ACTA RADIOLÓGICA PORTUGUESA
Setembro-Dezembro 2021|Vol 33 nº3|11-17

Artigo Original / Original Article

Radioembolização de Metástases Hepáticas de Carcinoma Colorretal. Um Estudo Retrospetivo de 9 Anos numa Instituição oncológica

Radioembolization in Patients with Colorectal Cancer Liver Metastasis. A Single Centre 9-Years Retrospective Study

Marta Costa[1], Bárbara Ferreira[2], Maria Sousa[3], Nuno Costa[3], Miguel Castelo-Branco[4], Belarmino Gonçalves[3]

[1]Médica Interna de Formação Específica em Radiologia, Serviço de Radiologia, Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central, Lisboa, Portugal
[2]Aluna de Mestrado Integrado em Medicina, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade da Beira Interior, Covilhã, Portugal
[3]Médico Assistente Graduado de Radiologia (Subespecialização em Radiologia de Intervenção), Serviço de Radiologia de Intervenção, Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil, Porto, Portugal
[4]Professor Catedrático, Médico Assistente Graduado Sénior de Medicina Interna e Medicina Intensiva, Serviço de Medicina Interna, Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira, Covilhã, Portugal

Correspondência

Marta Costa
Rua do Souto, n13,
4820-555 Fafe, Portugal
email: martacosta.med@gmail.com

Recebido: 21/10/2021
Aceite: 08/12/2021
Publicado: 13/01/2022

Resumo

Introdução: O papel da radioembolização (RE) de metástases hepáticas de carcinoma colorretal (mhCCR) permanece indefinido. O presente estudo pretende avaliar os resultados e possíveis fatores de prognóstico da RE nestes pacientes.
Metodologia: Foi realizada uma análise retrospetiva de todos os doentes com mhCCR quimiorrefratárias e irressecáveis submetidos a RE numa instituição, desde janeiro de 2011 a março de 2020. A sobrevida a um ano foi determinada pelo método de Kaplan-Meier; para avaliação de fatores de prognóstico foram usados os testes log-Rank, Qui-quadrado, Fisher, Mann-Whitney e teste-t.
Resultados: Foram avaliados 30 pacientes. A idade média foi de 61,5 anos e a maioria dos doentes eram do sexo masculino (63,3%). A dor abdominal foi a complicação mais frequente (40%). O sucesso da RE (definido pela resposta tomográfica, segundo os critérios RECIST 1.1, como parcial, completa ou estável, aos três meses de seguimento) foi observado em 50% dos casos. Um estádio ≤ 3 (p<0,040), níveis de CEA < 20 ng/mL no momento do diagnóstico (p=0,035) e após a RE (p=0,023), e ausência de invasão vascular (p=0,028) ou linfática (p=0,020) na peça cirúrgica do tumor primário, bem como um tempo livre de metastização superior a um ano desde o diagnóstico (p=0,036) foram significativamente associados ao sucesso da RE. O tempo médio de sobrevivência de pacientes com e sem sucesso na RE foi de 9,4 e 8,9 meses, respetivamente.
Conclusão: A RE é uma terapêutica bem-tolerada, com resultados objetivos em metade dos pacientes tratados e com um aumento não significativo da sobrevivência dos doentes. Existem fatores de prognóstico de resposta à RE que foram identificados e que podem ajudar a selecionar melhor os doentes a tratar.

Palavras-chave

Radioembolização; Metástases hepáticas; Carcinoma colorretal.

Abstract

Introduction: The role of radioembolization (RE) in patients with liver metastatic colorectal cancer (mCRC) is still unclear. This research aims to assess the prognostic factors and outcomes of RE in these patients.
Methodology: A retrospective analysis of all patients with liver mCRC who underwent RE in a single-centre institution from January 2011 to March 2020, was performed. The one-year survival was evaluated with the Kaplan-Meier method and potential prognostic factors were analysed using the log-rank test, Mann-Whitney test, chi-square test, Fisher's test, and t-test for independent samples.
Results: Thirty patients were analysed. The median age was 61.5 years and most patients were male (63.3%). There was a low complication rate. Successful RE (defined by tomographic response, according to RECIST 1.1 criteria, as partial, complete or stable, at three months of follow-up) was observed in 50% of the cases. Cancer stage ≤ 3 (p<0,040), CEA levels at diagnosis lower than 20ng/mL(p=0,035) and after RE (p=0,023), more than one year between diagnosis of CRC and the emergence of liver metastases (p=0,036), absence of vascular (p=0,028) or lymphatic (p=0,020) invasion at the time of diagnosis were significantly associated with a successful. The one-year survival of patients with and without successful RE was 9.4 and 8.9 months, respectively.
Conclusion: RE is a well-tolerated therapy, with objective results in half of treated patients and a non-significant increase in patient survival. There are RE response prognostic factors that have been identified that may help to better select patients to treat.

Keywords

Radioembolization; Liver metastasis; Colorectal cancer.

