

RAPHAEL LEONARDO CUNHA DE ARAÚJO

**Análise comparativa da sobrevida entre pacientes submetidos à
cirurgia exclusiva ou associada à quimioterapia para o tratamento
de metástases hepáticas de câncer colorretal:
revisão sistemática e meta-análise.**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção
do título de Doutor em Ciências

Programa de Ciências em Gastroenterologia

Orientador: Prof. Dr. Paulo Herman

São Paulo

2014

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Araújo, Raphael Leonardo Cunha de

Análise comparativa da sobrevida entre pacientes submetidos à cirurgia exclusiva ou associada à quimioterapia para o tratamento de metástases hepáticas de câncer colorretal : revisão sistemática e meta-análise / Raphael Leonardo Cunha de Araújo. -- São Paulo, 2014.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.

Programa de Ciências em Gastroenterologia.
Orientador: Paulo Herman.

Descritores: 1.Metástase neoplásica 2.Neoplasias colorretais/cirurgia 3.
Neoplasias colorretais/quimioterapia 4.Fígado 5.Sobrevida 6.Metanálise/métodos
7.Revisão/métodos

USP/FM/DBD-415/14

Dedicatória

Dedico esta tese primeiramente ao meus pais, pelo incansável empenho na minha criação e por seu exemplo maior de amor, retidão e perseverança que moldam minha vida.

Dedico também aos professores que me ensinaram o dever e a reponsabilidade de ser um mestre. Hoje tenho muito orgulho de trabalhar com meus mestres e poder ter recebido deles o valioso título de amigo.

Dedico por fim à minha família e amigos, por me apoiarem em meus sonhos, por compreenderem minha ausência e por estarem sempre ao meu lado, mesmo estando muitas vezes em continentes diferentes.

Normalização Adotada

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver)*.

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

LISTA DE TABELAS E APÊNDICES

LISTA DE FIGURAS

RESUMO

ABSTRACT

	Página
INTRODUÇÃO	1
OBJETIVOS	9
MÉTODOS	10
Busca bibliográfica	10
Amostra – Tipos de estudos	10
Fatores de inclusão e exclusão.....	11
Tipos de desfechos	11
Coleta de dados	11
Medidas de qualidade	12
Análise estatística	12
RESULTADOS	14
Seleção dos estudos	14
Avaliação de qualidade	14
Características dos pacientes estudados	15
Resultados a longo prazo	16

DISCUSSÃO	18
CONCLUSÕES	25
ANEXOS	26
Tabela 1	26
Tabela 2	27
Tabela 3	28
Figura 1	29
Figura 2	30
Figura 3	31
Figura 4	32
Figura 5	33
Apêndice 1	34
Apêndice 2	39
REFERÊNCIAS.....	42

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

5-FU	5-fluorouracil
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
CCR	câncer colorretal
CEA	antígeno cárcino-embrionário
ECR	ensaios clínicos randomizados
EOC	estudos observacionais comparativos
EORTC	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i>
FFCD	<i>Fédération Francophone de Cancerologie Digestive</i>
FOLFIRI	ácido folínico, 5-fluorouracil e irinotecano
FOLFOX	ácido folínico, 5-fluorouracil e oxaliplatina
IC	intervalo de confiança
IMC	índice de massa corporal
LV	Leucovorin
MEDLINE	<i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i>
MEH	metástase extra-hepática
MHCCR	metástases hepáticas de câncer colorretal
MINORS	<i>Methodological Index for Non-Randomized Studies</i>
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses</i>
RLO	radicais livres de oxigênio
RR	razão de riscos
SG	sobrevida global
SLP	sobrevida livre de progressão

LISTA DE TABELAS E APÊNDICES

	Página
Tabela 1	28
Avaliação de qualidade dos ensaios clínicos randomizados segundo o modelo Cochrane para identificação do risco de viéses.	
Tabela 2.....	29
Avaliação de qualidade dos ensaios clínicos não randomizados segundo diretrizes MINORS	
Tabela 3.....	30
Características clínico-patológicas dos pacientes incluídos nos estudos de meta- análise	
Apêndice 1.....	36
Lista de pontos-chave a serem checados em revisões sistemáticas ou meta- análises – PRISMA.	
Apêndice 2	41
Itens metodológicos para revisão e análise de estudos clínicos não randomizados – MINORS	

LISTA DE FIGURAS

	Página
Figura 1	31
Fluxograma de seleção dos estudos incluídos na meta-análise - PRISMA	
Figura 2	32
Gráfico de funil de Begg para análise de viéses de publicação entre estudos incluídos na análise de sobrevida global.	
Figura 3	33
Gráfico de funil de Begg para análise de viéses de publicação entre os estudos incluídos na análise de sobrevida livre de doença.	
Figura 4	34
Gráfico de floresta para análise comparativa de sobrevida global de acordo com tratamento cirúrgico isolado ou associado à quimioterapia sistêmica em pacientes com metástases hepáticas de câncer colorretal.	
Figura 5	35
Gráfico de floresta para análise comparativa de sobrevida livre de doença de acordo com tratamento cirúrgico isolado ou associado à quimioterapia sistêmica em pacientes com metástases hepáticas de câncer colorretal.	

RESUMO

Araújo RLC. Análise comparativa da sobrevida entre pacientes submetidos à cirurgia exclusiva ou associada à quimioterapia para o tratamento de metástases hepáticas de câncer colorretal: revisão sistemática e meta-análise. [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2014.

Introdução: A ressecção hepática é considerada um tratamento potencialmente curativo para metástases hepáticas de câncer colorretal (MHCCR), mas os benefícios a longo prazo oferecidos pela complementação do tratamento com quimioterapia sistêmica não foram completamente comprovados. Existe ganho já bem estabelecido para sobrevida livre de doença com o uso de quimioterapia perioperatória, mas não existe ganho de sobrevida global demonstrado em ensaios clínicos randomizados (ECR).

Objetivo: Comparar sobrevida global e livre de doença em pacientes com MHCCR submetidos apenas ao tratamento cirúrgico com intenção curativa com aqueles que além da cirurgia também receberam tratamento complementar com quimioterapia sistêmica, independentemente do regime utilizado.

Métodos: Construção de revisão sistemática com meta-análise avaliando estudos publicados entre 1991 e 2013 e que compararam o tratamento cirúrgico isolado ao associado à quimioterapia sistêmica para o tratamento de MHCCR ressecáveis. Os ECR foram avaliados através da ferramenta Cochrane para detecção de vieses, e os estudos observacionais comparativos (EOC) de boa qualidade foram

incluídos no processo meta-analítico após terem sido selecionados seguindo a metodologia MINORS (índice metodológico para análise de ensaios clínicos não randomizados). Sobrevida global e livre de doença foram comparadas utilizando modelos fixos e randômicos de efeitos de tratamento e razão de riscos (RR).

Resultados: Na avaliação de sobrevida global foram incluídos 5 estudos (3 ECR e 2 EOC), compreendendo 2475 pacientes, com 1024 pacientes recebendo quimioterapia complementar e apresentando ganho relativo de sobrevida global de 23 % quando comparados com cirurgia isolada (RR 0.77, 95% IC. 0.67 – 0.88, $p < 0.001$). Quatro estudos reportaram sobrevida livre de doença e foram incluídos nesta análise (3 ECR e 1 EOC) totalizando 1592 pacientes e nestes, o uso de quimioterapia (702 pacientes) também reduziu o risco de recidiva em 29% (RR 0.71, 95% IC 0.61 – 0.83, $p < 0.001$).

Conclusões: Esta revisão sistemática com meta-análise demonstrou que o uso de quimioterapia para pacientes submetidos à hepatectomia com intenção curativa como tratamento de MHCCR é uma estratégia terapêutica que propicia ganho de sobrevida global e livre de doença.

ABSTRACT

Araújo RLC. Chemotherapy for Patients with Colorectal Liver Metastases who underwent Curative Resection Improves Long-Term Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis [Thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2014.

Introduction: Hepatic resection is considered a potentially curative treatment for patients with colorectal liver metastases (CRLM). The benefits of the use systemic chemotherapy in these patients have not been proven. It is likely to improve recurrence free-survival (RFS); however, no differences in overall survival (OS) have been demonstrated yet.

Objective: Comparison between surgery plus systemic chemotherapy, regardless of the timing of administration, with surgery alone looking for long term outcomes in patients with CRLM who underwent curative-intent liver resection.

Methods: Systematic review and meta-analysis of studies published from January 1991 to December 2013 that compared surgery alone and surgery plus chemotherapy for patients with CRLM who underwent curative-intent liver resection. Randomized clinical trials (RCT's) were evaluated by Cochrane risk of bias tool. Selection of high-quality observational comparative studies (OCS) was based on a validated tool (Methodological Index for Nonrandomized Studies - MINORS). RFS and OS were compared using fixed and random effects model and Hazard Ratio (HR).

Results: Concerning OS, 5 studies (3 RCT and 2 OCS), comprising 2475 patients were analyzed and chemotherapy (750 patients) relatively improved OS rates in 23% when compared to surgery alone (HR of 0.77, 95% C.I. 0.67 – 0.88, $p < 0.001$). Four studies described RFS (3 RCT and 1 OCS), totalizing 1592 patients, and chemotherapy (702 patients) also decreased the risk of recurrence in 29% (HR 0.71, 95% C.I 0.61 – 0.83, $p < 0.001$).

Conclusion: This systematic review and meta-analysis has demonstrated that the use of chemotherapy for patients with CRLM who underwent curative-intent resection is a worthwhile strategy to improve both RFS and OS.

INTRODUÇÃO

O câncer colorretal (CCR) representa a terceira causa de câncer no Brasil e nos Estados Unidos da América (1, 2). Estimam-se 15.070 casos novos de câncer de cólon e reto em homens e 17.530 em mulheres para 2014 no Brasil e estes valores correspondem a um risco estimado de 15,44 casos novos a cada 100 mil homens e 17,24 a cada 100 mil mulheres (1). O fígado representa um importante sítio de disseminação da doença e, as metástases hepáticas de câncer colorretal (MHCCR) podem estar presentes em 15 a 20% dos casos no momento do diagnóstico e em 60% dos casos ao longo da vida destes pacientes (3). Ao longo das últimas três décadas, as MHCCR se tornaram a principal indicação de ressecção hepática devido a sua elevada prevalência, assim como melhor compreensão da biologia tumoral, da anatomia hepática e o surgimento de quimioterápicos mais eficazes, junto a aprimoramentos nos exames de imagem, na condução anestésica e nos cuidados perioperatórios (4-9).

