



# 10º Curso Continuação em Cirurgia Geral do CBCSP



“Estado atual do tratamento das  
metástases hepáticas”  
Tratamento Oncológico Clínico

**DR MÁRCIO KAWANO**

**MÉDICO ASSISTENTE DO SERVIÇO DE HEMATOLOGIA  
E ONCOLOGIA DA IRMANDADE DA SANTA CASA DE  
MISERICÓRDIA DE SÃO PAULO**

# Introdução



- Diagnóstico por imagem
- Diagnóstico anátomo patológico – SEMPRE que possível<sup>1</sup>
  - Excluir diagnósticos diferenciais<sup>2</sup>
  - Análise por IHQ – localização do tumor 1ario<sup>3</sup>
  - Estadiamento patológico – estadio IV (salvo raras exceções)<sup>4</sup>

1 – guidelines on the use of liver biopsy in clinical practice

2 -Bonder A, Afdhal N. Evaluation of liver lesions. Clin Liver Dis 2012; 16:271.

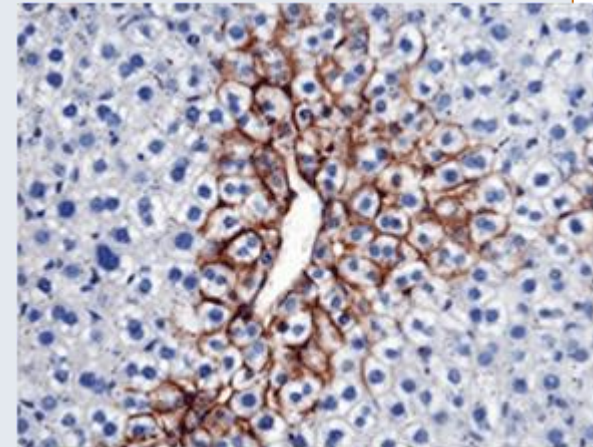
3 - [Toxicol Pathol](#). 1996 Jan-Feb;24(1):4-12.

4 - <http://www.uicc.org/resources/tnm>

# Imunoistoquímica<sup>5</sup>



- CK7+: pulmão, estômago, vv biliares
- CK20+: cólon, vv biliares
- CDX2+: cólon
- Estrógeno: mama, endométrio
- TTF1+: pulmão, tireoide
- Melan A+: melanoma



# Tumor Primário



- Correto diagnóstico do tumor primário



- Tratamento Sistêmico (sempre indicado, a exceção de alguns casos de ressecção completa de metástases)
  - Hormonioterapia
  - Anticorpos Monoclonais
  - Inibidores de tirosinoquinase (TKI)
  - Imunoterapia
  - Quimioterapia

# Hormonioterapia



- Metástase de tumor de mama com RE+ (tamoxifeno, fulvestranto, inibidores de aromatase)<sup>6</sup>
- Metástase de tumor de próstata (bicalutamida, análogo de LHRH, antagonista de LHRH)<sup>7</sup>

6 – Endocrine therapy in the treatment of metastatic breast cancer. [Semin Oncol.](#) 2001 Jun;28(3):291-304.

7 - Endocrine treatment in prostate cancer. [Semin Surg Oncol.](#) 2000 Jan-Feb;18(1):52-74.

# Anticorpos monoclonais



- Bevacizumabe (cólon<sup>8</sup>, mama<sup>9</sup>, pulmão<sup>10</sup>, rim<sup>11</sup>, ovário<sup>12</sup>)
- Cetuximabe<sup>13</sup> (cólon RAS selvagem)
- Panitumumabe<sup>14</sup> (cólon RAS selvagem)
- Trastuzumabe<sup>15</sup> (mama Her2+)
- Pertuzumabe<sup>16</sup> (mama mama Her2+)

• ...

