

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Cirúrgicas

**Tomografia computadorizada de tórax no estadiamento do câncer
colorretal**

Autor: Anderson Rech Lazzaron

Orientador: Prof. Dr. Daniel de Carvalho
Damin

Dissertação de Mestrado

Porto Alegre

2015

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Cirúrgicas

**Tomografia computadorizada de tórax no estadiamento do câncer
colorretal**

Autor: Anderson Rech Lazzaron

Orientador: Prof. Dr. Daniel de Carvalho
Damin

Dissertação de Mestrado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Medicina:
Ciências Cirúrgicas da Faculdade de
Medicina da Universidade Federal do Rio
Grande do Sul como requisito para a
obtenção do título de Mestre.

Dissertação de Mestrado

Porto Alegre

2015

CIP - Catalogação na Publicação

Lazzaron, Anderson Rech

Tomografia computadorizada de tórax no
estadiamento do câncer colorretal / Anderson Rech
Lazzaron. -- 2015.

99 f.

Orientador: Daniel de Carvalho Damin.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa
de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Cirúrgicas,
Porto Alegre, BR-RS, 2015.

1. câncer colorretal. 2. estadiamento. 3.
tomografia computadorizada de tórax. 4. metástases
pulmonares. 5. lesões pulmonares indeterminadas. I.
Damin, Daniel de Carvalho, orient. II. Título.

AGRADECIMENTOS

A Deus por ter me dado saúde e perseverança.

À UFRGS pela excelência do ensino proporcionado.

Aos professores atuais e antigos pelos valiosos conhecimentos transmitidos ao longo dos anos.

Ao meu orientador, pela incansável e dedicada orientação durante todo o curso.

À minha esposa Graziela, pela paciência e apoio em todos os momentos.

Ao meu pai, pelo incentivo e suporte constantes.

Ao Dr. Marcelo Vasconcellos Vieira, pela grande ajuda na execução do estudo.

À Dra. Ângela Beatriz John, pela ajuda na elaboração do projeto de pesquisa.

A todos que direta ou indiretamente fizeram parte de minha formação acadêmica.

DEDICATÓRIA

À minha mãe Salete (*in memoriam*)

Ao meu pai Ricardo

À minha esposa Graziela

RESUMO

Introdução: a TC de tórax possui sensibilidade superior à do RX de tórax na detecção de metástases pulmonares do CCR. O uso rotineiro da TC de tórax pré-operatória, no entanto, resulta na identificação de um alto número de lesões pulmonares indeterminadas (LPI), as quais raramente são malignas.

Objetivo: nosso objetivo principal foi avaliar a eficácia da TC de tórax no estadiamento pré-operatório de pacientes com CCR. Investigamos, também, se os resultados da TC de tórax tiveram influência significativa no manejo oncológico e desfecho clínico dos pacientes.

Métodos: realizamos uma revisão de todas as TCs e RXs de tórax realizados em pacientes operados eletivamente por CCR no período de 2005-2012 no serviço de coloproctologia do HCPA. Todos os exames de imagem foram analisados por um radiologista independente “cego”. Os achados dos exames foram classificados como benignos, malignos ou indeterminados. Os pacientes foram acompanhados por pelo menos 12 meses após a cirurgia para avaliar a evolução e real natureza das lesões indeterminadas.

Resultados: duzentos e vinte e três pacientes foram incluídos. A TC de tórax demonstrou achados normais ou benignos em 157 (70,4%) pacientes, achados malignos em 17 (7,6%) e achados indeterminados (LPI) em 49 (22%). Dos 30 casos com metástases pulmonares comprovadas, o RX detectou as lesões em apenas 11 pacientes (36,7%). No seguimento pós-operatório (mediana de 27,5 meses), 14 pacientes (28,6%) com LPI tiveram progressão maligna das lesões. Dos 223 pacientes estudados, apenas 6 (2,7%) foram submetidos à ressecção pulmonar, 2 destes permanecendo em remissão até o fechamento do estudo.