A história natural dos pacientes com MHCCR não tratadas cirurgicamente implica em uma expectativa de vida que muito raramente atinge 5 anos (10-13). Por outro lado, a ressecção das MHCCR pode propiciar uma sobrevida global em 5 anos em 35 a 57% dos pacientes (10, 12, 14-16). Desde os anos 90 as hepatectomias têm sido consideradas o tratamento de eleição no tratamento de MHCCR ressecáveis (17, 18). Desde então, muitas medidas vêm sendo tomadas com o intuito de propiciar um maior número de pacientes aptos à cirurgia: escalas de risco de recidiva ajudando na seleção de pacientes; avanços em técnicas e

equipamentos cirúrgicos como o uso de ultrassom intra-operatório, tomografia por emissão de pósitrons, controle vascular do hilo hepático, manejo da pressão venosa central, diversas técnicas e aparelhos para realizar a hepatotomia; e utilização de técnicas que proporcionam maior preservação de parênquima como ablação de lesões por radio-frequência, embolização portal e hepatectomias em dois tempos (10, 19-24).

Baseado em estudos de pacientes tratados cirurgicamente e em seus fatores prognósticos, escalas de risco de recidiva foram criadas para estimar riscos de recidiva, ajudando a selecionar os pacientes que mais se beneficiariam do tratamento cirúrgico e eventual adjuvância (15, 25). *Fong et al* descreveram uma escala de pontuação de 0 a 5 onde todos os itens avaliados são obtidos no pré-operatório: número de lesões hepáticas > 1 , lesão hepática ≥ 5 cm, níveis de CEA ≥ 200 ng/dL, presença de linfonodo comprometido junto ao tumor primário e intervalo livre de doença ≤ 12 meses entre a detecção do tumor primário e o diagnóstico da metástase; cada um dos itens correspondendo a um ponto (15). Pacientes com pontuação de 0 a 2 apresentaram sobrevida a longo prazo mais favorável; pacientes com pontuação de 3 a 4 apresentaram pior prognóstico com taxas de recidiva maiores e mais precoces, tendo sido sugerido pelos autores a complementação com quimioterapia. Os pacientes com pontuação de 5 não se beneficiaram da cirurgia por terem apresentado recidiva muito precoce. Este estudo demonstrou uma sobrevida global em 5 anos de 37% com uma mediana de sobrevida de 42 meses (15).

Outro marcador prognóstico importante no período pré-operatório é a presença de metástase extra-hepática (MEH). Até a poucos anos, a presença de MEH era considerada uma contra-indicação à ressecção de MHCCR, mas atualmente esta não é mais considerada contra-indicação formal a cirurgia hepática (26). As taxas de sobrevida global em 5 anos oscilam entre 26 e 29% para pacientes submetidos a ressecções simultâneas de MHCCR e MEH com intenção curativa (27-29). Os pulmões são os principais sítios de MEH e a ressecção destas metástases, com intenção curativa, pode conferir uma sobrevida em 5 anos ao redor de 40 % (30-32). O conhecimento de fatores que possam ter interferência no prognóstico pode ser útil para a indicação de tratamento complementar à cirurgia como a quimioterapia sistêmica.

No início dos anos 90, *Moertel et al* publicaram o primeiro estudo contemplando quimioterapia adjuvante para câncer colorretal (CRC) nos estágios II ou III (6). Neste estudo, os pacientes foram submetidos a uma ressecção curativa, sem metástases à distância (apenas metástases linfonodais) e receberam de forma adjuvante um ano de 5-fluorouracil (5-FU) e levamisol (agente anti-helmíntico com suposta ação imunomoduladora). Estes apresentaram uma redução relativa de 33% no risco de recidiva em relação com aqueles com cirurgia isolada. Um outro trabalho na mesma época também foi proposto substituindo o levamisol por leucovorin (LV) sendo o tratamento adjuvante proposto com 5-FU/LV por 6 meses com a mesma seleção de pacientes (33). Também se demonstrou um benefício similar ao do estudo anterior utilizando seis meses de tratamento ao invés de um ano de bolus 5-FU/levamisol. Após esses estudos, a adição de

oxaliplatina como um tratamento adjuvante foi avaliada em um ensaio clínico randomizado (34). Neste estudo, os pacientes com CCR em estadio II e III foram submetidos à ressecção com finalidade curativa e recebendo em *bolus* mais infusão contínua de 5-FU/LV com a adição de oxaliplatina (FOLFOX). Os resultados mostraram aumento do intervalo livre de doença com menores taxas de recidiva em 5 anos para os pacientes que receberam FOLFOX quando comparados aos que recebem 5-FU/LV, respectivamente 73,3% e 67,4% (razão de risco [RR] = 0.80, 95% IC, 0.68 – 0.93, $p = 0,003$). As taxas de sobrevida global em 5 anos também foram superiores ao grupo que recebeu FOLFOX, 78,5% versus 76,0% (RR= 0,84, 95% IC, 0.71 - 1, $p = 0,046$) (35).

Os benefícios da quimioterapia para o tratamento do CCR desencadearam os estudos para tratamento sistêmico após o tratamento cirúrgico com intenção curativa de MHCCR. A quimioterapia usada no tratamento de MHCR vem sendo administrada em diversos regimes, e sendo assim, as definições sobre os regimes de quimioterapia aqui abordados são: terapia neoadjuvante com a administração de quimioterapia pré-operatória, a administração de quimioterapia, tanto antes como após a ressecção hepática chamada de perioperatória e a terapia adjuvante consistindo na administração de terapia sistêmica complementar após a ressecção hepática.

Em uma análise combinada, *Mitry et al* analisaram dois ensaios clínicos de fase III (Fédération Francophone de Cancerologie Digestive - Ensaio AURC 9002 da Organização Européia para Pesquisa e Tratamento do Câncer / Instituto Nacional do Câncer de Canadá - Clinical Trials Group / Gruppo Italiano di

Valutazione Interventi em Oncologia). Foram avaliados pacientes submetidos a ressecções hepáticas isoladas com intenção curativa de MHCCR (140 pacientes), em comparação com os pacientes que além da cirurgia receberam quimioterapia adjuvante sistêmica com a 5-FU por 6 meses (138 pacientes) (5). A sobrevida livre de progressão (SLP) mediana foi de 27,9 e 18,8 meses ($p = 0,058$) e a sobrevida global mediana foi de 62,2 e 47,3 meses ($p = 0,095$) para os grupos com e sem quimioterapia, respectivamente. Os autores concluíram que os resultados desta análise suportam a utilização de quimioterapia sistêmica, após a ressecção potencialmente curativa de MHCCR. Eles também concluíram que este estudo apóia a alternativa de ressecção da doença imediatamente após o diagnóstico, assim, evitando a incidência de complicações cirúrgicas em um fígado afetado por quimioterapia.

Algumas séries retrospectivas demonstraram um benefício para o tratamento adjuvante após a ressecção hepática de MHCCR. *Parks et al* abordaram esta questão em um estudo multi-institucional com 792 pacientes submetidos a ressecções hepáticas com intenção curativa (16). Entre os 792 pacientes que foram submetidos à hepatectomia, 518 pacientes que não receberam quimioterapia adjuvante foram comparados com os 274 pacientes tratados com quimioterapia adjuvante com base em 5-FU. Este estudo demonstrou o aumento nas taxas de sobrevida global, mesmo quando as características clínicas e patológicas foram ajustadas por fatores preditores independentes de recidiva (16). Na análise multivariada, margens positivas (RR = 1,59), tumores hepáticos bilaterais (HR = 1,39), e quimioterapia adjuvante (RR =

0,75) foram os preditores independentes de sobrevida livre de recidiva. *Ychou et al* relataram um estudo fase III com 153 pacientes que receberam bolus de 5-FU/LV em infusão ou ácido folínico, 5-FU e irinotecano (FOLFIRI) após a ressecção hepática (36). Após uma mediana de seguimento de 42 meses não houve diferença significativa entre os grupos (21,6 e 24,7 meses para os grupos 5-FU/LV e FOLFIRI, respectivamente; $p = 0,47$).

O uso de quimioterapia perioperatória foi avaliado por *Nordlinger et al* em um ensaio clínico fase III onde 364 pacientes com até quatro metástases hepáticas ressecáveis, foram distribuídos em dois grupos: um grupo com seis ciclos de fluorouracil, leucovorin e oxaliplatina (FOLFOX-4) antes e seis ciclos após a cirurgia; outro grupo com cirurgia isolada (7). Os resultados demonstraram um aumento absoluto na taxa de sobrevida livre de progressão com o uso de quimioterapia perioperatória em 3 anos de até 8,1% ($p = 0,041$) nos pacientes elegíveis ao estudo. No entanto, não houve diferença significativa em sobrevida global nem em 3 ou 5 anos, mesmo com acompanhamento mediano de 8,5 anos (7, 37). Complicações pós-operatórias foram mais comuns no grupo de quimioterapia (25% versus 16%, $p = 0,04$), incluindo fístula biliar (8% versus 4%) e insuficiência hepática (7% versus 5%). Os autores concluíram que a quimioterapia perioperatória com FOLFOX-4 reduziu o risco de progressão em pacientes elegíveis e ressecados; sua conclusão foi de que a quimioterapia perioperatória deva ser considerada como o tratamento de escolha para pacientes com lesões múltiplas ressecáveis e, de fato, ela vem sendo assim considerada por muitos grupos no mundo todo.

Quanto ao tratamento neoadjuvante, *Gallagher et al* analisaram 111 pacientes, em um série retrospectiva, que foram submetidos à hepatectomias precedidas pela quimioterapia neoadjuvante para MHCCR sincrônicas e ressecáveis (38). Foram obtidas resposta radiológica completa em 6 pacientes e resposta parcial em 41 pacientes (ambos 37%), a doença permaneceu estável em 52 pacientes (47%) e houve progressão de doença em 18 pacientes (16%). Não houve diferença em sobrevida entre qualquer um dos grupos de resposta ($p = 0,98$), mesmo entre os pacientes que se submeteram a quimioterapia intra-arterial hepática ou não ($p = 0,12$). A taxa de sobrevida global em 5 anos foi de 52%. Os autores concluíram que a taxa de resposta à quimioterapia neoadjuvante não implica em ganho de sobrevida global para pacientes com MHCCR.