Introdução

O carcinoma colorretal (CCR) é a terceira neoplasia maligna mais diagnosticada em Portugal, e a segunda neoplasia mais mortal do país.[1]

O fígado é local mais frequente de metastização, sendo que 20 a 30% dos pacientes apresentam metástases hepáticas no momento do diagnóstico e cerca de 70% apresentam doença metastática documentada na altura da morte.[2-7,10-12] A ressecção cirúrgica das metástases hepáticas é considerada o tratamento de eleição para estes

doentes, mas apenas 20% deles reúnem critérios para a cirurgia;[9,14,15] para estes as opções terapêuticas para controlo de doença local e aumento de sobrevida são limitadas, tendo como pilar terapêutico esquemas de quimioterapia. Contudo, um dos grandes desafios na gestão da doença é a crescente proporção de pacientes com envolvimento hepático preferencialmente hepático que mantém uma boa capacidade funcional, tendo esgotado todas as opções terapêuticas.[4,16,19] Nestes pacientes quimiorrefratários, o uso de terapêuticas loco-regionais como a RE com Ítrio-90 (90Y) torna-se relevante para aumentar o tempo livre de progressão de doença e a sobrevida.[7] A RE consiste na libertação de microesferas radioactivas (sendo o 90Y a fonte de radiação mais habitual) nos ramos arteriais hepáticos responsáveis pela irrigação tumoral ou nas artérias hepáticas lobares. A posição de administração e atividade são previamente calculados, visando otimizar a dose de radiação tumoral e poupar o tecido hepático).[17,18] Esta radiação causa necrose, fibrose e diminuição significativa da vascularização tumoral, culminando frequentemente em lesões sem viabilidade.[4,5] Vários estudos demonstram que a RE melhora a resposta ao tratamento de QT, atrasando a progressão hepática da doença e permitindo que pacientes excessivamente tratados possam ter uma pausa terapêutica sem comprometer a estabilidade da doença, com uma intervenção segura e bem-tolerada.[14,18]

O papel da RE com 90Y no tratamento de pacientes com mhCCR permanece ainda por esclarecer; para a adequada seleção dos pacientes torna-se imperativo definir o lugar desta intervenção na sequência dos regimes terapêuticos e estabelecer os fatores preditivos de sucesso desta intervenção.[2,4,12,19]

Este estudo pretende avaliar os outcomes associados à RE com 90Y em doentes com mhCCR irressecáveis e quimiorrefratárias e determinar quais os fatores com impacto no sucesso desta intervenção.

Materiais e Métodos

• Desenho do estudo

Foi realizado um estudo populacional, observacional, retrospetivo, analítico-descritivo, de base hospitalar.

Após a aprovação do comité de ética, foram selecionados e incluídos para este estudo todos os doentes com metastização hepática de CCR intervencionados com RE com microesferas 90Y (80% de resina e 20% de vidro) no serviço de Radiologia de Intervenção em articulação com o Serviço de Medicina Nuclear do IPO-Porto, entre janeiro de 2011 até março de 2020.

Atribuiu-se um código único a cada processo clínico analisado, de modo a assegurar o sigilo e a confidencialidade dos doentes. Os dados foram recolhidos através da consulta do processo clínico informatizado de cada doente e do respetivo processo físico. A informação recolhida foi registada e organizada em formato digital com recurso ao Statistical Package for the Social Sciences® (SPSS), versão 25, para o Microsoft® Windows.

Foram colhidas várias informações retrospetivas sobre os pacientes, nomeadamente dados demográficos (idade e sexo); características da doença, como extensão, distribuição e estabilidade tumoral; esquemas terapêuticos prévios à RE; e fatores que possam interferir no prognóstico, tais como invasão linfática e vascular na peça cirúrgica do tumor primário, presença de mutação K-RAS, metástases síncronas ou metácronas (diagnosticadas depois da neoplasia primária) e valores séricos de antigénio carcinoembrionário (CEA) ao diagnóstico, antes, e após a RE. Foram também colhidas informações sobre complicações pós-intervenção, que foram categorizadas pelo sistema de classificação da Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), versão 5.0.21

• Critérios de elegibilidade dos pacientes

Foram incluídos todos os pacientes com: idade ≥18anos; adenocarcinoma do cólon ou do reto comprovado histologicamente; metástases hepáticas confirmadas histologicamente e consideradas irressecáveis; ausência de resposta a tratamentos prévios ou sem indicação para outras terapêuticas locais; bom estado funcional (com uma classificação na escala do Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) máxima de dois); critérios de admissão e de elegibilidade para serem sujeitos à RE (funções renal, hepática e hematológica dentro dos parâmetros de elegibilidade para a realização do procedimento de forma segura); follow-up ao longo de um ano com TC de controlo aos três, seis e doze meses ou até ao falecimento do doente. Foram excluídos todos os pacientes com contraindicações para a RE: presença de doença hepática documentada, nomeadamente cirrose classificada como Child-Pugh B ou superior, hipertensão portal, abcessos hepáticos, sarcoidose ou tuberculose hepática; artérias colaterais hepáticas não embolizáveis que pudessem permitir a distribuição extra-hepática das microesferas; shunts hepatopulmonares que excedessem os 20%; ascite grave e gravidez).[3,7-9,16]