Conclusão: demonstramos que a TC é claramente superior ao RX na detecção de

metástases pulmonares. Apesar das implicações médicas e financeiras do emprego da TC de tórax, apenas um número muito limitado de pacientes será eventualmente submetido à ressecção pulmonar. Nossos resultados contestam o uso da TC de tórax de rotina no estadiamento de pacientes com CCR. Sugerimos uma conduta mais seletiva, reservando a TC para aqueles pacientes com alto risco de metástases pulmonares.

Palavras-chave: câncer colorretal, estadiamento, tomografia computadorizada de tórax, lesões pulmonares indeterminadas, metástases pulmonares.

ABSTRACT

Background: Chest computed tomography (CCT) has higher sensitivity than chest x-ray in detecting lung metastases from colorectal cancer (CRC). However, the routine use of pretreatment CCT results in a high number of indeterminate lung lesions (ILLs), which rarely prove to be malignant.

Objective: our main goal was to evaluate the effectiveness of CCT in the preoperative staging of patients with CRC. We also tried to investigate whether the results of CCT have a significant influence on cancer management and clinical outcomes.

Methods: we conducted a review of all preoperative CCTs and x-rays performed in patients submitted to an elective resection of CRC between 2005 and 2012 at our institution. All imaging tests were analyzed by a "blind" independent radiologist. Findings were classified as benign, malignant, or indeterminate. Patients were followed up for at least 12 months after surgery to assess clinical evolution of undetermined lesions and their oncological outcome.

Results: Two hundred and twenty-three patients were included. CCTs showed normal or benign findings in 157 (70.4%) patients, malignant lesions in 17 (7.6%) patients, and indeterminate lung lesions (ILL) in 49 (22%) patients. Of the 30 cases with proven lung metastases, x-rays detected lesions in only 11 (36.7%) patients. During postoperative follow-up, 14 patients (28.6%) with the initial diagnosis ILL had malignant progression of their lung lesions. Of all 223 patients, only six (2.7%) underwent lung resection. Two of them remained in remission until the end of the study.

Conclusion: We demonstrated that CCT is clearly superior to x-ray in the detection of lung metastases. Despite medical and financial implications of preoperative chest

CT, only a very limited number of patients will eventually undergo lung resection. We call into question the role of routine chest CT in the staging of patients with CRC. A more selective approach, reserving CT for patients at high risk of lung metastases, is suggested.

Keywords: colorectal cancer, staging, chest computed tomography, indeterminate lung lesions, lung metastases.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Resumo dos achados da TC de tórax e evolução dos pacientes.	78
Figure 1. Summary of chest CT findings and outcome of patients.	106

LISTA DE TABELAS

Revisão da literatura

Tabela 1. Classificação clínica TNM (Câncer de Cólon e Reto). American Joint Committee on Cancer.	39
Tabela 2. Estágios TNM (Câncer de Cólon e Reto). American Joint Committee on Cancer.	40

Artigo encartado

Tabela 1. Características demográficas e patológicas da população estudada (n=223).	73
Table 1. Demographic and pathological characteristics of the study population (n=223).	101
Tabela 2. Relação entre os achados do RX de tórax e os da TC de tórax.	74
Table 2. Relationship between findings of chest x-ray and chest CT.	102
Tabela 3. Relação entre os achados da TC de tórax e a evolução das lesões nodulares vistas na TC.	75
Table 3. Relationship between the findings of chest CT and the progression of nodular lesions seen on CT.	103
Tabela 4. Relação entre os achados do RX de tórax e a evolução das lesões nodulares vistas na TC.	76
Table 4. Relationship between the findings of chest x-ray and the progression of nodular lesions seen on CT.	104
Tabela 5. Relação entre o tamanho da maior lesão nodular vista na TC de tórax e a classificação da TC de tórax.	77
Table 5. Relationship between the size of the largest nodular lesion on chest CT and the classification of chest CT.	105