8 – N Engl J Med 350:2335, 2004

9 – ECOG 2100. J Clin Oncol 27: 4966, 2009

10 – ECOG E4599 – N Engl J Med 355:2542, 2006

11 – J Clin Oncol 28:2137, 2010

12 – GOG 218. N Engl J Med 365:2473, 2011

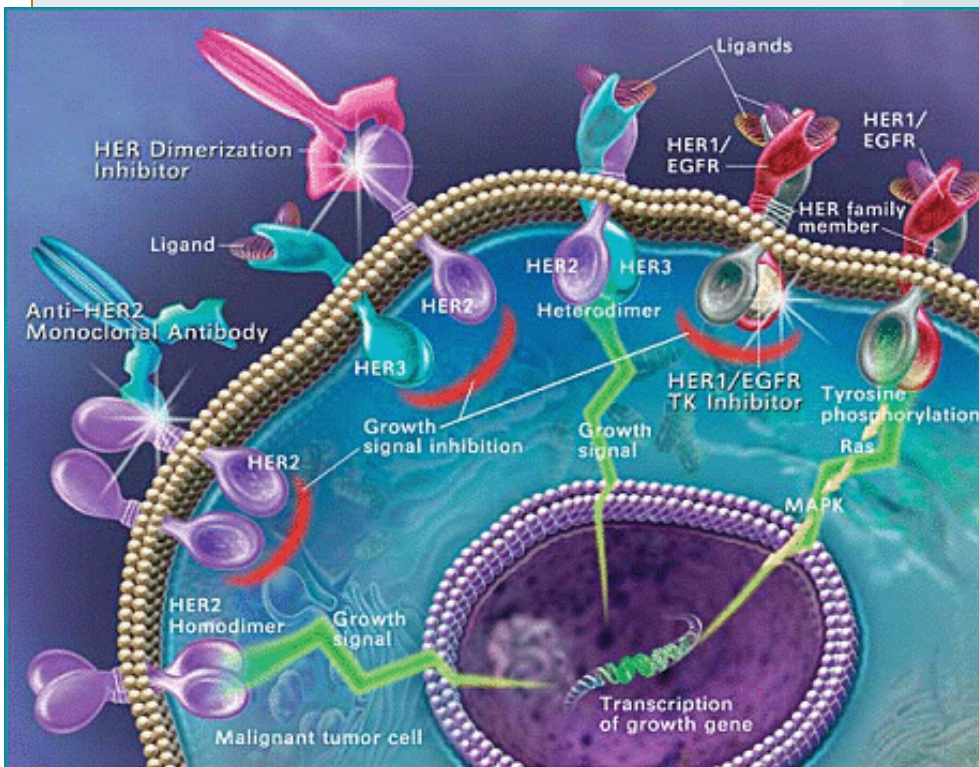
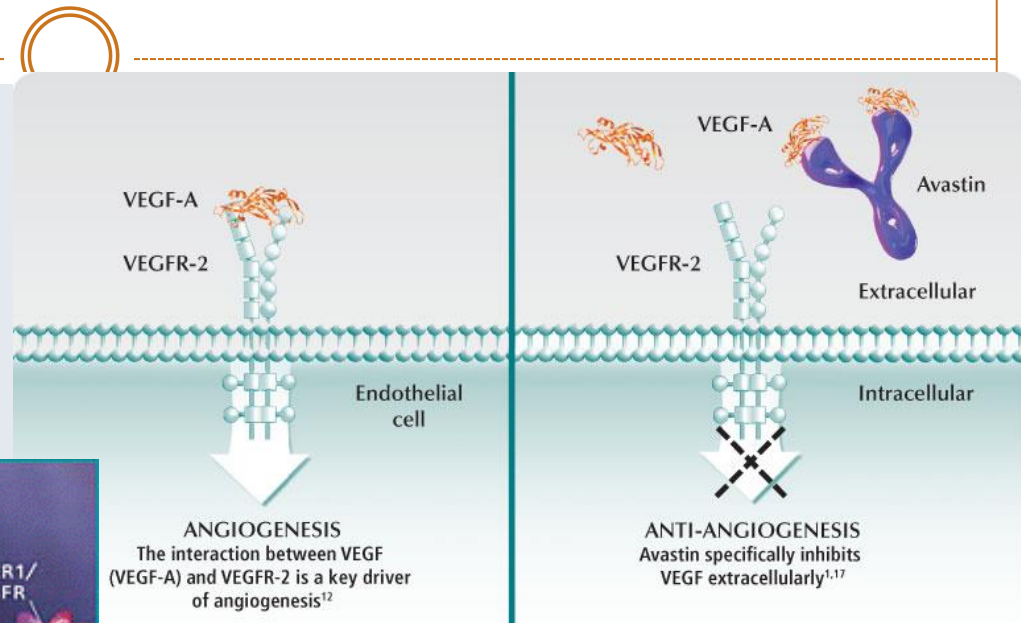
13 – CRYSTAL. N Engl J Med 360:1408, 2009