• Avaliação clínica pré-radioembolização

Todos os pacientes foram considerados para RE por decisão unânime de uma equipa multidisciplinar. Foram recolhidos, antes do procedimento, dados referentes à história clínica, exame físico e análises laboratoriais dos pacientes selecionados (hemograma, aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), fosfatase alcalina (FA), bilirrubina total (BT) e o marcador tumoral CEA). Os doentes aprovados foram inicialmente sujeitos a work-up, consistindo na realização de uma TC abdominal para avaliação dos achados imagiológicos relacionados com a anatomia hepática e vascular e caracterização das lesões hepáticas para posterior comparação com a TC realizada após o procedimento. Foi também efetuada uma angiografia hepática de forma a avaliar a anatomia vascular do fígado e colaterais,[3,8-10,12,13,16,19] com administração de macro-agregados de albumina com Tecnésio99 para posterior averiguação de shunts gastro-intestinais e hepato-pulmonares através de TC de emissão de fotão único (SPECT).[3,7-10,12,13,16,19]

• Descrição do procedimento

Os doentes aprovados para tratamento, após work-up e dosimetria adequada, num prazo de uma a três semanas foram submetidos a tratamento. A RE consistiu em obtenção de acesso arterial hepático selectivo, utilizando técnicas de angiografia. Todos os tratamentos foram efetuados num angiógrafo Integris V5000, PHILIPS. Inicialmente foi efetuada punção da artéria femoral (60% dos casos) ou da radial esquerda (40% casos), cateterizada a aorta e efetuada sempre uma aortografia abdominal e uma arteriografia do tronco celíaco. Posteriormente, depois de identificadas as variantes anatómicas da circulação hepática, foi efetuada a seletivação da artéria hepática (direita e/ou esquerda) e/ou seus ramos segmentares, de acordo com a

distribuição da doença hepática. A selectivação do local para administração das microesferas foi conseguido com recurso a microcateter. Após confirmação angiográfica da posição correcta do microcateter, a administração das microesferas radioativas foi efetuada utilizando os dispositivos próprios dos fornecedores. As micoresferas utilizadas foram SIR-Spheres® Y-90 de resina da Sirtex Medical (80% dos casos) e TheraSphereTM Y-90 vidro da Boston Scientific (20% dos casos). A confirmação da correta distribuição da atividade foi posteriormente avaliada por SPECT. Todos os tratamentos foram planeados em conjunto pelos Serviços de Radiologia de Intervenção e de Medicina Nuclear. Os médicos de Radiologia de Intervenção que realizaram os procedimentos tinham mais de cinco anos de experiência em Angiografia e técnicas de tratamentos loco-regionais de embolização hepática, bem como formação especifica por centros certificados. A equipa de Medicina Nuclear foi constituída por dois médicos especialistas com competência para esta técnica após formação adequada do manuseamento e cálculo de dosimetria. A atividade libertada variou entre 0,70 Gigabequerel GBq (em caso de administração unilobar) e 2,90 GBq.

• Análise estatística

As variáveis contínuas foram representadas sob a forma de média e desvio-padrão (DP) quando a sua distribuição era normal e sob a forma de mediana e amplitude interquartil (AIQ) quando a sua distribuição não era normal. As variáveis categóricas foram representadas através da frequência relativa (%) e absoluta (n). A normalidade da distribuição das variáveis contínuas foi analisada com recurso ao teste Shapiro-Wilk. O sucesso da RE foi definido pela presença de resposta parcial, resposta completa ou doença estável, através de avaliação por tomografia computadorizada aos três, seis e doze meses de seguimento, com base nos critérios Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST 1.1).[20] Os testes Qui-quadrado, Fisher's, teste-t para amostras independentes e Mann-Whitney foram usados para estabelecer associações significativas entre as variáveis recolhidas e o sucesso da RE. A regressão logística binária multivariada foi usada para detetar factores preditivos de sucesso desta técnica. A função de sobrevivência Kaplan-Meier permitiu estudar a sobrevivência mediana após a RE. O teste log-Rank foi usado para estudar diferenças na distribuição de sobrevivência entre doentes com e sem sucesso após a RE. Toda análise estatística foi realizada com recurso ao SPSS, versão 25, com um nível de significância α definido a 0,05.

Resultados

• Avaliação descritiva

Este estudo incluiu um total de trinta e dois doentes diagnosticados com mhCCR com doença irressecável e quimiorrefratária, submetidos a RE; dois deles foram excluídos do estudo por não estarem disponíveis dados de análise no follow-up. Assim, foram analisados trinta doentes (n=30); as suas características demográficas e clínicas no momento do diagnóstico estão representadas na Tabela 1. A maioria dos doentes eram do sexo masculino (63,3%; n=19) e a idade média foi de 61,5 anos (mínimo 32 anos e máximo 90 anos). As origens mais frequentes do tumor primário do CCR foram o cólon sigmoide (40,0%; n=12) e o reto (33,3%; n=10). 73,3% (n=22) dos doentes possuía metástases ao diagnóstico (estádio IV). A maioria (76,7%;

Tabela 1 - Características demográficas, clínicas e laboratoriais no momento do diagnóstico e terapêuticas instituídas previamente à realização de radioembolização.