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CCR: câncer colorretal

TC: tomografia computadorizada

RX: radiografia

LPI: lesões pulmonares indeterminadas

RNM: ressonância nuclear magnética

PET: tomografia por emissão de pósitrons

FDG: fluorodesoxiglicose

RP: razão de probabilidades

CEA: antígeno carcinoembriogênico

HCPA: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 REVISÃO DA LITERATURA	14
2.1 METÁSTASES PULMONARES	14
2.1.1 Exames de imagem	16
2.2 METÁSTASES PULMONARES DO CÂNCER COLORRETAL	18
2.3 INVESTIGAÇÃO DE NÓDULOS PULMONARES NA POPULAÇÃO EM GERAL	19
2.3.1 RX de tórax	20
2.3.2 TC de tórax	20
2.3.3 Exames de Imagem funcionais	21
2.4 ESTADIAMENTO DO CÂNCER COLORRETAL	22
2.5 ESTADIAMENTO PULMONAR EM PACIENTES COM CCR	23
2.5.1 Consensos	23
2.5.2 Desempenho da TC de tórax no estadiamento do CCR	24
2.5.3 Estratégias de estadiamento pulmonar: estudos comparativos	32
2.6 RESSECÇÃO DE METÁSTASES PULMONARES	37
3 REFERÊNCIAS	41
4 OBJETIVOS	50
4.1 OBJETIVO GERAL	50
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	50
5 ARTIGO ORIGINAL REDIGIDO EM LÍNGUA PORTUGUESA	51
6 ARTIGO ORIGINAL REDIGIDO EM LÍNGUA INGLESA	83

1 INTRODUÇÃO

O câncer colorretal (CCR) atinge 1,3 milhão de pessoas no mundo a cada ano com uma estimativa de 693.800 mortes no mesmo período [1]. No ocidente, representa a segunda causa de morte por câncer [2,3]. No Brasil, em 2014, a incidência estimada do CCR foi de 32.600 novos casos (15.070 em homens e 17.530 em mulheres) [4].

O CCR é comumente diagnosticado através da colonoscopia com biópsia. O tipo histológico é o adenocarcinoma na grande maioria dos casos [5]. Após a obtenção do diagnóstico definitivo (histopatológico), o paciente deve realizar o estadiamento da neoplasia. Atualmente, o estadiamento do CCR é realizado conforme o sistema TNM, que define a extensão do CCR nos níveis local (parede intestinal), regional (linfonodos mesocólicos e mesorretais) e à distância (fígado e pulmões principalmente) [6]. O fígado é o principal sítio de metástases à distância do CCR [7,8]. Já os pulmões ocupam o segundo lugar, sendo o sítio mais comum de metástases extra-hepáticas [8,9].

Aproximadamente 10% dos casos de CCR cursam com metástases pulmonares [8,10]. Infelizmente, metástases pulmonares tendem a ocorrer em pacientes já com metástases hepáticas ou com doença generalizada [8]. A ocorrência de metástases restritas aos pulmões é pouco comum (1-3% do total dos pacientes com CCR) [11,12].

Metástases pulmonares são assintomáticas em 85% dos casos. Tradicionalmente estas lesões eram vasculhadas através da radiografia de tórax (RX de tórax). O RX pode detectar nódulos pulmonares a partir de 10mm de diâmetro, apresentando baixa sensibilidade na detecção de metástases pulmonares quando comparado com a TC de tórax (33% vs 75%) [9,13-15]. Já a TC pode detectar nódulos a partir de 2-3mm. Isto aumenta muito a sensibilidade em relação ao RX, mas a especificidade diminuiu de tal forma que 20-30% das lesões identificadas na TC de tórax são classificadas como indeterminadas [15,16].

Embora a maioria dos protocolos atuais defenda a realização da TC de tórax de rotina no estadiamento pré-operatório do CCR [17-20], há várias controvérsias sobre o benefício clínico desta conduta. A realização da TC de tórax de rotina envolve aumento dos custos, aumento da exposição à radiação e resulta na identificação de um elevado número de lesões pulmonares indeterminadas (LPI). A incerteza sobre a natureza destas lesões leva ao aumento da ansiedade dos pacientes e pode, inclusive, levar à realização de exames invasivos (ex. punção, broncoscopia). Além disso, os achados da TC de tórax raramente modificam a conduta relativa ao tumor primário. Outro aspecto importante a considerar é que o benefício decorrente da ressecção de metástases pulmonares do CCR ainda é discutível [21].