14 – PRIME. J Clin Oncol 28: 4697, 2010

15 – N Engl J Med 344:783, 2001

16 – CLEOPATRA. N Engl J Med 366:109, 2012

# Anticorpos monoclonais



# Inibidores de Tirosinoquinase (TKI)



- Sunitinibe<sup>17</sup> (rim)
- Sorafenibe<sup>18</sup> (HCC)
- Erlotinibe<sup>19</sup> (Pulmão EGFR+)
- Gefitinibe<sup>20</sup> (Pulmão EGFR+)
- Lapatinibe<sup>21</sup> (Mama Her2+)
- ...

17 – N Engl J Med 356:115, 2007

18 – SHARP. J Clin Oncol 24:4293, 2006

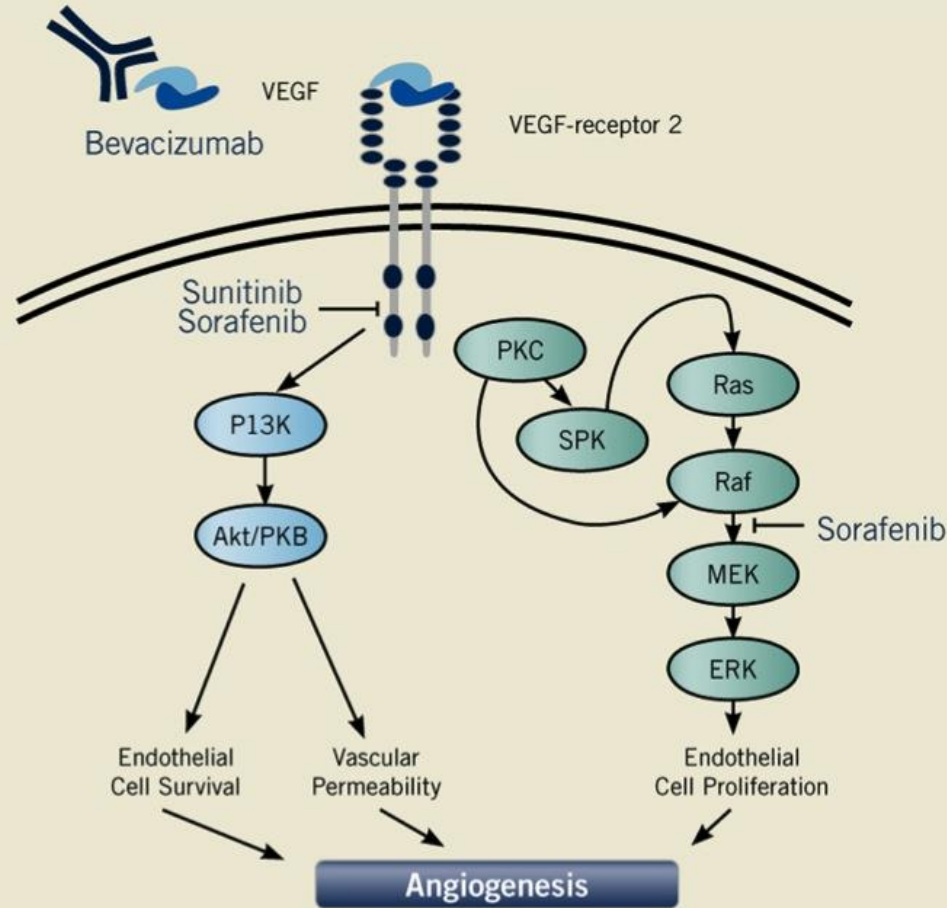
19 – OPTIMAL. Lancet Oncol 12:735, 2011)