Característica	**N = 30**
Sexo, %(n)	
Masculino	63,3 (19)
Feminino	36,7 (11)
Idade (anos), média +/- DP	61,5 +/- 13,5
Origem primária, %(n)	
Cólon sigmoide	40,0 (12)
Reto	33,3 (10)
Cólon ascendente	16,7 (5)
Cólon descendente	6,7 (2)
Cólon transverso	3,3 (1)
Estádio ao diagnóstico, %(n)	
I	0 (0)
II	10,0 (3)
III	16,7 (5)
IV	73,3 (22)
Metástases hepáticas ao diagnóstico, %(n)	73,3 (22)
Metastização extra-hepática, %(n)	20,0 (6)
Níveis de CEA ao diagnóstico, %(n)*	
< 20 ng/mL	48,1 (13)
≥ 20 ng/mL	51,9 (14)
Mutação K-RAS, % (n)**	56,7 (17)
Tempo entre diagnóstico e mestastização, %(n)	
< 1 ano	73,3 (22)
1 - 2 anos	13,3 (4)
> 2 anos	13,3 (4)
Resseção cirúrgica da neoplasia primária, %(n)	80,0 (24)
Invasão vascular (peça cir´´urgica do tumor primário), %(n)	53,3 (16)
Invasão linfática ao diagnóstico (peça cirúrgica do tumor primário), %(n)	66,7 (20)
ECOG, % (n)	
0	56,7 (17)
1	36,7 (11)
2	6,7 (2)
Ablação percutânea prévia, % (n)	16,7 (5)
QT sistémica prévia, % (n)	100 (30)
1 esquema	26,67 (8)
2 esquemas	40,0 (12)
≥ esquemas	33,33 (1)
QE prévia, % (n)	6,7 (2)
Bivacizumab prévio, % (n)	56,7 (17)
Tempo entre o diagnóstico e a RE, % (n)	
< 1 ano	13,3 (4)
1 - 2 anos	16,7 (5)
> 2 anos	70,0 (21)
Metastização hepática, % (n)	
Unilobar	23,3 (7)
Bilobar	76,7 (23)
Estabilidade da doença % (n)	
Estável	30,0 (9)
Progressão	70,0 (21)
Valores laboratoriais, mediana +/- AIQ	
ALT (U/L)	27,0 +/- 36
AST (U/L)	30,0 +/- 24
FA (U/L)	141,0 +/- 121
BT (µmol/L)	10,3 +/- 5
Níveis de CEA pré-RE, % (n)	
< 20 ng/mL	43,3 (13)
≥ 20 ng/mL	56,7 (17)

DP, desvio-padrão; CEA, antigénio carcinoembrionário; ALT, alanina aminotransferase; AST, aspartato aminotransferase; FA, fosfatase alcalina; BT, bilirrubina total; ECOG, *Eastern Cooperative Oncology Group*; QT, quimioterapia; QE, quimioembolização; RE, radioembolização; N, número de doentes com dados disponíveis; *N=28; **N=27; AIQ, amplitude interquartil.

n=23) apresentava metastização hepática bilobar, tendo sido submetidos a RE bilobar; os restantes (23,3%, n=7) tinham metástases unilobares, tendo sido submetidos a RE unilobar. Todos os pacientes foram submetidos a apenas a uma sessão de RE. 20,0% (n=6) apresentava metástases extra-hepáticas (pulmonares, retroperitoneais, ganglionates supra e infradiafragmáticas e carcinomatose peritoneal). A maioria dos doentes encontrava-se no estadio ECOG 0 (56,7%; n=17).

As características clínicas dos doentes antes e após a realização de RE estão apresentadas nas Tabelas 1 e 2. Todos (n=30) os doentes fizeram esquemas de quimioterapia (QT) prévios à RE, nomeadamente: 26,67% (n=8), 40 % (n=12) e 33,33% (n=10) foram submetidos a 1, 2 e 3 ou mais esquemas de QT pré-RE, respectivamente. Após a RE, dois (6,7%) doentes possuíam doença ressecável após a técnica e três (10%) reuniram critérios para ablação percutânea; 70,0% (n=21) realizaram quimioterapia.

Metade (n=15) dos doentes mostrou progressão imagiológica da doença aos três meses, 26,7% (n=8) aos seis meses e 6,7% (n=2) aos doze meses, estando estes valores representados na Tabela 3 e no Gráfico 1. Cinco pacientes (16,7%) não mostraram progressão da doença até ao final do follow-up. Aos seis meses após a RE a taxa de mortalidade foi de 10,0% (n=3) e de 33,3% (n=10) aos doze meses. Nenhum doente faleceu aos três meses após a RE. O tempo médio de sobrevivência no primeiro ano após a RE foi de 9,0 meses (IC 95%, 8,2-9,8).

Tabela 2 - Outcomes clínicos após a realização de radioembolização.

Característica	
Níveis de CEA pós-RE, % (n)*	
< 20 ng/mL	50,0 (14)
≥ 20 ng/mL	50,0 (14)
Ressecção efetuada, % (n)	6,7 (2)
Procedimentos pós-RE, % (n)	
QT sistémica	70,0 (21)
Ablação percutânea	10,0 (3)
Bevacizumab	36,7 (11)
QE	3,3 (1)

CEA, antigénio carcinoembrionário; RE, radioembolização; QT, quimioterapia; QE, quimioembolização; *N (número de doentes com dados disponíveis) = 28.