Especialistas europeus em cirurgia hepatobiliar e em oncologia têm recomendado o tratamento de MHCCR com quimioterapia sistêmica de princípio, independentemente do estado de ressecção de suas metástases, devido aos resultados deste estudo (EORTC 40983) (7, 37). Um dos potenciais benefícios da quimioterapia pré-operatória é poder testar a sensibilidade e a capacidade de resposta do tumor frente à quimioterapia e assim selecionar os pacientes que melhor responderiam a quimioterapia e eliminando os pacientes que progrediriam doença rapidamente após a cirurgia.

No entanto, ainda há grande controvérsia para a decisão clínica quanto ao melhor momento para a cirurgia ou para a quimioterapia para estes pacientes e, novos estudos comparando quimioterapia neoadjuvante e perioperatória com terapia adjuvante a ressecção hepática de MHCCR são necessários para

esclarecer os riscos e benefícios da administração de quimioterapia pré-operatória ao invés da adjuvante.

Apesar da hepatectomia ser o tratamento de escolha para MHCCR, a quimioterapia assume um papel complementar no tratamento por promover um significativo aumento na sobrevida livre doença em pacientes operados, independentemente do período de administração em relação a cirurgia (5, 7, 37). No entanto, ainda não existe benefício comprovado no ganho de sobrevida global tanto em ECR como EOC (5, 7, 8, 16, 37, 39, 40).

A existência de problemas com cálculo de amostras em ECR fase III tem sido relatada e a falta de clareza destes cálculos pode comprometer os resultados e credibilidade dos mesmos, como sugerido por *Bariani et al* (41). Diante desta possibilidade e da falta de evidência de ganho de sobrevida em ECR para pacientes com MHCCR tratados com cirurgia e quimioterapia, propusemos a avaliação através de revisão sistemática e processo meta-analítico supondo que assim poderíamos contornar um provável erro tipo II destes estudos prévios.

OBJETIVOS

Através de uma revisão sistemática e avaliação por meta-análise de ECR e EOC, os objetivos do presente estudo são:

Objetivo Primário

Comparar a sobrevida global dos pacientes com MHCCR submetidos ao tratamento cirúrgico exclusivo com a dos pacientes que além da cirurgia também foram submetidos à quimioterapia sistêmica.

Objetivo Secundário

Comparar a sobrevida livre de doença entre os mesmos grupos de pacientes supracitados.

METODOLOGIA

Busca bibliográfica

Foi realizada uma busca no bancos de dados da “MEDLINE”, “EMBASE” e “SCOPUS” selecionando apenas artigos em língua inglesa, publicados a partir de janeiro de 1990 até dezembro de 2013 com as seguintes palavras-chaves: metástase hepática colorretal (colorectal liver metastases); cirurgia (surgery); quimioterapia (chemotherapy). Foram utilizados os filtros: ensaios clínicos (clinical trials); ensaio clínico randomizado (randomized clinical trial); estudo comparativo (comparative study); e humanos (Humans).

Amostra - Tipos de estudos

Foram avaliados todos os estudos comparativos, randomizados ou não, comparando tratamento quimioterápico sistêmico (pré- e/ou pós-operatório) somado ao tratamento cirúrgico com o tratamento cirúrgico isolado para MHCCR. Somente estudos relatando tratamento com intenção curativa foram incluídos. Quando dois estudos de uma mesma instituição avaliando o mesmo grupo de pacientes foram detectados, apenas o estudo mais recente ou o mais completo foi considerado. Somente seriam incluídos na análise dois estudos de uma mesma instituição se ambos tivessem tratados populações de períodos diferentes ou se os pacientes sobrepostos pudessem ser excluídos.

Fatores de inclusão e exclusão

Todas as modalidades cirúrgicas com intenção curativa foram incluídas, consistindo em tratamento do sítio primário e do sítio hepático. Presença de doença metastática extra-hepática prévia ou constatada durante o ato cirúrgico foi critério de exclusão dos pacientes. Foram incluídos estudos nos quais os pacientes com MHCCR tenham sido submetidos ao tratamento cirúrgico exclusivo ou cirurgia associada ao tratamento quimioterápico sistêmico pré e/ou pós-operatório.

Tipos de desfechos

O desfecho para o objetivo primário (sobrevida global) foi morte, tanto para os pacientes com MHCCR submetidos ao tratamento cirúrgico exclusivo como para os pacientes também submetidos a qualquer regime de quimioterapia com intenção curativa. O desfecho para o objetivo secundário foi a recidiva da doença nestes mesmos grupos de pacientes supracitados.

A sobrevivida global e livre de doença de cada paciente foram aquelas relatadas em cada estudo incluído no processo meta-analítico final.

Coleta de dados

Características demográficas da população estudada foram coletadas e avaliadas por dois avaliadores a partir das informações providas em cada um dos estudos selecionados seguindo fatores de risco para recidiva já previamente estabelecidos na literatura como: idade, gênero, sítio primário, intervalo livre de doença, número de linfonodos acometidos na drenagem linfática do sítio do tumor primário, número de lesões e tamanho da maior lesão (15). O nível sérico de CEA não pode ser computado de forma homogênea e por isso não foi relatado.

Medidas de qualidade

Todos os ensaios clínicos randomizados identificados na revisão sistemática e os demais estudos incluídos foram analisados pela recomendação PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses - Itens preferencialmente relatados para revisões sistemáticas e meta-análises); esta metodologia pontua os critérios de qualidade de estudos a serem utilizados em revisões sistemáticas e meta-análises como demonstrado no **Apêndice 1** (42). Ensaios clínicos randomizados foram avaliados baseados no modelo Cochrane para identificação do risco de vieses que consiste numa avaliação qualitativa de ECR (43). O sistema escolhido para avaliação de EOC foi o MINORS (Methodological Items for Non-Randomized Studies - Índice metodológico para ensaios clínicos não randomizados), **Apêndice 2** (44).

Análise estatística

Testes para análise de publicação de viéses foram realizados através de gráficos de funil de Begg. A partir de um modelo criado incluindo RR com seus respectivos intervalos de confiança e testes de significância (para efeitos fixos e randômicos), foram assumidas as aproximações entre as amostras. Desta maneira, tornou-se possível a combinação entre ensaios clínicos randomizados (ECR) ou EOC possibilitando a criação de um modelo único para cada desfecho avaliado. Medidas de heterogeneidade foram aferidas através do teste de Cochran Q e I^2 . Para todos os testes foi utilizado o programa STATA versão 9.0 (Stata Corp, College Station, TX, USA).

RESULTADOS

Seleção dos estudos

Sete estudos foram identificados com potencial apropriado para inclusão na meta-análise, sendo 3 ECR e 4 EOC, todos publicados entre 2002 e 2013. O processo de seleção dos estudos está discriminado no fluxograma representado na **Figura 1**. Três ECR e 2 EOC se adequaram aos critérios de seleção e foram incluídos na meta-análise; dois trabalhos foram excluídos desta análise após avaliação de qualidade (7, 8, 16, 39, 40, 45, 46).

Avaliação de Qualidade

Os ECR foram avaliados pelo modelo Cochrane para identificação do risco de vieses e estão representados na **Tabela 1**. Como normalmente acontece em ECR cirúrgicos, não foi possível ocultar a alocação dos pacientes e nem cegá-los de forma garantida quanto ao tratamento quimioterápico associado ou cirúrgico isolado. Os quatro EOC foram pontuados de acordo com o sistema MINORS e estão descritos na **Tabela 2**. Dois deles foram excluídos do processo final da meta-análise por terem recebido uma pontuação de menor que 16 (12 e 13 pontos). Análises de vieses de publicação foram feitas, tanto para sobrevida global quanto para livre de doença, através de gráficos de funil de Begg e estão demonstrados nas **Figuras 2 e 3**.

Características dos pacientes estudados

As características clínico-patológicas dos pacientes incluídos nos estudos da meta-análise estão descritos na **Tabela 3**. Foram incluídos 2.905 pacientes com 2475 pacientes incluídos na análise de sobrevida global sendo 1024 (41.4%) pacientes no grupo de cirurgia e quimioterapia e 1451 (58.6 %) pacientes no grupo cirurgia exclusiva. Três ECR contribuíram com 620 casos no total (25.1%).

Numa distribuição global dos pacientes, tivemos 60,2% de homens e uma maior prevalência de colon como tumor primário (68.1%). Pacientes com mais de uma lesão foram mais prevalentes no grupo de quimioterapia e cirurgia (57,4 vs 47,2%, $p < 0,001$) e tumores maiores que 5 cm foram igualmente distribuídos em ambos os grupo (36,9%).

Considerando os pacientes que foram submetidos a quimioterapia, a duração da quimioterapia adjuvante tanto no estudo de *Langer* quanto o de *Portier* foi de 6 meses, já no estudo de *Parks* não há relato sobre a duração da quimioterapia (8, 16, 46). Nestes três estudos os pacientes receberam 5-FU e LV. O estudo de *Nordlinger* usou seis ciclos pré-operatórios de fluorouracil, leucovorin e oxaliplatina (FOLFOX) e mais seis ciclos pós-operatórios (7). *Adam e colaboradores* relataram 169 (11.5%) pacientes que receberam no mínimo 3 ciclos de quimioterapia pré-operatória, sem informações sobre tipo e duração discriminadas, e 1302 pacientes (88.5%) submetidos a cirurgia de principio (39). Neste estudo, avaliando sobrevida global de acordo com o uso ou não de

quimioterapia pós-operatória, nota-se o uso de quimioterapia pré-operatória em 51 pacientes do grupo cirúrgico e 57 pacientes no grupo de cirurgia e quimioterapia (respectivamente 8.2 e 12.9%, $p=0.013$). Avaliando os mesmos grupos de segundo a sobrevida livre de recidiva, quimioterapia pré-operatória foi administrada em 48 pacientes do grupo sem quimioterapia pós-operatória e 49 no grupo com quimioterapia pós-operatória (respectivamente 8.3 vs 12.5%, $p=0.038$). Apesar das pequenas diferenças identificadas, o uso de quimioterapia pré-operatória não foi significativa nesta série. Sendo assim, optamos por incluir utilizar os dados de acordo com o uso ou não de quimioterapia pós-operatória ao invés da informação sobre quimioterapia pré-operatória. Os dados incluídos foram extraídos já corrigidos por uma regressão de Cox para evitar fatores confundidores inerentes às séries retrospectivas.