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 METÁSTASES PULMONARES

A cascata metastática é um processo complexo que envolve uma série de eventos. Crescimento e angiogênese são seguidos pela invasão de tecidos adjacentes e entrada das células tumorais na corrente sanguínea. As células circulantes podem então “parar” e aderir às células endoteliais. Após, ocorrem extravasamento, invasão e crescimento das células tumorais no sítio metastático. [22].

Tumores podem disseminar-se para os pulmões através de duas vias: hematogênica e linfangítica. Metástases pulmonares linfangíticas ocorrem por disseminação retrógrada a partir dos linfonodos envolvidos e transcorrem através de canais linfáticos da pleura e diafragma e pelo ducto torácico para linfonodos hilares e mediastinais [22]. Ampla disseminação nos pulmões pode então ocorrer através dos vasos linfáticos pulmonares levando à conhecida linfangite carcinomatosa [22]. A disseminação hematogênica, por sua vez, inicia-se com a deposição e invasão de capilares pulmonares de parede fina pelas células tumorais [22]. Apenas 0,1% das células tumorais circulantes, entretanto, eventualmente produzirão metástases pulmonares. A grande maioria das células tumorais circulantes são destruídas pela ação da turbulência sanguínea, células *natural killers*, macrófagos e plaquetas [22].

Grandes séries de autópsias tem mostrado que os pulmões representam o segundo sítio mais comum da ocorrência de metástases [22]. As fontes mais

comuns de metástases pulmonares em ordem relativa de frequência são os tumores de mama, cólon/reto, estômago, pâncreas, rim, melanoma, próstata, fígado, tireóide, adrenal, genitais masculinos e genitais femininos [23]. Em autópsias de pacientes com neoplasias malignas sólidas extra-pulmonares, os pulmões são envolvidos em 20-54% dos casos [23-27]. Em 15-25% dos casos, os pulmões são o único sítio de disseminação tumoral [22,23]. Metástases pulmonares isoladas, no entanto, são encontradas apenas em uma pequena proporção dos pacientes portadores de carcinomas (1-2%) [22].

Tumores secundários são o principal tipo de neoplasia pulmonar e os pulmões, por sua vez, recebem a maioria dos tumores secundários de outros órgãos [23]. Isto ocorre porque os pulmões são o único órgão que recebe todo o fluxo sanguíneo e linfático do corpo e, além disso, possuem também a mais densa rede capilar. Esta rica rede capilar pulmonar é a primeira a ser encontrada pelas células tumorais que adentram o sistema venoso via ducto torácico [23].

A maioria dos pacientes com metástases pulmonares é assintomática. Os poucos casos com disseminação endobrônquica simulam tumores primários podendo apresentar tosse, hemoptise, sibilos e sinais obstrutivos [23]. Tipicamente, pacientes com metástases pulmonares apresentam-se com alterações recentes no RX ou TC de tórax [22]. Geralmente estes pacientes já possuem um diagnóstico prévio de câncer e estão em estadiamento ou seguimento pós-tratamento da neoplasia [22].

Algumas generalizações aplicam-se às metástases pulmonares: usualmente

são periféricas, tem bordas mais discretas e são mais difíceis de se atingir com o fibrobroncoscópio [23]. Usualmente apresentam-se como nódulos pulmonares múltiplos e bilaterais [23,24,26,28-32]. Alguns casos, no entanto, podem apresentar-se como lesões solitárias. Os nódulos metastáticos podem estar presentes em qualquer localização intra-torácica, mas são mais comuns nos lobos inferiores [24,33-38].

2.1.1 Exames de imagem

Embora o RX não seja tão sensível quanto outros métodos de imagem mais recentes, ainda é o método mais específico no diagnóstico das metástases pulmonares [39,40]. Por ser o exame mais amplamente disponível, as alterações no RX são geralmente a primeira indicação da existência de metástases pulmonares [22]. A doença metastática pulmonar típica apresenta-se radiograficamente como múltiplos nódulos pulmonares bem definidos [23]. Cavitação pode estar presente e, em raros casos, as bordas nodulares podem ser pobremente definidas [23]. Calcificação é incomum [23].