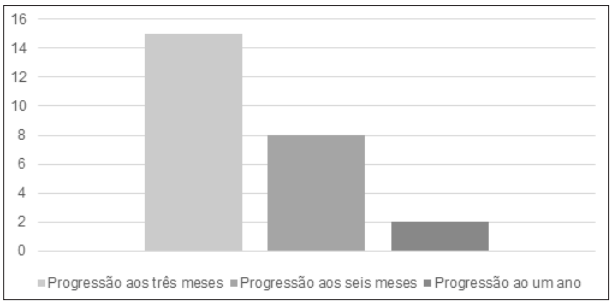
Tabela 3 - Análise descritiva da proporção de pacientes com progressão, doença estável, resposta parcial ou resposta completa após RE, com base na resposta tomográfica aos três meses de seguimento, segundo os critérios RECIST 1.1.

Avaliação da TC	**Aos três meses**	**Aos seis meses**	**A um ano**
Progressão	50,0 (15)	26,7 (8)	6,7 (2)
Doença estável	26,7 (8)	16,7 (5)	10,0 (3)
Resposta parcial	20,0 (6)	6,7 (2)	3,3 (1)
Resposta total	3,3 (1)	0,0 (0)	3,3 (1)

• Complicações

As complicações associadas à RE foram categorizadas de acordo os critérios da classificação CTCAE, v5.0, conforme previamente referido. Foram registadas: dor abdominal (40,0 %; n=12), astenia (36,7%; n=11), náuseas e vómitos (30%; n=9), anorexia (20%; n=6), febre (13,3%; n=4), e alterações dos hábitos intestinais (6,7%; n=2), tratando-se de complicações ligeiras e que não implicaram um aumento da vigilância, nem alteraram o curso normal do período pós-intervenção, sendo categorizadas como

Gráfico 1 - Progressão de doença definida com base na avaliação por tomografia computorizada, segundo os critérios RECIST 1.1.[20]



grau 1. Foram ainda reportados dois casos (6,7%) de úlcera gástrica induzida por radiação: num caso a sequela foi ligeira e não interferiu nas atividades diárias do paciente, sendo categorizada como grau 2; no outro caso foi necessária antrectomia gástrica para correção da complicação, resultando uma sequela severa, permanente e que limitou gravemente a vida do paciente (tendo sido este o primeiro doente tratado nesta instituição com recurso a esta técnica terapêutica), sendo categorizada como grau 4. Em relação a toxicidade bioquímica, documentou-se hiperbilirrubinemia em 36,7% (n=11), avaliada 1 mês após RE, de grau 1 em seis casos, grau 2 em quatro casos e grau 3 num caso.

• Avaliação de fatores preditivos de sucesso

A Tabela 4 compara e associa a presença de determinadas características clínicas e laboratoriais, bem como os outcomes após a RE, com o sucesso da técnica estabelecido com base na avaliação por TC. A presença de um estádio igual ou inferior a 3 (p<0,040) e a ausência de invasão vascular (p=0,028) e linfática (p=0,020) no momento diagnóstico, bem como um tempo livre de metastização superior a um ano desde o diagnóstico (p=0,036) associaram-se de forma significativa ao sucesso da RE. Valores de CEA inferiores a 20 ng/mL no momento do diagnóstico (p=0,035) e após a RE (p=0,023) também foram significativamente associados ao sucesso da RE. Para definir os fatores preditivos de sucesso após a RE, introduzimos as variáveis atrás referidas (que atingiram significância estatística na análise comparativa univariada) num modelo de regressão logística multivariada; contudo, o modelo não foi estatisticamente significativo (X2=0,001; p=1,000) e não permitiu estabelecer preditores de sucesso após a RE.

O tempo médio de sobrevivência dos doentes com sucesso após a RE foi de 9,4 meses (IC 95%, 1,8-17,1) e dos doentes sem sucesso foi de 8,9 meses (IC 95%, 7,5-10,2). A distribuição da sobrevivência (Gráfico 2) não diferiu significativamente entre os grupos (p=0,810).

Discussão

A maioria dos pacientes com um período longo entre o diagnóstico e a RE foram submetidos a múltiplos tratamentos antes e após a RE: todos fizeram esquemas de quimioterapia previamente à RE, estando 70% deles em progressão de doença quando foram selecionados para esta intervenção, por falência dos regimes previamente instituídos. Após a RE, 70% dos pacientes foram orientados para reiniciar a quimioterapia. Assim, tal como noutros estudos, a RE não contraindicou o uso de terapêuticas subsequentes, nomeadamente a reinstituição do regime de quimioterapia após o procedimento.[4,7,8]

Tabela 4 - Análise comparativa das características da amostra com o sucesso da radioembolização.