Resultados a longo prazo

Sobrevida global e livre de recidiva foram calculadas a partir da data da cirurgia nos estudos: *Langer, Portier e Parks* (8, 16, 46); e a partir da data da randomização no estudo de *Nordlinger* (7, 37). No estudo de *Adam*, os desfechos foram computados apenas para pacientes que tiveram no mínimo 2 meses de seguimento pós-operatório, e a partir destes dois meses, para evitar vieses no prazo de execução. Os modelos de efeitos fixo e randômicos foram idênticos tanto para sobrevida global como livre de recidiva e por esta razão graficamente estão representados apenas os efeitos fixos.

Cinco estudos foram incluídos na análise de sobrevida global compreendendo um universo de 2.475 pacientes. A adição de quimioterapia sistêmica à cirurgia em 1024 pacientes (41.4%) apresentou um aumento relativo de sobrevida global em 23% quando comparada com pacientes submetidos exclusivamente a cirurgia (RR de 0,77, 95% intervalo de confiança [IC] 0.67 – 0.88, teste para heterogeneidade: $Q = 1.326$, $i^2 = 0\%$, $p < 0,001$), como demonstrado no gráfico de floresta representado na **Figura 4**.

Em relação à sobrevida livre de recidiva, quatro estudos foram incluídos na meta-análise totalizando 1.592 pacientes. Houve a associação de quimioterapia sistêmica ao tratamento cirúrgico em 702 pacientes, proporcionando uma redução relativa do risco de progressão ao longo do tempo de 27 % quando comparada ao tratamento cirúrgico isolado (RR 0,71, 95% IC 0.61 – 0.83, teste de heterogeneidade: $Q = 1.447$, $i^2 = 0\%$, $p < 0,001$) como demonstrado na **Figura 5** através de um gráfico de floresta.

DISCUSSÃO

A hepatectomia é o tratamento com intenção curativa de escolha das MHCCR (47). No entanto, a seleção de paciente para cirurgia baseia-se em diversos fatores como a agressividade da doença, o desempenho clínico do paciente, a carga tumoral e a localização das lesões. A seleção ganha importância porque a ressecção com intenção curativa só é válida se a remoção de toda doença hepática (ressecção R0) for realizada, visto que citorredução tumoral para MHCCR não se mostrou benéfica (15, 48). Atualmente, a definição de lesão hepática ressecável consiste na ressecção completa de todas as lesões hepáticas com margens livres, com a preservação de no mínimo dois segmentos hepáticos contíguos com pedículos vasculares, e drenagem venosa e biliar preservados; preservando-se pelo menos 20% do volume hepático original (49).

Apesar do potencial curativo da ressecção hepática, apenas 20% dos pacientes com MHCCR apresentam-se com doença inicialmente ressecável. Nos últimos anos com uma abordagem multidisciplinar, desenvolvimento de novos agentes quimioterápicos, emprego de estratégias cirúrgicas complexas como embolização portal e hepatectomias estagiadas (em 2 tempos), cerca de 40% dos pacientes portadores de MHCCR podem se beneficiar de tratamento potencialmente curativo como a ressecção hepática. Em uma série com 612 pacientes operados por MHCCR, 102 pacientes sobreviveram pelo menos 10 anos após a cirurgia, com 99 pacientes livres de doença em dez anos de seguimento (50).

A maior parte dos grupos adota o uso da quimioterapia como terapêutica adjuvante no tratamento de MHCCR pelo aumento significativo de sobrevida livre de doença, porém, ainda sem comprovação demonstrada de ganho de sobrevida global (7, 37). O melhor momento para o emprego da quimioterapia sistêmica em pacientes com MHCCR ressecáveis representa uma decisão difícil tanto para os oncologistas clínicos como para os cirurgiões, visto que ainda não há consenso na literatura para tal decisão. Não há ensaios clínicos comparando administração de quimioterapia perioperatória com quimioterapia apenas adjuvante para MHCCR ressecáveis.

A seleção de pacientes "bons respondedores" para cada modalidade deve ser considerada como o principal objetivo a ser alcançado na condução de pacientes com MHCCR. A caracterização de um paciente com doença em progressão ou como paciente de alto risco de recidiva é fundamental para decidir que estratégia terapêutica deve ser seguida. Apesar de não haver ensaios clínicos randomizados comparando quimioterapia pré-operatória e/ou pós-operatória, análises retrospectivas sugerem que pacientes mais jovens, com menos comorbidades, curto intervalo livre de doença e com lesões múltiplas, pequenas e bilaterais sejam geralmente selecionados a um tratamento quimioterápico antes da cirurgia (51). Este subgrupo de pacientes apresenta doença metastática mais agressiva, mas também apresenta melhor desempenho clínico para suportar o tratamento quimioterápico diminuindo o risco de comprometimento da cirurgia subsequente.

A quimioterapia pré-operatória também tem sido usada para reduzir o tamanho das lesões com intenção de converter lesões irresssecáveis em ressecáveis (52-55). Outro aspecto relevante de seu uso é a seleção dos pacientes ao testar a resposta dos mesmos à quimioterapia provendo um tratamento antecipado da doença metastática microscópica. Além disso, a falha na resposta do tratamento sistêmico pode ser considerada como um fator independente de mau prognóstico, como um marcador de comportamento biológico agressivo do tumor (56). Em relação aos pacientes com MHCCR ressecáveis, algumas desvantagens no tratamento sistêmico pré-operatório merecem ser consideradas: desenvolvimento de hepato-toxicidade pela quimioterapia aumentando a morbidade do procedimento cirúrgico, perda de janela terapêutica por ressecção hepática por progressão local da doença ou mesmo por resposta radiológica completa, o que não implica em resposta patológica completa, cursando com o desaparecimento das lesões inviabilizando ressecções menores (57, 58). O estudo EORTC 4093 relatou uma taxa de progressão de doença de 7% durante a etapa pré-operatória (neoadjuvante) do regime de quimioterapia perioperatória (7). A abordagem cirúrgica de início também apresenta desvantagens visto que não há uma pré-seleção dos pacientes “bom respondedores” à quimioterapia sistêmica (tumores que apresentam um perfil biológico favorável) assim como risco de complicações pós-operatórias e importante deteriorização do desempenho clínico do paciente atrasando ou mesmo impedindo a administração de quimioterapia adjuvante.

Algumas séries retrospectivas demonstraram benefícios no uso de quimioterapia associada à cirurgia para o tratamento de MHCCR, mas estes resultados precisam ser analisados com cautela visto que estes estudos apresentam vieses inerentes ao modelo de análise retrospectiva (16, 39, 40). Em nossa meta-análise, nós mantivemos apenas os EOC que alcançaram no mínimo 2/3 na pontuação MINORS. Este consiste em roteiro de avaliação e índice de qualidade para ensaios clínicos não randomizados (44). Ambos EOC demonstraram aumento de sobrevida global com o uso de quimioterapia adjuvante em pacientes submetidos à ressecção hepática com intenção curativa (16, 39). Apesar das limitações inerentes as séries retrospectivas quanto ao nível de evidência, estes resultados têm corroborado ao uso de quimioterapia adjuvante com o suposto benefício na sobrevida global destes pacientes.

Nosso estudo incluiu ECR e EOC (que se adequaram ao MINORS) e a meta-análise seguiu as diretrizes do PRISMA (42, 44). O PRISMA compreende um roteiro para avaliação de artigos e confecção de meta-análise obedecendo critérios de qualidade tanto para seleção de estudos quanto para relato do processo meta-analítico. Os ECR foram avaliados segundo o modelo Cochrane para de risco de vieses, e como normalmente acontece em ECR cirúrgicos, não foi possível ocultar a alocação dos pacientes e nem cegá-los de forma garantida quanto ao tratamento, mas nós não consideramos isto como uma falha que afetaria diretamente os desfechos oncológicos. (43). Embora haja crítica quanto ao uso de EOC, nem heterogeneidade nem vieses de publicação foram identificados. Nós trabalhamos com a hipótese de que diferenças em sobrevida

global não tenham sido encontradas nos ECR por um provável erro tipo II, com amostras pequenas para detectar diferenças significativas neste desfecho. Nossos resultados demonstram um ganho relativo de sobrevida de 23% com o uso de quimioterapia complementando a ressecção hepática com intenção curativa. Em relação à sobrevida livre de doença, nosso estudo corroborou os resultados previamente demonstrados, ratificando o benefício do uso da quimioterapia complementando a cirurgia, com uma amostra ainda mais robusta. Os ECR reduzem o risco de vieses de seleção e de confusão e apresentam melhores níveis de evidência quando comparados a EOC. Entretanto, ECR têm que lidar com dificuldades para recrutar pacientes, gasto de tempo e recursos, inegável heterogeneidade entre populações e estudos, e muitas vezes limitada força estatística para identificar diferenças em efeitos de tratamento, além disso, há um importante viés de publicação priorizando muito mais os estudos que foram positivos. O tamanho da amostra do ECR geralmente é adequado para avaliar diferenças no desfecho primário, mas não necessariamente para os desfechos secundários, como sobrevida global por exemplo. Este problema já foi sugerido por *Bedard et al* ao analisarem 423 resumos de estudos submetidos a reuniões anuais da ASCO (Sociedade Americana de Oncologia Clínica) que relataram diferenças não significativas em seus desfechos entre os anos de 1993 e 2003 (59). A maioria destes estudos teve sua amostra calculada para detectar grandes diferenças em RR. Somente 10% foram calculados para detectar $RR \geq 1,3$; 33% tiveram o tamanho de suas amostras programadas para detectar $RR \geq 1,5$ e 55% para $RR \geq 2$. Sendo assim, diferenças menores teriam passado despercebidas por

limitações de tamanho da amostra. Apesar disso, somente 10% desses estudos consideraram a possibilidade de terem uma amostra insuficiente para detectar diferenças entre os desfechos avaliados. (59).