A tomografia computadorizada de tórax é considerada o método mais eficaz na visualização das metástases pulmonares [22]. Este método elimina a sobreposição de imagens e ainda possui alta resolução de contraste [22]. Na TC, um maior número de nódulos é rotineiramente detectado e sua distribuição e características internas são mais claramente definidas [23]. É superior também ao RX na visualização de estruturas hilares, mediastinais e pleuras [41]. A TC helicoidal é reconhecidamente mais sensível do que a TC convencional e pode

consistentemente detectar nódulos menores que 5mm [42]. A TC helicoidal e a TC de alta resolução, no entanto, subestimam o número real de nódulos tumorais encontrados na cirurgia [43]. Sensibilidades de 82% e 75%, respectivamente, foram encontradas para estes dois métodos em um estudo retrospectivo [43]. A sensibilidade destes métodos caiu para 61% e 48%, respectivamente, na detecção de nódulos menores que 6mm [43]. Em um estudo prospectivo com 13 pacientes submetidos à ressecção de metástases pulmonares, Diederich et al [44] encontraram uma sensibilidade de 95% da TC helicoidal na detecção de nódulos maiores que 6mm. A sensibilidade, entretanto, foi de apenas 69% para detecção de nódulos menores que 6mm [44]. A TC sem uso de contraste endovenoso é suficiente para o acompanhamento de pequenos nódulos pulmonares indeterminados ou para o seguimento regular da neoplasia [22]. O uso da TC com contraste endovenoso, contudo, é imperativo quando a lesão situa-se junto a estruturas hilares ou mediastinais e na avaliação pré-operatória de metastasectomias [22].

A ressonância nuclear magnética (RNM), por outro lado, apresenta limitado uso em pacientes com metástases pulmonares [22]. Sua sensibilidade é inferior à da TC devido a artefatos causados por movimento e por sua menor resolução espacial [22]. Em um estudo com 23 pacientes com metástases pulmonares, a RNM identificou 36%, 83% e 92% dos nódulos vistos na TC medindo ≤ 5 mm, 5-10mm e 10-15mm, respectivamente [45]. Sua principal utilidade está na avaliação de invasão mediastinal e da parede torácica [22].

A tomografia por emissão de pósitrons (PET) foi avaliada em um estudo com pacientes portadores de sarcomas de partes moles [22,46]. Apresentou sensibilidade

de 87% e especificidade de 100% no diagnóstico de metástases pulmonares [46]. Treze exames verdadeiro-positivos e 2 exames falso-negativos ocorreram, mas confirmação histológica não foi obtida em todos os casos [46]. Seu principal problema reside justamente na falha em detectar metástases pulmonares menores que 1cm [22]. Desta forma, o PET é, hoje, mais importante na detecção de eventual recidiva local e de metástases ocultas extra-pulmonares [22].

2.2 METÁSTASES PULMONARES DO CÂNCER COLORRETAL

Cerca de 30% dos pacientes com CCR já apresentam metástases no momento do diagnóstico [47]. Outros 20-50% terão recorrência à distância em algum momento após o tratamento cirúrgico [47]. O sítio mais comum de metástases à distância do CCR é o fígado [7,8,48]. O segundo local mais comum é os pulmões [8,9]. Metástases pulmonares sincrônicas ocorrem em aproximadamente 10% dos pacientes, frequentemente acompanhadas de metástases hepáticas [8,10]. Metástases sincrônicas restritas aos pulmões são muito menos comuns, sendo encontradas em apenas 1-3% dos pacientes com CCR [11,12].

O CCR dificilmente se dissemina para os pulmões sem a presença de metástases hepáticas prévias. Embora a drenagem venosa do cólon ocorra via sistema porta, tumores retais distais podem disseminar-se através das veias retais inferiores diretamente para a circulação sistêmica. Isto permite que células tumorais “escapem” do sistema porta e, assim, possam alcançar os pulmões sem envolvimento hepático prévio [5].