20 – IPASS. N Engl J Med 361:947, 2009

21 – N Engl J Med 355:2733, 2006



# Inibidores de Tirosinoquinase (TKI)



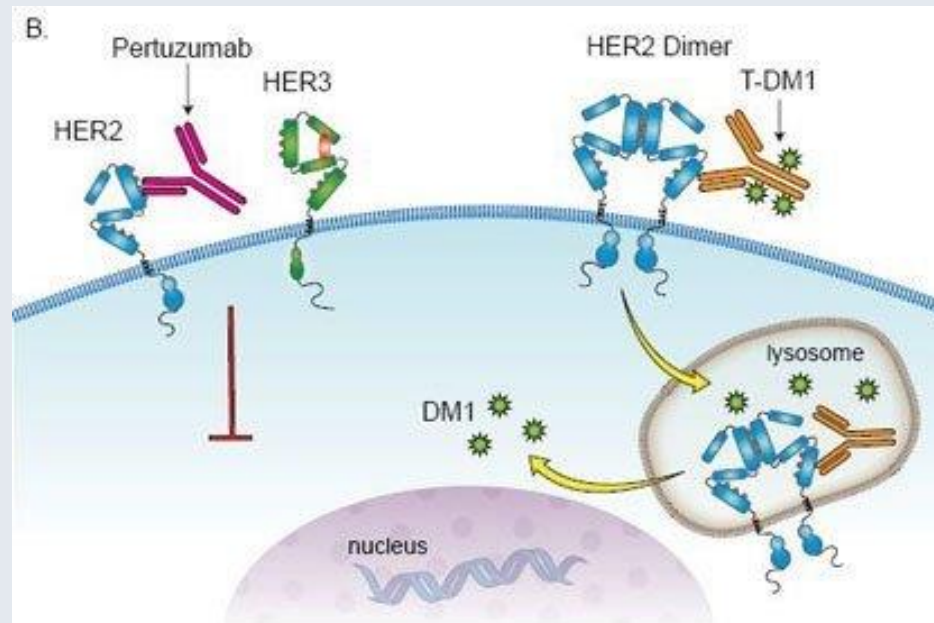
## Mechanism of Action of Inhibitors of the VEGF/VEGFR Signaling Pathway

Reprinted with permission from Rini BJ. *Clin Cancer Res* 2007;13(4):1098-106. Figure 1.