Os objetivos de uma meta-análise são: resumir e integrar resultados de vários estudos, superar pequenas amostras ao combiná-las, avaliar efeitos em subgrupos e aumentar a precisão na estimativa dos efeitos de tratamento, determinar se novos estudos são necessários e gerar novas hipóteses (60). Os primeiros passos de uma meta-análise são uma revisão sistemática de uma questão bem estabelecida, uma estratégia de busca adequada para seleção e avaliação qualitativa de estudos selecionando dados a serem extraídos. Esses dados são combinados e analisados de acordo com sua heterogeneidade. Em uma meta-análise, ECR juntos podem estimar de forma mais precisa o impacto dos tratamentos avaliados, mesmo quando os dados forem provenientes de estudos menores e com amostra inadequada (61). Um problema importante que pode ser potencializado com a meta-análise é o viés de publicação, visto que estudos negativos muitas vezes não são publicados.

Embora tenhamos demonstrado neste estudo que o uso de quimioterapia em pacientes submetidos à hepatectomia com intenção curativa para MHCCR aumente as taxas de sobrevida global e livre de doença, a decisão quanto ao melhor momento para sua administração não pode ser abordada neste estudo. Por exemplo, não há ECR comparando o uso de quimioterapia em regime adjuvante ou perioperatório. Nós previamente abordamos esta questão em uma série retrospectiva com 411 pacientes com MHCCR inicialmente ressecáveis

comparando os regimes de quimioterapia sistêmica adjuvante versus perioperatória (51). Nós comparamos 175 pacientes com MHCCR que foram submetidos a quimioterapia perioperatória com 236 pacientes submetidos ao regime adjuvante (pós-operatório) e não foram detectadas diferenças em sobrevida global. A sobrevida livre de doença em 5 anos foi melhor no grupo que recebeu quimioterapia adjuvante (38% versus 31%, $p = 0,036$). Mas, ajustando a sobrevida livre de doença em 5 anos de acordo com pontuação de risco para recidiva proposta por Fong (alto versus baixo risco), não mais existiram diferenças significativas entre os grupos e o estudo sugeriu que seriam necessárias grandes amostras para detectar pequenas diferenças quanto ao momento de administração de quimioterapia para pacientes com MHCCR ressecáveis.

Independente do regime quimioterápico utilizado, nosso estudo demonstra que a adição de quimioterapia no tratamento com intenção curativa para MHCCR ressecadas aumenta não só sobrevida livre de doença, como previamente demonstrado, mas também propicia ganho de sobrevida global.

CONCLUSÕES

Este estudo pode demonstrar através de uma meta-análise que o uso de quimioterapia complementando a cirurgia hepática com intenção curativa para o tratamento de pacientes com MHCCR aumenta não somente a sobrevida livre de doença, mas também a sobrevida global.

TABELA 1. Avaliação de qualidade dos ensaios clínicos randomizados segundo o modelo Cochhrane para identificação do risco de viéses

Risco de Viés	Estudos		
	Langer ⁽⁴⁶⁾	Portier ⁽⁸⁾	Nordlinger ^(7, 37)
Geração da sequência randômica	Indeterminado	Baixo	Baixo
Alocação sigilosa	Baixo	Baixo	Baixo
Participantes cegos quanto ao tratamento	Baixo	Baixo	Indeterminado*
Aferição cega dos resultados *α	Baixo	Baixo	Baixo
Dados incompletos dos resultados	Indeterminado	Baixo	Baixo
Seleção de relatos	Baixo	Baixo	Baixo
Outros viéses	Indeterminado	Baixo	Baixo

* Não foi possível cegar. α – Implementação de protocolo para condução pós-operatória é considerada melhor alternativa.

TABELA 2. Avaliação de qualidade dos ensaios clínicos não randomizados segundo as diretrizes as MINORS^α

Estudos	Parks⁽¹⁶⁾	Adam⁽³⁹⁾	Reddy⁽⁴⁰⁾	Ihemelandu⁽⁴⁵⁾
Objetivo claramente definido	2	2	2	2
Inclusão de pacientes consecutivos	2	2	2	0
Coleta prospectiva de dados	2	2	1	2
Desfechos apropriados ao estudo	2	2	1	2
Ausência de viés de aferição para o desfecho	1	1	0	0
Seguimento mínimo para o desfecho avaliado	1	1	0	1
Perda de seguimento menor do que 5 %	0	1	0	0
Cálculo prospectivo do tamanho da amostra	0	0	0	0
Grupo controle adequado	2	2	2	2
Grupos contemporâneos	2	2	2	1
Similaridade entre os grupos	1	1	1	1
Análise estatística adequada	2	2	1	2
Pontuação MINORS^α	17	18	12	13

^α *Methodological Index for Nonrandomized Studies.*

TABELA 3. Características clínico-patológicas dos pacientes incluídos nos estudos da meta-análise*

	Amostra combinada				Langer ⁽⁴⁶⁾		Portier ⁽⁸⁾		Parks ⁽¹⁶⁾		Nordlinger ⁽⁷⁾	
	n= 1434 (%)				n=107 (%)		n=171 (%)		n= 792 (%)		n=364 (%)	
	Total	Cir	C+Q	p value	Cir	C+Q	Cir	C+Q	Cir	C+Q	Cir	C+Q
		n=840	n=594		n=55	n=52	n=85	n=86	n=518	n=274	n=182	n=182
Idade media	-	-	-	-	60	63.5	63	63	63		62	64
Homens*	60.2	-	-	-	65.4	65.4	62.4	53.5	57		63	70
Câncer de Reto	31.9	-	-	-	30.9	26.9	40	40.7	26		37	46
ILD ≤12 meses	38.8	35.7	43.1	0.005	38.2	34.6	74.1	74.4	62	46	24	27
Linf. Positivo	58.7	58.3	59.1	0.736	45.4	50	50.6	44.3	63.7	68	57	55
Núm. lesões > 1	51.4	47.2	57.4	<0.001	32.7	36.5	30.1	31.4	44	57	52	51
Lesão ≥ 5 cm^α	36.9	37.5	35.8	NS	-	-	-	-	37	14	-	-
Ressecção R0^β	88.7	87.1	91.3	0.038	100	100	100	100	83.6	86.5	-	-
Quimioterapia	-	-	-	-	5-FU		5-FU		5-FU		FOLFOX	

* dados de Adam 2010⁽³⁹⁾ não disponíveis de acordo com o uso de quimioterapia pós-operatória ou não. C= cirurgia exclusiva; C+Q=Cirurgia + Quimioterapia; ILD= intervalo livre de doença; ^α Denominador para lesões ≥ 5 cm = 792; ^β Denominador para ressecções R0 = 1070; 5-FU = 5-fluorouracil; FOLFOX = fluorouracil, leucovorin, e oxaliplatina.

FIGURA 1

Fluxograma de seleção dos estudos incluídos na revisão sistemática.

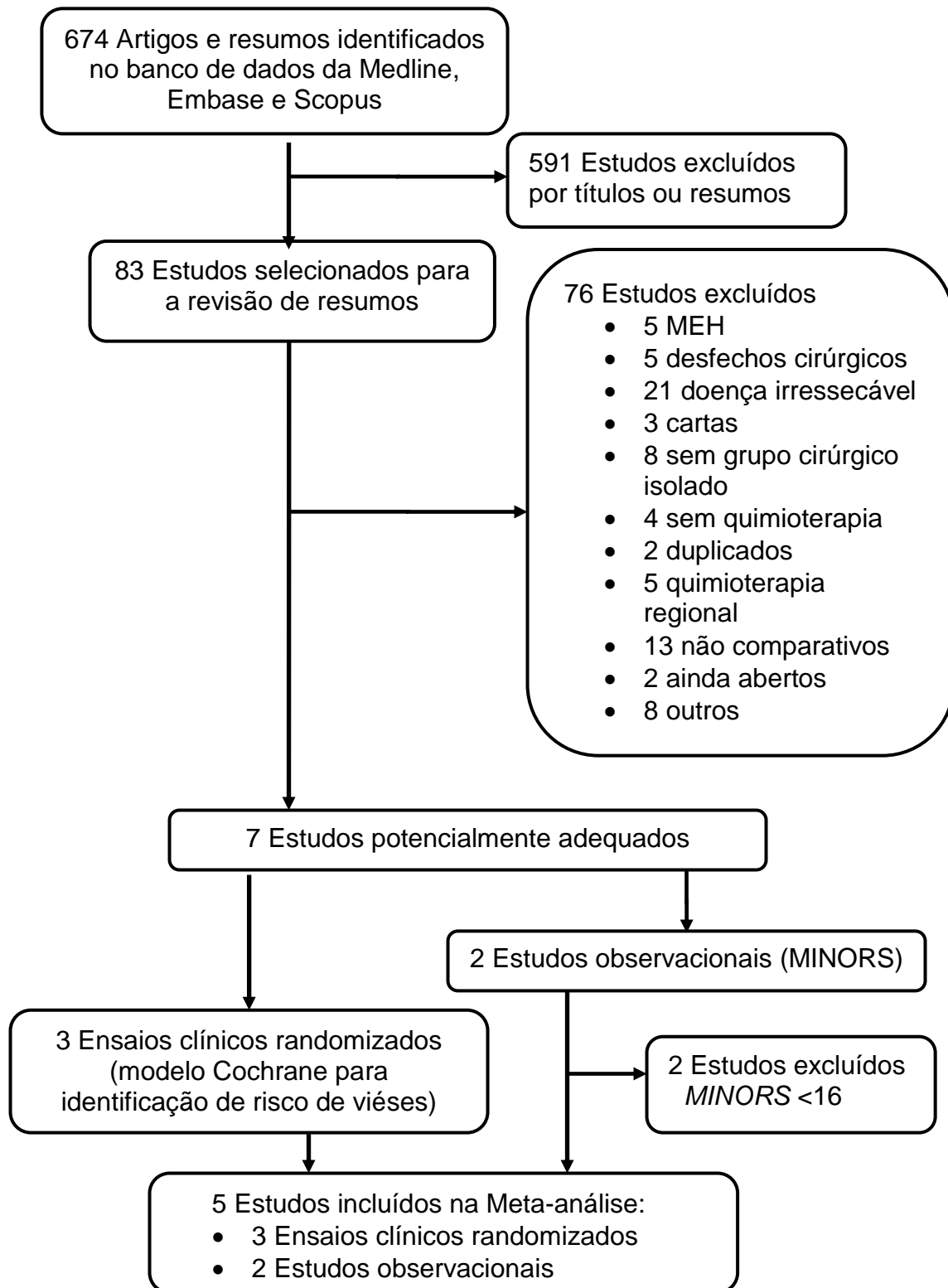


FIGURA 2

Gráfico de funil de Begg para análise de viéses de publicação entre estudos incluídos na análise de sobrevida global.