Alguns estudos tem encontrado uma incidência maior de metástases pulmonares em tumores de reto quando comparados aos tumores de cólon [12,16]. Em um estudo de coorte prospectivo com 200 pacientes, a prevalência de metástases pulmonares sincrônicas foi maior em pacientes com câncer de reto (7 de 71, 10%) do que em pacientes com câncer de cólon (6 de 129, 5%) [16]. Um estudo recente muito bem delineado analisou esta mesma questão [12]. Este estudo incluiu 382 pacientes com CCR e a incidência de metástases pulmonares foi 4,7% e 8,5% em pacientes com câncer de cólon e reto, respectivamente ($p=0,17$). Também não houve diferença estatisticamente significativa na incidência de metástases pulmonares quando comparados tumores de reto proximal, médio e distal [12].

2.3 INVESTIGAÇÃO DE NÓDULOS PULMONARES NA POPULAÇÃO EM GERAL

Os protocolos atuais de investigação de LPI em pacientes com CCR derivam de estudos sobre detecção precoce de câncer primário de pulmão e sobre investigação de achados incidentais na população em geral. Esta extrapolação, no entanto, pode ser inapropriada. Este conhecimento, no entanto, é muito importante, pois as LPI em pacientes com CCR podem apresentar-se com reduzido número de nódulos e até mesmo como nódulos únicos. Nestes casos, impõe-se o diagnóstico diferencial entre metástase pulmonar e carcinoma primário de pulmão. Desta forma, serão descritos sucintamente, a seguir, os principais exames de imagem utilizados na investigação de nódulos pulmonares na população em geral. O texto abaixo refere-se à investigação de pacientes com menos de 10 nódulos pulmonares.

2.3.1 RX de tórax

Embora a maioria dos nódulos pulmonares atualmente seja detectada pela TC de tórax, muitos nódulos ainda são inicialmente identificados pelo RX. Ocasionalmente, um diagnóstico presuntivo de benignidade pode ser estabelecido pelo RX quando um padrão característico de calcificação é identificado [49]. Os padrões de calcificação difuso, central, laminado e “em pipoca” são considerados benignos [49]. Quando um destes padrões benignos é claramente identificado no RX, não há necessidade de investigação adicional da lesão. Outros padrões de calcificação (incluindo o padrão excêntrico e as micro-calcificações esparsas), contudo, não excluem a possibilidade de malignidade [49].

2.3.2 TC de tórax

Sempre que um nódulo pulmonar novo é identificado na TC, há a necessidade de revisar as tomografias prévias para comparação. A TC proporciona informações específicas sobre localização, forma, bordas e características de atenuação dos nódulos. Além disso, avalia a presença de linfadenopatias e alterações mediastinais. Características morfológicas dos nódulos pulmonares à TC de tórax que sugerem malignidade incluem bordas espiculadas, convergência vascular (sugestiva de invasão vascular e linfática), pseudo-cavitação e o achado de um brônquio dilatado terminando abruptamente em um nódulo [49]. Cavitação verdadeira, especialmente quando associada a paredes espessas e irregulares é fortemente preditiva de malignidade [49].

Em um estudo dinamarquês [50], um diagnóstico maligno (vs benigno) foi mais provável quando as bordas nodulares eram espiculadas (razão de probabilidades [RP]=5,5), quando havia retração pleural (RP=1,9), quando o sinal do vaso estava presente (RP=1,7) e quando as bordas eram lobuladas (RP=1,1). Por outro lado, malignidade foi menos provável quando o sinal do brônquio estava presente (RP=0,7) e quando as bordas nodulares eram poligonais ou lisas (RP=0,2). A RP para nódulos não calcificados foi 1,0 [50]. A avaliação qualitativa e subjetiva destes fatores proporciona uma sensibilidade de 98% e uma especificidade de 23% para o diagnóstico de malignidade [49]. Consequentemente, embora os achados morfológicos da TC frequentemente ajudem a estimar a probabilidade de malignidade dos nódulos, estes achados raramente fornecem informações conclusivas [49]. Dois anos de estabilidade radiológica é uma forte evidência presuntiva de benignidade de um nódulo, pois nódulos malignos tipicamente dobram de volume em menos de 400 dias [49]. Os riscos associados à TC incluem exposição à radiação e possíveis reações adversas devido ao uso de contraste endovenoso [49,51].

