectal Cancer. *Ann Surg* (2013). doi:10.3389/fphys.2014.00228
57. Toso, C. *et al.* Liver transplantation for colorectal liver metastasis: Survival without recurrence can be achieved. *Liver Transplant.* **23**, 1073–1076 (2017).
58. Tveit, K. M. *et al.* Phase III trial of cetuximab with continuous or intermittent fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (Nordic FLOX) versus FLOX alone in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: The NORDIC-VII study. *J. Clin. Oncol.* (2012). doi:10.1200/JCO.2011.38.0915
59. Dueland, S. *et al.* Chemotherapy or Liver Transplantation for Nonresectable Liver Metastases from Colorectal Cancer? *Ann. Surg.* (2015). doi:10.1097/SLA.0000000000000786
60. S. Dueland. *A randomized controlled clinical trial to evaluate the benefit and efficacy of liver transplantation as treatment for selected patients with livermetastases fromcolorectal carcinoma.*
61. Gorgen, A. *et al.* The New Era of Transplant Oncology: Liver Transplantation for Nonresectable Colorectal Cancer Liver Metastases. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology* (2018). doi:10.1155/2018/9531925