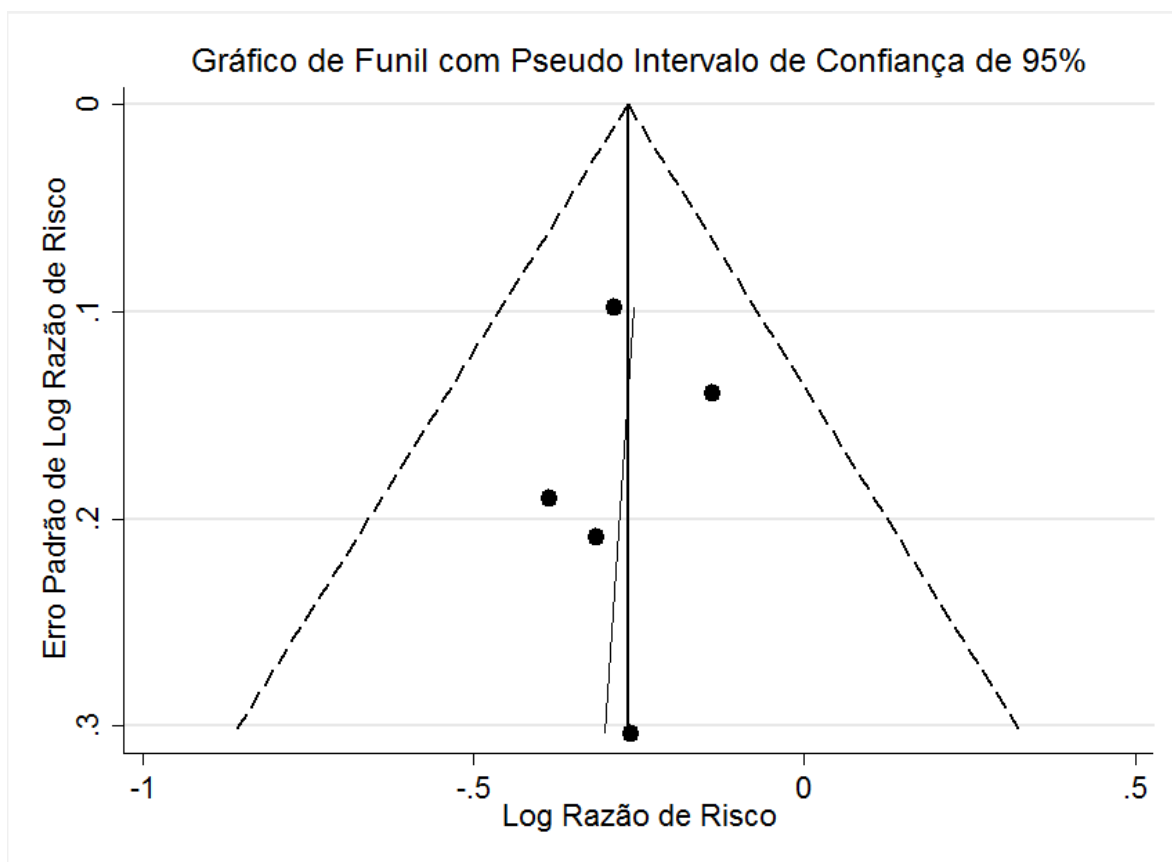


FIGURA 3

Gráfico de funil de Begg para análise de viéses de publicação entre os estudos incluídos na análise de sobrevida livre de doença.

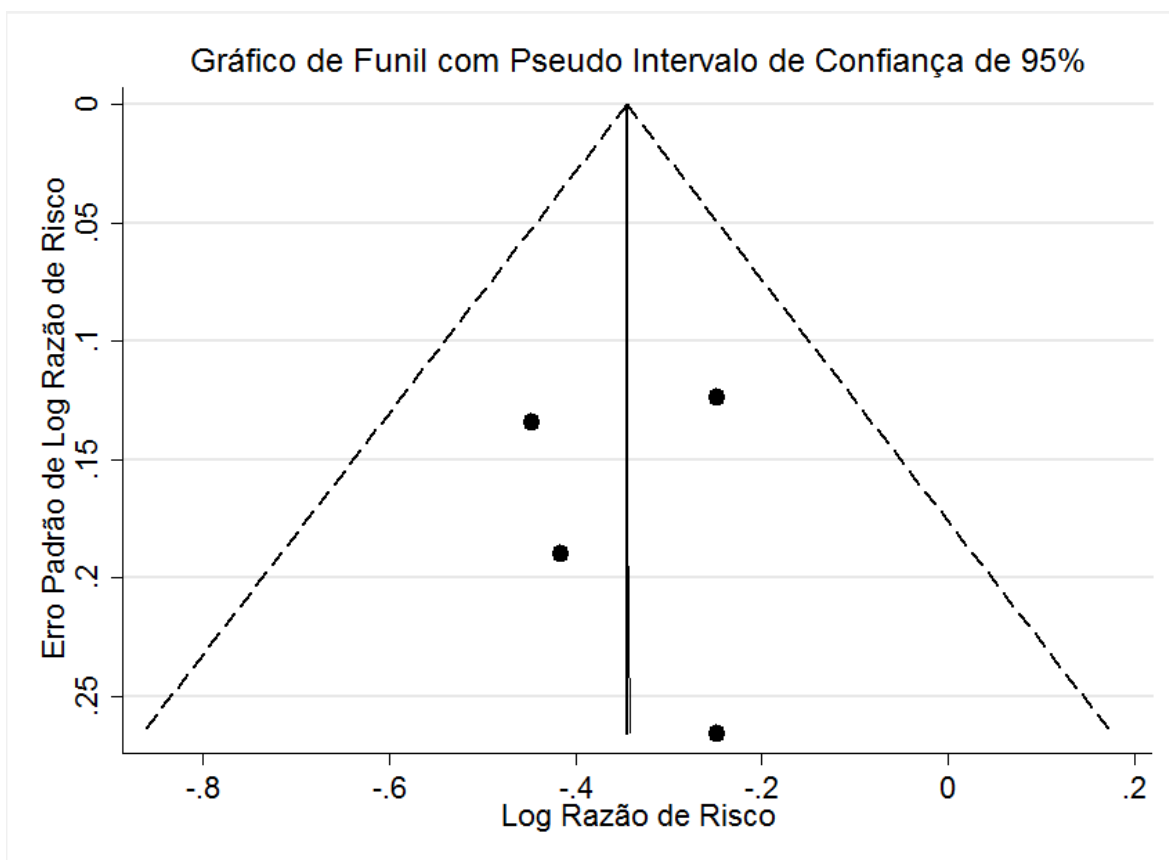
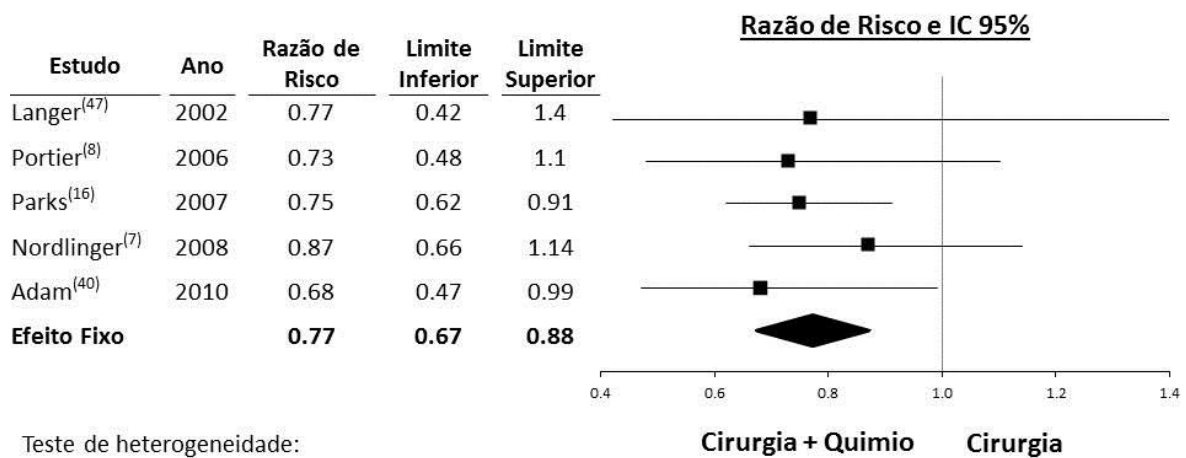


FIGURA 4

Gráfico de Forest para análise comparativa de sobrevida global de acordo com tratamento cirúrgico isolado ou associado à quimioterapia sistêmica em pacientes com metástases hepáticas de câncer colorretal



Teste de heterogeneidade:

Q = 1.326, em 4 graus de liberdade (p=0.857)

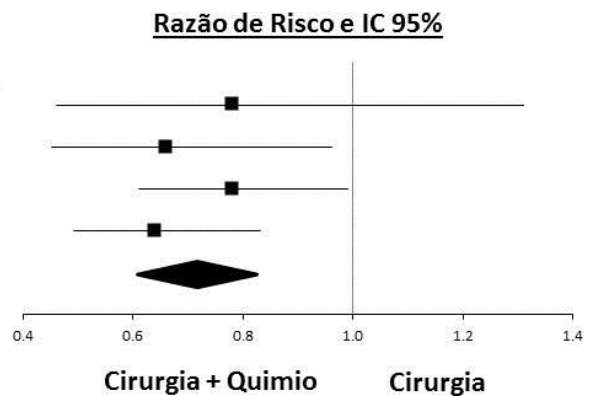
$i^2 = 0\%$

Teste para efeito fixo **p<0.001**

FIGURA 5

Gráfico de Forest para análise comparativa de sobrevida livre de doença de acordo com tratamento cirúrgico isolado ou associado à quimioterapia sistêmica em pacientes com metástases hepáticas de câncer colorretal

Estudo	Ano	Razão de Risco	Limite Inferior	Limite Superior
Langer ⁽⁴⁷⁾	2002	0.78	0.46	1.31
Portier ⁽⁸⁾	2006	0.66	0.45	0.96
Nordlinger ⁽⁷⁾	2008	0.78	0.61	0.99
Adam ⁽⁴⁰⁾	2010	0.64	0.49	0.83
Efeito Fixo		0.71	0.61	0.83



Teste de heterogeneidade:

Q = 1.447, em 3 graus de liberdade (p=0.695)

$i^2 = 0\%$

Teste para efeito fixo **$p < 0.001$**

APÊNDICE 1

Lista de pontos-chave a serem checados nas revisões sistemáticas ou meta-análises.