# Anticorpo monoclonal



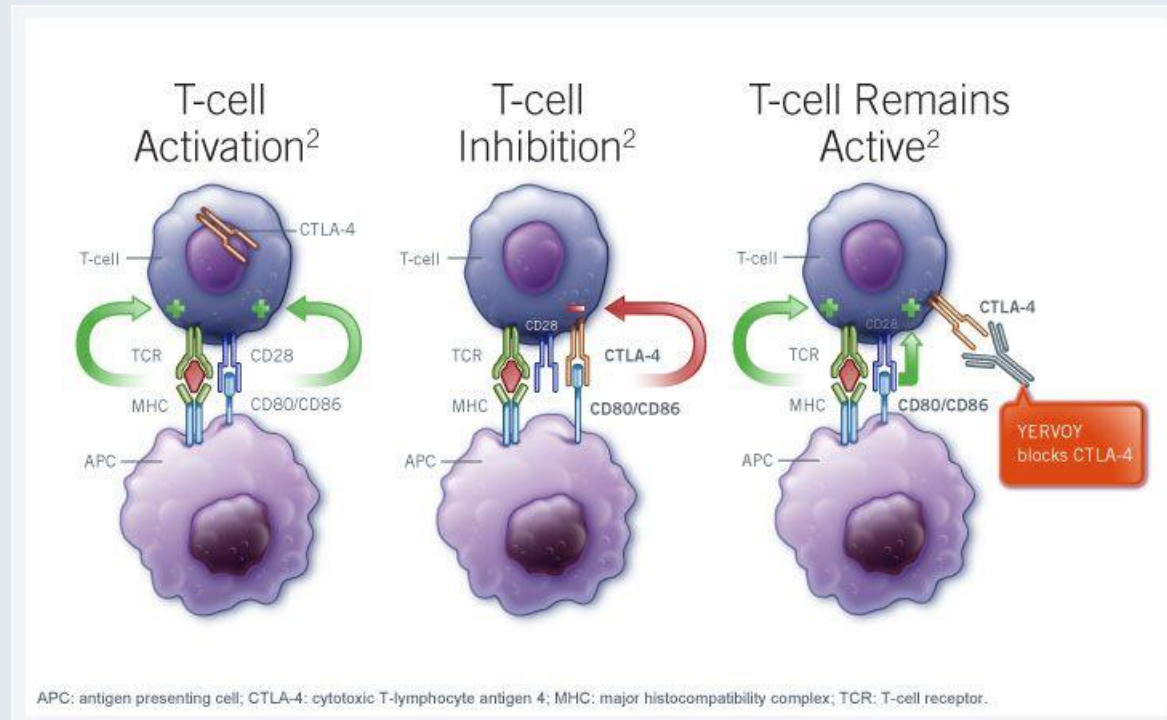
- Anticorpos monoclonais conjugados a quimioterápicos
  - Trastuzumabe entansina – TDM1<sup>22</sup> - (mama)



# Anticorpo monoclonal



- Ipilimumabe<sup>23</sup> (melanoma)



# Quimioterapia



- Inúmeros esquemas
- Combinada
- Monoterapia
- Diversas formas de utilização
  - Tratamento locorregional (quimioperfusão hepática, quimioembolização)
  - Sistêmica

# Mudança de Paradigma



- Neoplasias colorretais metastáticas
- Novas drogas, novas técnicas cirúrgicas e de controle local, melhor suporte clínico dos pacientes → sobrevida global dos pacientes com cancer colorretal metastáticos ultrapassar 20 meses<sup>24</sup>
- Doença hepática exclusiva → 36,1 meses<sup>24</sup>
- Doença hepática exclusiva ressecada → 46,7 meses<sup>24</sup> com 25 a 40% de pacientes vivos 5 anos após o diagnóstico<sup>25</sup>

**24 - Metastatic colorectal cancer-prolonging overall survival with targeted therapies.** South Asian J Cancer. 2013 Jul-Sep; 2(3): 179–185.

**25 - <http://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/type/bowel-cancer/treatment/statistics-and-outlook-for-bowel-cancer>**

# Lesões Ressecáveis x Irressecáveis



- Critérios de ressecabilidade não bem definidos, cerca de 64,5% de concordância de ressecabilidade entre cirurgias no estudo CELIM<sup>26</sup>
- Critérios mais comumente utilizados em estudos clínicos para contra-indicar a ressecção<sup>26</sup>
  - <30% parênquima hepático remanescente
  - Localização desfavorável
  - Contra-indicação clínica
  - Comportamento tumoral agressivo
  - Doença extra-hepática

# Consenso do Grupo Brasileiro de Tumores Gastrointestinais<sup>27</sup>



- **Determinantes de ressecabilidade**
  - Ausência de doença extra-hepática irressecável
  - Pacientes sem contraindicação cirúrgica
  - Doença passível de ressecção completa (RO) por cirurgião experiente
  - Estimativa pré-operatória de que pelo menos 20% do tecido hepático sadio seja preservado