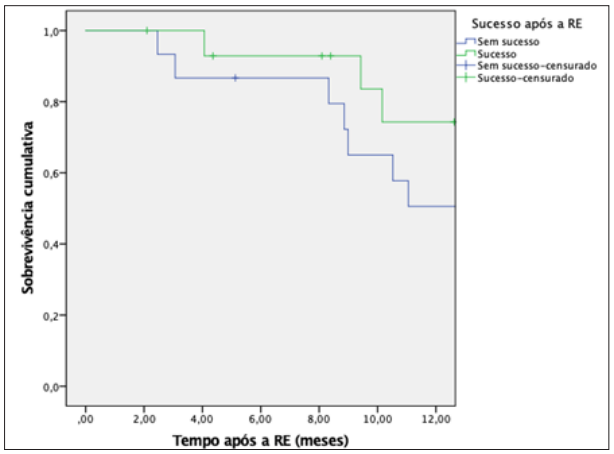
Característica	**Sucesso da RE**		
	Sim (n=15)	**Não (n=15)**	**Valor *P***
Sexo, %(n) Masculino Feminino	 66,7 (10) 33,3 (5)	 60,0 (9) 40,0 (6)	*0,705*
Idade (anos), média +/- DP	63,5 +/- 14,1	59,5 +/- 13,0	
Localização primária, %(n) Cólon sigmoide Reto Cólon ascendente Cólon descendente Cólon transverso	 26,7 (4) 40,0 (6) 20,0 (3) 6,7 (1) 6,7 (1)	 53,3 (8) 26,7 (4) 13,3 (2) 6,7 (1) 0,0 (0)	*0,569*
Estádio ao diagnóstico, %(n) I II III IV	 0,0 (0) 20,0 (3) 26,7 (4) 53,3 (8)	 0,0(0) 0,0 (0) 6,7 (1) 93,3 (14)	*0,040**
Metástases hepáticas ao diagnóstico, %(n)	53,3 (8)	93,3 (14)	*0,013**
Metastização extra-hepática, %(n)	20,0 (3)	20,0 (3)	*1,000*
Mutação K-RAS, % (n)**	57,1 (8)	64,3 (9)	*0,699*
Resseção cirúrgica da neoplasia primária, %(n)	80,0 (12)	80,0 (12)	*1,000*
Invasão vascular ao diagnóstico, %(n)	33,3 (5)	73,3 (11)	*0,028**
Invasão linfática ao diagnóstico, %(n)	46,7 (7)	86,7 (13)	*0,020**
Ablação percutânea prévia, % (n)	13,3 (2)	20,0 (3)	*0,624*
QT sistémica prévia, % (n)	100 (15)	100 (15)	*1,000*
QE prévia, % (n)	6,7 (1)	6,7 (1)	*1,000*
Bivacizumab prévio, % (n)	53,3 (8)	60,0 (9)	*0,713*
ECOG, % (n) 0 1 2	 46,7 (7) 46,7 (7) 6,7 (1)	 66,7 (10) 26,7 (4) 6,7 (1)	*0,510*
Tempo entre o diagnóstico e a metastização, % (n) < 1 ano 1 - 2 anos > 2 anos	 53,3 (8) 20,0 (3) 26,7 (4)	 93,3 (14) 6,7 (1) 0,0 (0)	*0,036**
Tempo entre o diagnóstico e a RE, % (n) < 1 ano 1 - 2 anos > 2 anos	 20,0 (3) 13,3 (2) 66,7 (10)	 6,7 (1) 20,0 (3) 73,3 (11)	*0,536*
Estabilidade da doença % (n) Estável Progressão	 33,3 (5) 66,7 (10)	 26,7 (4) 73,3 (11)	*0,690*
Níveis de CEA ao diagnóstico, %(n)* < 20 ng/mL ≥ 20 ng/mL	 60,0 (9) 26,7 (4)	 26,7 (4) 66,7 (10)	*0,035**
Níveis de CEA pré-RE, % (n) < 20 ng/mL ≥ 20 ng/mL	 53,3 (8) 46,7 (7)	 33,3 (5) 66,7 (10)	*0,269*
Níveis de CEA pós-RE, % (n) < 20 ng/mL ≥ 20 ng/mL	 66,7 (10) 26,7 (4)	 26,7 (4) 66,7 (10)	*0,023**

RE, radioembolização; DP, desvio-padrão; CEA, antigénio carcinoembrionário; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; QT, quimioterapia; QE, quimioembolização. *Valor P≤0,05, indicando características associadas ao sucesso a RE.

A redução dimensional das metástases hepáticas para posterior ablação percutânea ou ressecção cirúrgica das mesmas foi notada em três e dois pacientes, respetivamente, compreendendo uma percentagem de 10 e 6,7%, respetivamente, e de 16,7% no total dos procedimentos, semelhante à reportada noutros estudos.[3,7]

Metade dos pacientes deste estudo mostraram progressão de doença na TC de controlo aos três meses. No entanto, avaliar o sucesso da técnica apenas pelo comportamento da doença na TC pode não ser o método mais fiável, dado que a escala RECIST 1.1 utilizada avalia a progressão de doença apenas pela diferença do tamanho das lesões antes e após a RE, não considerando o facto de que é usual a presença de edema, necrose ou hemorragia peritumoral.[3,8,16,18] Assim, o aumento do tamanho das lesões pode falsear os resultados e definir como progressão uma doença que se encontra estável.[3,8,16,18] Desta forma, sugere-se que, em estudos futuros, na definição de resposta à RE sejam incluídos não

Gráfico 2 - Tempo médio de sobrevivência através da função Kaplan-Meier para doentes com e sem sucesso após a radioembolização. O seguimento dos pacientes foi efetuado ao longo de 12 meses. O tempo médio de sobrevivência dos doentes com sucesso após a radioembolização foi de 9,4 meses e dos doentes sem sucesso foi de 8,9 meses. A distribuição do tempo médio de sobrevivência não diferiu significativamente entre grupos (p=0,810). RE, radioembolização.