Seção/ tópico		
1	Título	Identificação como revisão sistemática ou meta-análise, ou ambos
2	Resumo	Resumo estruturado em: contexto, objetivo, tipo de dados, critérios de inclusão no estudo, participantes, intervenções, metodologia, resultados, limitações, implicações dos achados, e número de registro de revisão sistemática.
Introdução		
3	Raciocínio	Descrição da razão da revisão em um contexto já conhecido
4	Objetivos	Prover clara menção sobre os participantes, as comparações, os desfechos avaliados e o desenho de estudo.
Métodos		
5	Protocolo e registro	Indicação se existe protocolo em andamento; e se existente, onde o mesmo pode ser acessado. Se registrado, qual é o número.

6	Critérios de inclusão	Especificação das características do estudo de acordo considerando as que foram utilizadas para os critérios de elegibilidade.
7	Tipos de informação	Descrição de todas as informações utilizadas na busca bibliográfica e data da última busca.
8	Pesquisa	Apresentação de toda estratégia de busca eletrônica em pelo menos um banco de dados, e incluindo todos os filtros utilizados de modo a permitir a reprodução da busca.
9	Seleção de estudos	Estado do processo de seleção dos estudos selecionados (rastreamento, critérios de elegibilidade, revisão sistemática, meta-análises)
10	Coleta de dados	Descrição do processo de extração de dados dos relatos, de qualquer processo de obtenção e confirmação dos dados pelo investigador.
11	Itens coletados	Lista de todos os dados coletados, quaisquer estimativas ou simplificações assumidas.
12	Risco individual de vieses	Descrição dos métodos de aferição utilizados para reduzir o risco de vieses em estudos individualizados; e como esta informação pode ser utilizada na unificação dos dados.
13	Resumo das	Descrições de como os dados foram analisados

	aferições	(proporções, médias, medianas, etc.)
14	Síntese dos resultados	Descrição dos métodos para aferir os dados e combinar resultados de estudos, se realizado, incluindo medidas de consistência para cada meta-análise.
15	Risco de vieses através dos estudos	Especificação e aferição de qualquer tipo de viés que poderia atrapalhar a análise cumulativa (viés de publicação, por exemplo)
16	Análises adicionais	Descrições dos métodos adicionais de aferição (sensibilidade, especificidade, regressões, etc).

Resultados

17	Seleção de estudos	Número de estudos rastreados, eleitos, e incluídos na revisão; e razões para exclusão em cada estágio e de preferência com utilização de diagramas de fluxo para representação gráfica.
18	Características dos estudos	Análise individual de cada estudo buscando tipos de dados coletados (tamanho de amostra populacional, desenho de estudo) e referências citadas.
19	Risco de vieses nos estudos	Apresentação dos riscos de vieses para cada estudo, se disponíveis, verificando se houve alguma metodologia para aferição dos mesmos (verificar item 12)

20 Resultados individuais dos estudos	Devem ser considerados para todos os desfechos presentes e avaliados em cada estudo: (a) resumo dos dados do grupo intervenção e (b) efeitos estimados e intervalos de confiança, de preferência com demonstração gráfica (Forest plot).
21 Síntese dos resultados	Apresentação dos resultados de cada meta-análise apresentada, incluindo intervalos de confiança e análises de consistência.
22 Risco de vieses através dos estudos	Apresentação dos resultados de qualquer risco de vieses através dos estudos (verificar item 15)
23 Análise adicional	Fornecimento de análises adicionais dos estudos, se realizadas (verificar item 16)

Discussão

24 Sumário das evidências	Sumário dos principais achados incluindo a força de cada evidência para os principais desfechos avaliados, considerando a utilização de grupos chaves.
25 Limitações	Discutir a limitação do estudo e dos desfechos encontrados (risco de vieses de seleção e de publicação, por exemplo)
26 Conclusões	Fornecer a interpretação global dos resultados dentro do contexto avaliado e implicações para

pesquisas futuras.

27 Fomento

Descrição de fomentos que propiciaram a
realização dos estudos

APÊNDICE 2

Itens metodológicos para revisão e análise de estudos clínicos não randomizados - MINORS	
1	Objetivo claramente definido
	A questão apresentada deve ser precisada e de relevância na literatura.
2	Inclusão de pacientes consecutivos
	Todos os pacientes adequados à inclusão devem ter sido incluídos de maneira consecutiva durante o período descrito.
3	Coleta prospectiva de dados
	Informações colhidas de acordo com protocolos estabelecidos antes do início do estudo.
4	Desfechos apropriados ao estudo
	Os desfechos devem estar atrelados a questão apresentada no objetivo. Devem ser baseados na intenção de tratamento.
5	Ausência de viés de aferição no desfecho do estudo
	Avaliação cega dos desfechos escolhidos e avaliação duplo-cega dos desfechos secundários. Do contrario, as razões para a não realização deve ser descrita.

6	Seguimento mínimo para o desfecho avaliado	Seguimento suficientemente longo para permitir a aferição do desfecho principal e possíveis efeitos adversos.
7	Perda de seguimento menor do que 5 %	Todos os pacientes devem ser seguidos. Se não foram, a proporção de perda de seguimento não pode ser maior do que a dos que apresentaram o desfecho principal.
8	Cálculo prospectivo do tamanho da amostra	O tamanho da amostra necessária para detectar a diferença de interesse com intervalo de confiança de 95%, de acordo com a incidência esperada do evento, análise do nível de significância e força estatísticas quando desfechos são comparados.

Análise adicional para estudos comparativos

9	Grupo controle adequado	Oferecer exame ou tratamento padrões-ouro de acordo com a literatura publicada.
10	Grupos contemporâneos	Grupos casos e controles devem ser analisados no mesmo período estudado.
11	Similaridade entre os grupos	Os grupos comparados devem ser similares para outras características além da intervenção estudada. Vieses de confusão poderiam invalidar os resultados.

12 Análise estatística adequada	Verificar se os testes estatísticos estão de acordo com o tipo de estudo, com o cálculo do intervalo de confiança ou com o risco relativo.
--	--

Os itens são pontuados como 0 (não relatado), 1 (relatado, mas inadequado) ou 2 (relatado e adequado). A pontuação ideal para estudos não comparativos é de 16 e para comparativos é de 24.

REFÊRENCIAS

1. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva CdPeV. Estimativa 2014: Incidência de Câncer no Brasil 2014. Available from: <http://www.inca.gov.br>.
2. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. CA: a cancer journal for clinicians. 2014;64(1):9-29. Epub 2014/01/09.
3. Kemeny N. The management of resectable and unresectable liver metastases from colorectal cancer. Current opinion in oncology. 2010;22(4):364-73. Epub 2010/06/04.
4. Couinaud C. [Anatomic principles of left and right regulated hepatectomy: technics]. Journal de chirurgie. 1954;70(12):933-66. Epub 1954/12/01. Bases anatomiques des hepatectomies gauche et droite reglees: techniques qui en decoulent.
5. Mitry E, Fields AL, Bleiberg H, Labianca R, Portier G, Tu D, et al. Adjuvant chemotherapy after potentially curative resection of metastases from colorectal cancer: a pooled analysis of two randomized trials. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2008;26(30):4906-11. Epub 2008/09/17.
6. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, Haller DG, Laurie JA, Goodman PJ, et al. Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. The New England journal of medicine. 1990;322(6):352-8. Epub 1990/02/08.

7. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, 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*. 2008;371(9617):1007-16. Epub 2008/03/25.
8. Portier G, Elias D, Bouche O, Rougier P, Bosset JF, Saric J, et al. Multicenter randomized trial of adjuvant fluorouracil and folinic acid compared with surgery alone after resection of colorectal liver metastases: FFCD ACHBTH AURC 9002 trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(31):4976-82. Epub 2006/11/01.
9. Starzl TE, Porter KA, Kashiwagi N. Portal hepatotrophic factors, diabetes mellitus and acute liver atrophy, hypertrophy and regeneration. *Surgery, gynecology & obstetrics*. 1975;141(6):843-58. Epub 1975/12/01.
10. Abdalla EK, Vauthey JN, Ellis LM, Ellis V, Pollock R, Broglio KR, et al. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Annals of surgery*. 2004;239(6):818-25; discussion 25-7. Epub 2004/05/29.
11. Adson MA, van Heerden JA, Adson MH, Wagner JS, Ilstrup DM. Resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *Arch Surg*. 1984;119(6):647-51. Epub 1984/06/01.
12. Choti MA, Sitzmann JV, Tiburi MF, Sumetchotimetha W, Rangsri R, Schulick RD, et al. Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. *Annals of surgery*. 2002;235(6):759-66. Epub 2002/05/30.

13. Scheele J, Stangl R, Altendorf-Hofmann A. Hepatic metastases from colorectal carcinoma: impact of surgical resection on the natural history. *The British journal of surgery*. 1990;77(11):1241-6. Epub 1990/11/01.
14. Adam R, De Gramont A, Figueras J, Guthrie A, Kokudo N, Kunstlinger F, et al. The oncosurgery approach to managing liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus. *The oncologist*. 2012;17(10):1225-39. Epub 2012/09/11.
15. Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Annals of surgery*. 1999;230(3):309-18; discussion 18-21. Epub 1999/09/24.
16. Parks R, Gonen M, Kemeny N, Jarnagin W, D'Angelica M, DeMatteo R, et al. Adjuvant chemotherapy improves survival after resection of hepatic colorectal metastases: analysis of data from two continents. *Journal of the American College of Surgeons*. 2007;204(5):753-61; discussion 61-3. Epub 2007/05/08.
17. D'Albuquerque LACOeS, A. ; Saad, W. A. Treatment of hepatic metastases of colorectal cancer. *ABCD Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva*. 1997;12:29-33.
18. LAC DA. Hepatectomias no tratamento das metástases hepáticas de câncer colorretal: análise multivariada dos fatores preditivos de sobrevida. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo. 1997:50.