# Situações Clínicas



1. Doença irresssecável
  2. Doença ressecável
  3. Doença potencialmente ressecável
- 
- A. RAS Selvagem (KRAS e NRAS Selvagem)
  - B. RAS Mutado (KRAS ou NRAS Mutado)



# 1. Doença Irressecável<sup>28</sup>



- Quimioterapia paliativa

## A) RAS Selvagem

- FOLFOX +/- Cetuximabe ou Panitumumabe
- FOLFIRI +/- Cetuximabe ou Panitumumabe
- Cetuximabe ou Panitumumabe
- FOLFOX ou XELOX +/- Bevacizumabe
- FOLFIRI +/- Bevacizumabe
- 5FU+LV ou Capecitabina +/- Bevacizumabe
- FOLFOXIRI +/- Bevacizumabe

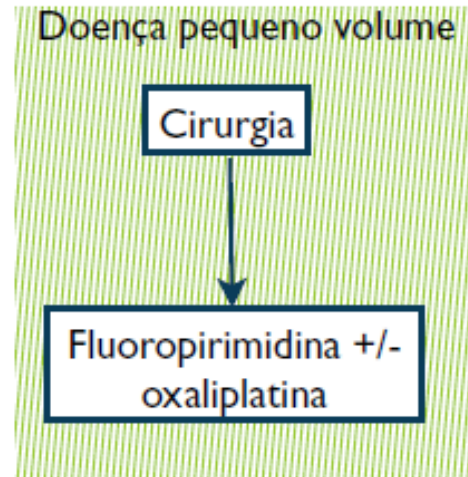
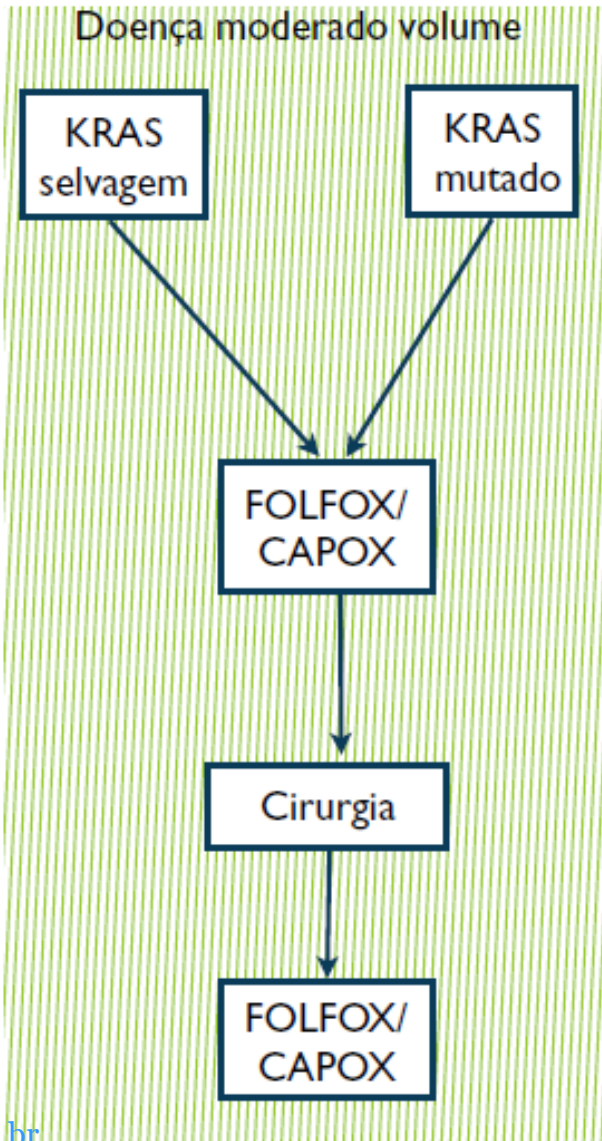
## B) RAS Mutado

- FOLFOX ou XELOX +/- Bevacizumabe
- FOLFIRI +/- Bevacizumabe
- FOLFOXIRI +/- Bevacizumabe