2.3.3 Exames de Imagem funcionais

PET Scan com fluorodesoxiglicose (FDG): uma meta-análise publicada em 2008 estimou uma sensibilidade de 95% para o método [52]. Estudos mais recentes relataram sensibilidades variando entre 72-94% [53-58]. Um estudo prospectivo envolvendo 344 veteranos-de-guerra americanos com nódulos pulmonares relatou razões de probabilidades (RP) para 5 categorias diferentes de resultado do PET-FDG [59]. Neste estudo, as RP para um resultado definitivamente benigno,

provavelmente benigno, indeterminado, provavelmente maligno e definitivamente maligno do PET foram 0,03 (I.C. 95%=0,01-0,12), 0,15 (I.C. 95%=0,09-0,25), 1,01 (I.C. 95%=1,00-1,02), 3,2 (I.C. 95%=1,9-5,3) e 9,9 (I.C. 95%=5,4-18,3), respectivamente [59]. Apenas 1% dos pacientes teve achados indeterminados no PET-FDG. Neste estudo, uma captação de FDG levemente superior à do sangue mediastinal foi considerada provavelmente maligna. Quando a captação foi substancialmente superior à do sangue mediastinal, a mesma foi considerada definitivamente maligna. Estes resultados confirmaram a intuição de que maiores graus de captação de FDG estão mais fortemente associados com malignidade. Resultados falso-negativos do PET-FDG podem ser encontrados em pacientes com tumores menos metabolicamente ativos como os adenocarcinomas mucinosos, adenocarcinomas minimamente invasivos e os tumores carcinóides [49]. Por outro lado, resultados falso-positivos do PET-FDG frequentemente resultam de infecções ou processos inflamatórios tais como micoses endêmicas, tuberculose, nódulos reumatóides e sarcoidose [49].

2.4 ESTADIAMENTO DO CÂNCER COLORRETAL

Nenhum fator supera o estágio tumoral em termos de significado prognóstico [60]. O estadiamento do CCR deve ser feito utilizando-se a classificação TNM (tumor-linfonodo-metástase) da American Joint Committee on Cancer (AJCC)/Union Internationale Contre le Cancer (UICC) [6]. O sistema TNM classifica o CCR baseado na invasividade (não no tamanho) do tumor primário, no número (não no tamanho nem localização) de linfonodos loco-regionais acometidos e na presença ou ausência de metástases à distância (tabelas 1 e 2).

2.5 ESTADIAMENTO PULMONAR EM PACIENTES COM CCR

No estadiamento pré-operatório do CCR, fígado e pulmões são rotineiramente vasculhados através da realização de exames de imagem [19]. Outros órgãos como o cérebro e os ossos são investigados somente se o paciente apresentar sinais e sintomas suspeitos. O fígado é avaliado mais comumente pela TC de abdome [19]. O estadiamento pulmonar, no entanto, é controverso e será discutido em detalhes abaixo.

2.5.1 Consensos

Atualmente a grande maioria dos protocolos institucionais defende a realização da TC de tórax de rotina no estadiamento pré-operatório do CCR [17-20]. A Sociedade Americana de Cirurgiões Colorretais revisou este tema no período de 2012-2013 e recomenda atualmente que a TC de tórax seja realizada de rotina no estadiamento de pacientes com câncer tanto de cólon como de reto [17,18]. A mesma recomendação é feita atualmente também pelo Colégio Americano de Radiologistas [19].

Alguns autores, entretanto, discordam desta conduta. O protocolo holandês baseado em evidências para o manejo das metástases hepáticas colorretais recomenda que o RX de tórax seja o exame inicialmente utilizado no estadiamento pulmonar [61]. A justificativa apresentada baseou-se na baixa prevalência das metástases pulmonares e na alta taxa de resultados falso-positivos da TC de tórax.

Bipat et al [62] realizaram um levantamento recente com a participação de 68 hospitais da Holanda para avaliar quais são as estratégias mais utilizadas no estadiamento do CCR naquele país. Neste estudo, 1 hospital relatou não realizar regularmente nenhum tipo de exame de imagem para o estadiamento dos pulmões. O exame inicial de estadiamento pulmonar foi o RX em 38 hospitais e a TC nos 30 hospitais restantes [62].