19. Adam R, Laurent A, Azoulay D, Castaing D, Bismuth H. Two-stage hepatectomy: A planned strategy to treat irresectable liver tumors. *Annals of surgery*. 2000;232(6):777-85. Epub 2000/11/23.
20. Bonanni L, De'liguori Carino N, Deshpande R, Ammori BJ, Sherlock DJ, Valle JW, et al. A comparison of diagnostic imaging modalities for colorectal liver metastases. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2014. Epub 2014/02/05.
21. Herman P, Kruger J, Lupinacci R, Coelho F, Perini M. Laparoscopic bisegmentectomy 6 and 7 using a Glissonian approach and a half-Pringle maneuver. *Surgical endoscopy*. 2013;27(5):1840-1. Epub 2013/02/08.
22. Herman P, Machado MA, Machado MC. Silkclasy: a simple way for liver transection during anatomic hepatectomies. *Journal of surgical oncology*. 2007;95(1):86-9. Epub 2006/12/29.
23. Khatri VP, Petrelli NJ, Belghiti J. Extending the frontiers of surgical therapy for hepatic colorectal metastases: is there a limit? *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(33):8490-9. Epub 2005/10/19.
24. Lupinacci RM, Coelho FF, Perini MV, Lobo EJ, Ferreira FG, Szutan LA, et al. [Current management of liver metastases from colorectal cancer: recommendations of the Sao Paulo Liver Club]. *Revista do Colegio Brasileiro de Cirurgioes*. 2013;40(3):251-60. Epub 2013/08/06. Manejo atual das metastases hepaticas de cancer colorretal: recomendacoes do Clube do Fígado de Sao Paulo.

25. Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC, Balladur P, Boudjema K, Bachellier P, et al. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. Association Francaise de Chirurgie. *Cancer*. 1996;77(7):1254-62. Epub 1996/04/01.
26. Scheele J, Altendorf-Hofmann A. Resection of colorectal liver metastases. *Langenbeck's archives of surgery / Deutsche Gesellschaft fur Chirurgie*. 1999;384(4):313-27. Epub 1999/09/04.
27. Carpizo DR, Are C, Jarnagin W, Dematteo R, Fong Y, Gonen M, et al. Liver resection for metastatic colorectal cancer in patients with concurrent extrahepatic disease: results in 127 patients treated at a single center. *Annals of surgical oncology*. 2009;16(8):2138-46. Epub 2009/06/06.
28. Elias D, Liberale G, Vernerey D, Pocard M, Ducreux M, Boige V, et al. Hepatic and extrahepatic colorectal metastases: when resectable, their localization does not matter, but their total number has a prognostic effect. *Annals of surgical oncology*. 2005;12(11):900-9. Epub 2005/09/27.
29. Elias D, Ouellet JF, Bellon N, Pignon JP, Pocard M, Lasser P. Extrahepatic disease does not contraindicate hepatectomy for colorectal liver metastases. *The British journal of surgery*. 2003;90(5):567-74. Epub 2003/05/08.
30. Cady B, Stone MD, McDermott WV, Jr., Jenkins RL, Bothe A, Jr., Lavin PT, et al. Technical and biological factors in disease-free survival after hepatic resection for colorectal cancer metastases. *Arch Surg*. 1992;127(5):561-8; discussion 8-9. Epub 1992/05/11.

31. Fong Y, Cohen AM, Fortner JG, Enker WE, Turnbull AD, Coit DG, et al. Liver resection for colorectal metastases. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1997;15(3):938-46. Epub 1997/03/01.
32. Wang JY, Chiang JM, Jeng LB, Changchien CR, Chen JS, Hsu KC. Resection of liver metastases from colorectal cancer: are there any truly significant clinical prognosticators? *Diseases of the colon and rectum*. 1996;39(8):847-51. Epub 1996/08/01.
33. Inoue M, Ohta M, Iuchi K, Matsumura A, Ideguchi K, Yasumitsu T, et al. Benefits of surgery for patients with pulmonary metastases from colorectal carcinoma. *The Annals of thoracic surgery*. 2004;78(1):238-44. Epub 2004/06/30.
34. Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *The New England journal of medicine*. 2004;350(23):2343-51. Epub 2004/06/04.
35. Andre T, Boni C, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(19):3109-16. Epub 2009/05/20.
36. Ychou M, Hohenberger W, Thezenas S, Navarro M, Maurel J, Bokemeyer C, et al. A randomized phase III study comparing adjuvant 5-fluorouracil/folinic acid with FOLFIRI in patients following complete resection of liver metastases from

colorectal cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2009;20(12):1964-70. Epub 2009/07/02.

37. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, 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. *The lancet oncology*. 2013;14(12):1208-15. Epub 2013/10/15.

38. Gallagher DJ, Zheng J, Capanu M, Haviland D, Paty P, Dematteo RP, et al. Response to neoadjuvant chemotherapy does not predict overall survival for patients with synchronous colorectal hepatic metastases. *Annals of surgical oncology*. 2009;16(7):1844-51.

39. Adam R, Bhangui P, Poston G, Mirza D, Nuzzo G, Barroso E, et al. Is perioperative chemotherapy useful for solitary, metachronous, colorectal liver metastases? *Annals of surgery*. 2010;252(5):774-87. Epub 2010/11/03.

40. Reddy SK, Tsung A, Marsh JW, Geller DA. Does neoadjuvant chemotherapy reveal disease precluding surgical treatment of initially resectable colorectal cancer liver metastases? *Journal of surgical oncology*. 2012;105(1):55-9. Epub 2011/08/16.

41. Bariani GM, de Celis Ferrari AC, Precivale M, Arai R, Saad ED, Riechelmann RP. Sample Size Calculation in Oncology Trials: Quality of Reporting and Implications for Clinical Cancer Research. *American journal of clinical oncology*. 2014. Epub 2014/01/10.

42. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Annals of internal medicine*. 2009;151(4):W65-94. Epub 2009/07/23.
43. Higgins JPT GSe, Cochrane Collaboration. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* Version 5.1.0. [updated March 2011]. Chichester, England ; Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2011.
44. Slim K, Nini E, Forestier D, Kwiatkowski F, Panis Y, Chipponi J. Methodological index for non-randomized studies (minors): development and validation of a new instrument. *ANZ journal of surgery*. 2003;73(9):712-6. Epub 2003/09/06.
45. Ihemelandu C, Levine EA, Aklilu M, Yacoub G, Howerton R, Bolemon B, et al. Optimal timing of systemic therapy in resectable colorectal liver metastases. *Am Surg*. 2013;79(4):422-8.
46. Langer B, Bleiberg H, Labianca R, Shepherd L, Nitti D, Marsoni S, et al. Fluorouracil (FU) Plus L-Leucovorin (L-LV) Versus Observation After Potentially Curative Resection Of Liver Or Lung Metastases From Colorectal Cancer (CRC): Results Of The ENG (EORTC/NCIC CTG/GIVIO) Randomized Trial *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2002;21:149a (Abstract 592).
47. Adson MA. Resection of liver metastases--when is it worthwhile? *World journal of surgery*. 1987;11(4):511-20. Epub 1987/08/01.
48. Reddy SK, Pawlik TM, Zorzi D, Gleisner AL, Ribero D, Assumpcao L, et al. Simultaneous resections of colorectal cancer and synchronous liver metastases: a

multi-institutional analysis. *Annals of surgical oncology*. 2007;14(12):3481-91. Epub 2007/09/07.

49. Charnsangavej C, Clary B, Fong Y, Grothey A, Pawlik TM, Choti MA. Selection of patients for resection of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. *Annals of surgical oncology*. 2006;13(10):1261-8. Epub 2006/09/02.

50. Tomlinson JS, Jarnagin WR, DeMatteo RP, Fong Y, Kornprat P, Gonen M, et al. Actual 10-year survival after resection of colorectal liver metastases defines cure. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(29):4575-80. Epub 2007/10/11.

51. Araujo R, Gonen M, Allen P, Blumgart L, Dematteo R, Fong Y, et al. Comparison between perioperative and postoperative chemotherapy after potentially curative hepatic resection for metastatic colorectal cancer. *Annals of surgical oncology*. 2013;20(13):4312-21. Epub 2013/07/31.

52. Adam R, Delvart V, Pascal G, Valeanu A, Castaing D, Azoulay D, et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Annals of surgery*. 2004;240(4):644-57; discussion 57-8. Epub 2004/09/24.

53. Bismuth H, Adam R, Levi F, Farabos C, Waechter F, Castaing D, et al. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Annals of surgery*. 1996;224(4):509-20; discussion 20-2. Epub 1996/10/01.

54. Lehmann K, Rickenbacher A, Weber A, Pestalozzi BC, Clavien PA. Chemotherapy before liver resection of colorectal metastases: friend or foe? *Annals of surgery*. 2012;255(2):237-47. Epub 2011/11/02.
55. Masi G, Loupakis F, Pollina L, Vasile E, Cupini S, Ricci S, et al. Long-term outcome of initially unresectable metastatic colorectal cancer patients treated with 5-fluorouracil/leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) followed by radical surgery of metastases. *Annals of surgery*. 2009;249(3):420-5. Epub 2009/02/28.
56. Engstrom PF, Arnoletti JP, Benson AB, 3rd, Chen YJ, Choti MA, Cooper HS, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: colon cancer. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*. 2009;7(8):778-831. Epub 2009/09/17.
57. Chua TC, Saxena A, Liauw W, Kokandi A, Morris DL. Systematic review of randomized and nonrandomized trials of the clinical response and outcomes of neoadjuvant systemic chemotherapy for resectable colorectal liver metastases. *Annals of surgical oncology*. 2010;17(2):492-501. Epub 2009/10/27.
58. Kooby DA, Fong Y, Suriawinata A, Gonen M, Allen PJ, Klimstra DS, et al. Impact of steatosis on perioperative outcome following hepatic resection. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2003;7(8):1034-44. Epub 2003/12/17.
59. Bedard PL, Krzyzanowska MK, Pintilie M, Tannock IF. Statistical power of negative randomized controlled trials presented at American Society for Clinical

Oncology annual meetings. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(23):3482-7. Epub 2007/08/10.

60. Walker E, Hernandez AV, Kattan MW. Meta-analysis: Its strengths and limitations. *Cleveland Clinic journal of medicine*. 2008;75(6):431-9. Epub 2008/07/04.

61. Nelson H, Ballman K. Achieving the right volume of randomized controlled trials. *Annals of surgery*. 2013;258(2):208-9. Epub 2013/06/12.