- Suporte clínico paliativo exclusivo

# 2. Doença Ressecável

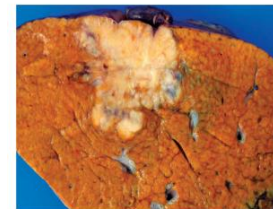
27



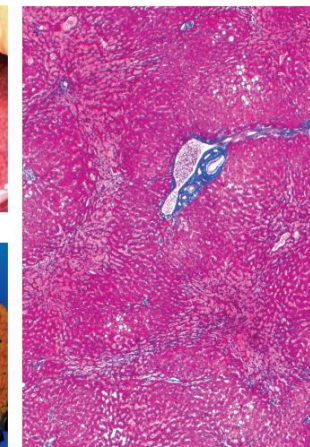
29



a Whole liver with SOS



b Cut liver with SOS



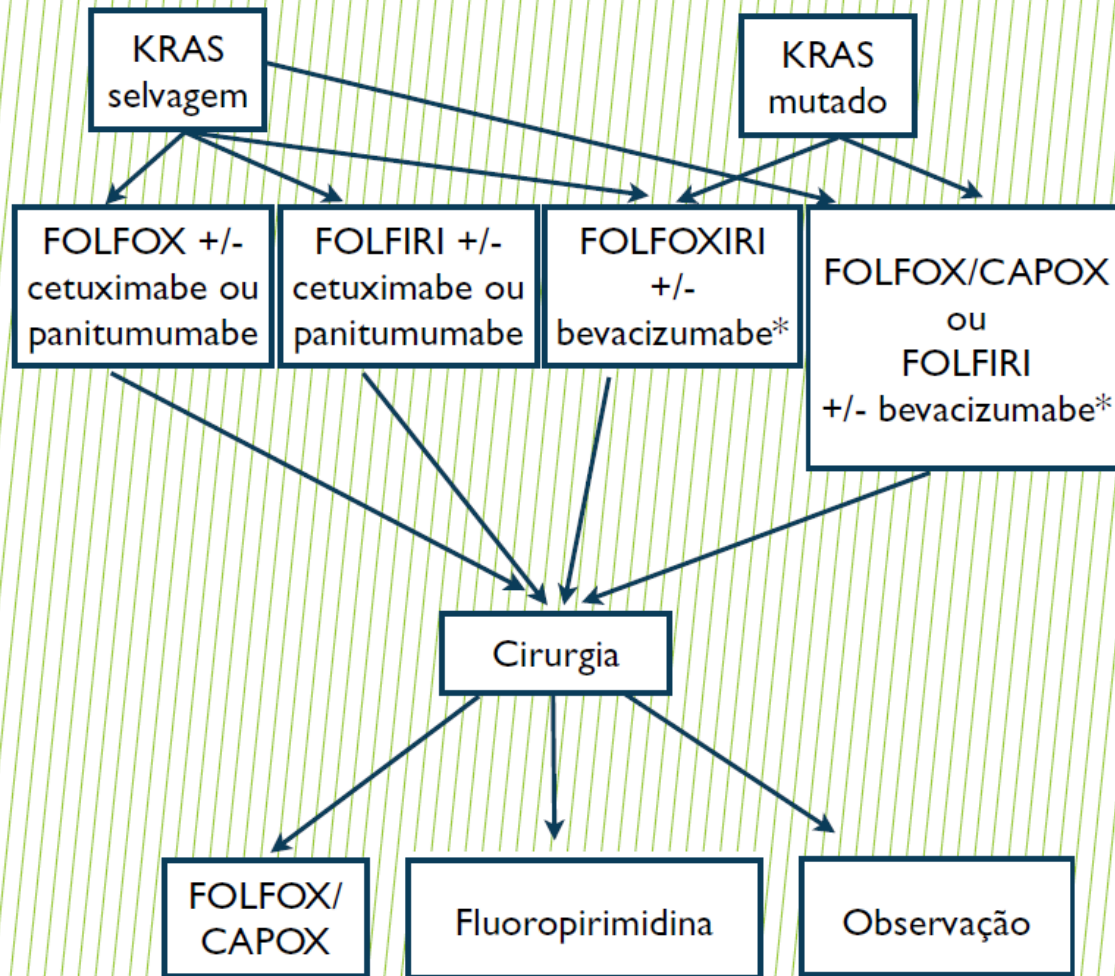
c Sinusoidal dilatation

Fig. 2 Spectrum of oxaliplatin-associated sinusoidal obstruction syndrome (SOS). a, b Macroscopic aspect of liver with oxaliplatin-associated injury ('blue' liver). The distended sinusoids lead to entrapment of erythrocytes that in turn makes the liver blue in colour (b courtesy of Dr I. Brown, Brisbane, Queensland, Australia). c Microscopic demonstration of centrilobular sinusoidal dilatation with only scattered macrovesicular steatosis (trichrome, magnification x100)

# 3. Doença Potencialmente Ressecável

27

Doença grande volume



29

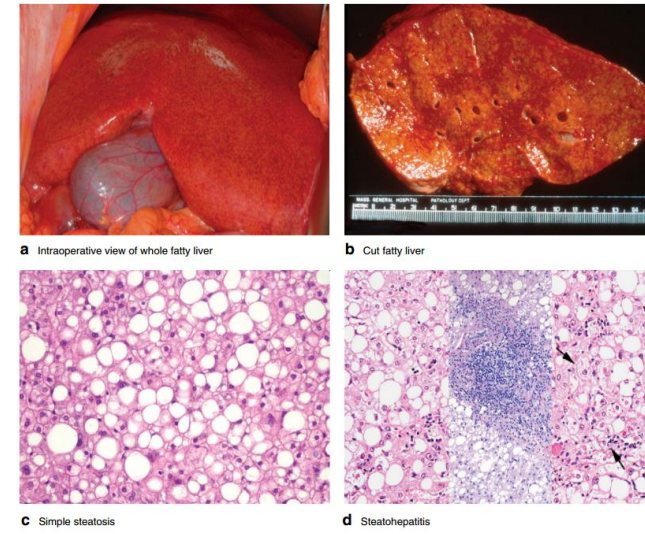


Fig. 1 Spectrum of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). a, b Macroscopic aspect of fatty ('yellow') liver. The steatotic liver is enlarged, soft and appears yellow in colour because of fatty infiltration. c Simple steatosis, the mildest manifestation of NAFLD, denotes the accumulation of large globules of fat in the hepatocytes (macrovesicular steatosis) (haematoxylin and eosin; magnification  $\times 400$ ). d