só estudos por TC, mas também estudos de avaliação da resposta metabólica, como uma tomografia por emissão de positrões (PET-TC), tal como é sugerido por vários autores.[3,8,18]

A análise estatística da relação entre os vários parâmetros e o sucesso da RE (com base na avaliação por TC, segundo critérios RECIST 1.1), permitiu apontar eventuais fatores preditores de sucesso desta terapêutica. Assim, na amostragem em análise, um estádio inferior ou igual a três ao diagnóstico, a ausência de invasão vascular e linfática, valores laboratoriais de CEA inferiores a 20 ng/mL e um tempo até à metastização igual ou superior a 1 ano foram variáveis clínicas associadas ao sucesso da intervenção. Também se verificou que doentes com posterior confirmação de sucesso da RE apresentaram níveis de CEA inferiores a 20 ng/mL. É de reportar, de igual forma, que outros estudos já tinham estabelecido uma relação entre a eficácia da RE e os níveis de CEA, invasão linfática e presença de metástases ao diagnóstico.[3,12,18,19] No entanto, apesar destes resultados promissores, quando introduzidas num modelo de regressão logística multivariada, as variáveis não foram estatisticamente significativas para serem consideradas como preditores de sucesso da RE. O pequeno número de pacientes avaliados e as suas mortes precoces tiveram um grande impacto na análise multivariada dos potenciais fatores de prognóstico. Pretende-se assim atualizar estes dados em coortes maiores, com períodos de seguimento mais longos para avaliar o impacto destes fatores na sobrevida da população e o papel que poderão ter no auxílio da seleção de doentes para esta intervenção.

Está descrita que a sobrevida média para pacientes com metastização hepática de CCR (mhCCR) é cerca de 30 meses[2,9,13] sob esquemas de quimioterapia crónicos e que a doença não tratada tem uma sobrevida média de 6 a 12 meses.[4,9]

O tempo médio de sobrevivência dos doentes com sucesso após a radioembolização foi de 9,4 meses e dos doentes sem sucesso foi de 8,9 meses. Apesar de não se verificar diferenças estatisticamente significativas entre os grupos (p=0,810), os valores obtidos foram observados resultados semelhantes a outros estudos publicados sobre a RE na população em estudo. Em estudos retrospetivos, semelhantes a este, Kennedy et al.[14] descreveu uma sobrevida média de 9,6 meses em pacientes com múltiplos regimes de quimioterapia; Jakobs et al.[10] 10,5 meses; e Martin et al.[18] 8,9 meses. Em estudos prospetivos, Hendlisz et al.[8] compararam pacientes com esquemas de RE adicionados a quimioterapia e pacientes com regimes constituídos unicamente por quimioterapia e obtiveram 10 meses de sobrevida com RE vs 7,3 meses sem RE. Bester et al.[7] e Seidensticker et al.[16] desenvolveram estudos entre pacientes que foram submetidos a RE e um grupo de controlo gerido com o melhor cuidado paliativo possível (MCPP). No primeiro, foi descrito uma sobrevida de 11,9 meses com RE vs. 6,6 meses para doentes com MCPP e, no segundo, 8,3 meses com RE vs. 3,5 meses com MCPP.

A RE foi, no geral, bem-tolerada. A taxa de complicações e toxicidade é consistente com outros estudos previamente publicados e foram, na sua maioria, sintomas ligeiros, facilmente geridos e reversíveis com tratamento de suporte. Não se registou qualquer morte associada à RE nos primeiros três meses após a intervenção e, as mortes registadas subsequentemente até ao final do seguimento foram relacionadas com a progressão da doença. Apenas dois doentes (6,7%) tiveram uma complicação grave, a úlcera gástrica induzida por RE; esta incidência é também semelhante à encontrada na literatura.[7]

As limitações deste estudo relacionam-se com o número de pacientes intervencionados com este tipo de tumor e a sua natureza retrospetiva (dado que esta população é muito específica e reduzida), bem como com o facto de ter sido efetuado seguimento de apenas um ano. A ausência de grupos de controlo para comparar a magnitude do efeito da RE (vs ausência de RE vs quimioterapia) é outra limitação a assinalar. A definição de vários grupos, com diferentes associações terapêuticas, poderia auxiliar a estabelecer o possível papel da RE na escalada terapêutica das mhCCR. No entanto, devido ao mau prognóstico associado a esta patologia, a realização de tais estudos torna-se difícil.

Em suma, a RE é uma terapêutica bem-tolerada, com resultados objectivos em metade dos doentes tratados e com um aumento não significativo do tempo de sobrevivência dos doentes. Existem factores de prognóstico de resposta à RE que foram identificados e que podem ajudar a selecionar melhor os doentes a tratar. A introdução desta técnica numa fase mais precoce do tratamento oncológico destes doentes, poderia levar a resultados mais promissores, nomeadamente na redução da sobrevida livre de progressão a nível hepático.[5]

Divulgações Éticas / Ethical disclosures

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.
Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.
Suporte financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.
Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship.