Histopathological spectrum of non-alcoholic steatohepatitis. Various degrees of inflammation can be seen scattered throughout the lobule as well as in portal tracts. Hepatocyte damage is demonstrated by scattered ballooned (arrows) and apoptotic cells (haematoxylin and eosin; magnification  $\times 200$  for the right and left fields,  $\times 125$  for the centre)

\*Nos casos de uso pré-operatório de bevacizumabe, este deve ser interrompido 6 semanas antes do procedimento cirúrgico

27 - [www.gtg.org.br](http://www.gtg.org.br)

29 - <http://www.mdanderson.org/education-and-research/resources-for-professionals/clinical-tools-and-resources/physician-oncology-toolkit/conference-materials/acos-reprint-chemo-assoc-hepatotoxicity-surgery-colorectal-liver-metast-2007.pdf>

# Conclusões



- Atualmente, existem inúmeras possibilidades para o tratamento sistêmico das metástases hepáticas
- O tratamento sistêmico de escolha, bem como o prognóstico da doença, está intimamente ligada ao tumor primário
- O tratamento sistêmico das metástases hepáticas colorretais, juntamente com as demais modalidades terapêuticas, proporcionaram uma melhora importante da sobrevida global dos pacientes acometidos por essa patologia





Obrigado!

[marcio@unicaonline.med.br](mailto:marcio@unicaonline.med.br)