Confidencialidade dos dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.
Confidentiality of data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.
Protecção de pessoas e animais: Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

Protection of human and animal subjects: The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki).

Referências

1. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I BF. Global cancer observatory: cancer today. International Agency for Research on Cancer. ISBN-13 (Database). 2020.
2. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, Van Krieken JH, Aderka D, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. Ann Oncol. 2016;27:1386-422.
3. Sofocleous CT, Violari EG, Sotirchos VS, Shady W, Gonen M, Pandit-Taskar N, et al. Radioembolization as a salvage therapy for heavily pretreated patients with colorectal cancer liver metastases: factors that affect outcomes. Clin Colorectal Cancer. 2015;14:296-305.
4. Rohan Jeyarajah D, Majella Doyle MB, Joseph Espat N, Hansen PD, Iannitti DA, Kim J, et al. Role of yttrium-90 selective internal radiation therapy in the treatment of liver-dominant metastatic colorectal cancer: an evidence-based expert consensus algorithm. J Gastrointest Oncol. 2020;11:443-60.
5. Winter H, Rassam J, Virdee PS, Goldin R, Pitcheshwar P, Weaver K, et al. Hepatic resection following selective internal radiation therapy for colorectal cancer metastases in the foxfire clinical trial: clinical outcomes and distribution of microspheres. Cancers (Basel). 2019;11:1155.
6. Marsala A, Lee EW, Padia SA. Yttrium-90 radioembolization for metastatic colorectal cancer: outcomes by number of lines of therapy. Semin Intervent Radiol. 2017;34:116-20.
7. Bester L, Meteling B, Pocock N, Pavlakis N, Chua TC, Saxena A, et al. Radioembolization versus standard care of hepatic metastases: comparative retrospective cohort study of survival outcomes and adverse events in salvage patients. J Vasc Interv Radiol. 2012;23:96-105.
8. Hendlisz A, Van Den Eynde M, Peeters M, Maleux G, Lambert B, Vannoote J, et al. Phase III trial comparing protracted intravenous fluorouracil infusion alone or with yttrium-90 resin microspheres radioembolization for liver-limited metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapy. J Clin Oncol. 2010;28:3687-94.
9. Cosimelli M, Golfieri R, Cagol PP, Carpanese L, Sciuto R, Maini CL, et al. Multi-centre phase II clinical trial of yttrium-90 resin microspheres alone in unresectable, chemotherapy refractory colorectal liver metastases. Br J Cancer. 2010;103:324-31.
10. Jakobs TF, Hoffmann RT, Dehm K, Trumm C, Stemmler HJ, Tatsch K, et al. Hepatic yttrium-90 radioembolization of chemotherapy-refractory colorectal cancer liver metastases. J Vasc Interv Radiol. 2008;19:1187-95.
11. Gangi A, Lu SC. Chemotherapy-associated liver injury in colorectal cancer. Therap Adv Gastroenterol. 2020;13:1-9.
12. Weiner AA, Gui B, Newman NB, Nosher JL, Yousseff F, Lu SE, et al. Predictors of survival after yttrium-90 radioembolization for colorectal cancer liver metastases. J Vasc Interv Radiol. 2018;29:1094-100.
13. Dutton SJ, Kenealy N, Love SB, Wasan HS, Sharma RA. FOXFIRE protocol: an open-label, randomised, phase III trial of 5-fluorouracil, oxaliplatin and folinic acid (OxMdG) with or without interventional selective internal radiation therapy (SIRT) as first-line treatment for patients with unresectable liver-on. BMC Cancer. 2014;14:1-7.
14. Kennedy AS, Ball D, Cohen SJ, Cohn M, Coldwell DM, Drooz A, et al. Multicenter evaluation of the safety and efficacy of radioembolization in patients with unresectable colorectal liver metastases selected as candidates for 90Y resin microspheres. J Gastrointest Oncol. 2015;6:134-42.
15. Engstrand J, Nilsson H, Strömberg C, Jonas E, Freedman J. Colorectal cancer liver metastases - a population-based study on incidence, management and survival. BMC Cancer. 2018;18:1-11.
16. Seidensticker R, Denecke T, Kraus P, Seidensticker M, Mohnike K, Fahlke J, et al. Matched-pair comparison of radioembolization plus best supportive care versus best supportive care alone for chemotherapy refractory liver-dominant colorectal metastases. Cardiovasc Intervent Radiol. 2012;35:1066-73.
17. Braat MNGJA, Van Erpecum KJ, Zonnenberg BA, Van Den Bosch MAJ, Lam MGEH. Radioembolization-induced liver disease: a systematic review. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2017;29:144-52.
18. Martin LK, Cucci A, Wei L, Rose J, Blazer M, Schmidt C, et al. Yttrium-90 radioembolization as salvage therapy for colorectal cancer with liver metastases. Clin Colorectal Cancer. 2012;11:195-9.
19. Damm R, Seidensticker R, Ulrich G, Breier L, Steffen IG, Seidensticker M, et al. Y90 Radioembolization in chemo-refractory metastastic, liver dominant colorectal cancer patients: outcome assessment applying a predictive scoring system. BMC Cancer. 2016;16:1-7.
20. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer. 2009;45:228-47.
21. U.S. Department of Health and Human services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0. NIH. 2017.