2.5.2 Desempenho da TC de tórax no estadiamento do CCR

Vários estudos tem avaliado o desempenho da TC de tórax no estadiamento de pacientes com CCR. A TC melhora significativamente a detecção de metástases pulmonares quando comparada ao RX. Seu principal problema, porém, reside na alta taxa de LPI identificadas. Ou seja, a TC de tórax detecta um grande número de nódulos pulmonares, mas apenas uma minoria destes nódulos realmente tem significado clínico. Os principais estudos que analisaram estas questões serão descritos em detalhes a seguir:

Christoffersen et al [15] realizaram um estudo retrospectivo com 131 pacientes consecutivos portadores de CCR submetidos a tratamento cirúrgico no ano de 2004. Todos os pacientes realizaram TC de tórax e abdome no estadiamento pré-operatório. Foi realizada TC de tórax helicoidal com contraste endovenoso em todos os casos e os cortes foram de 1-10mm de espessura. Todas as TCs de tórax foram descritas por radiologistas especialistas no método. Baseado nestes resultados, os pacientes foram divididos em quatro grupos: 1) normal; 2) metástases

pulmonares manifestas; 3) suspeita de lesões malignas e 4) indeterminado ou provavelmente benigno. Esta classificação foi baseada na avaliação subjetiva de pelo menos dois radiologistas experientes no momento da realização do exame e não de forma retrospectiva. Os seguintes resultados foram encontrados: 89 pacientes (68%) no grupo 1, 5 pacientes (4%) no grupo 2, 11 pacientes (8%) no grupo 3 e 26 pacientes (20%) no grupo 4. Desta forma, 26 pacientes (**20%; I.C. 95%=14-28**) tiveram achados indeterminados na TC de tórax. O tamanho mediano das lesões indeterminadas foi 11mm (amplitude de 2-38mm). Treze dos 26 pacientes com achados indeterminados na TC tiveram lesão única ao exame. Ocorreram 4 óbitos pós-operatórios no grupo 4. Os 22 pacientes restantes do grupo 4 foram seguidos por um tempo mediano de 26 meses. Houve progressão das lesões indeterminadas em 8 dos 22 pacientes (**36%; I.C. 95%=17-59**). Destes 8 casos, 6 confirmaram ser metástases pulmonares (27%), 1 câncer primário de pulmão e 1 linfoma. Os 6 casos de metástases pulmonares comprovadas apresentaram progressão das lesões em um período mediano de 15 meses. No grupo 1 (TC normal), 5 dos 84 pacientes sobreviventes à cirurgia (6%) desenvolveram posteriormente lesões malignas pulmonares (metacrônicas). Um caso era um câncer primário de pulmão enquanto os outros 4 eram metástases pulmonares do CCR. Assim, um número significativamente maior de pacientes no grupo 4 desenvolveu lesões malignas pulmonares (8/22 vs 5/84; $p<0,0001$) e metástases pulmonares de CCR (6/22 vs 4/84; $p<0,001$) quando comparado ao grupo 1. Os autores concluíram que há a necessidade de um seguimento mais próximo, com repetição de tomografias, em pacientes com CCR e LPI com o objetivo de detectar lesões pulmonares malignas precocemente (principalmente em pacientes com linfonodos positivos e CEA elevado pós-operatório).

Kim et al [63] analisaram um banco de dados mantido prospectivamente envolvendo 1.386 pacientes com CCR submetidos a cirurgia curativa no período de janeiro de 2008 a agosto de 2010. Foram analisados 1.195 pacientes que realizaram TC de tórax no estadiamento e tiveram seguimento mínimo de 24 meses. Cada TC foi avaliada em consenso por dois radiologistas experientes. LPI foram definidas como nódulos “em vidro despolido” (semi-sólidos) persistentes menores que 10mm e nódulos sólidos menores que 20mm com contornos não espiculados, sem broncograma aéreo ou pseudo-cavitação, sem calcificação com padrão maligno e sem gordura intra-lesional ou calcificação com padrão benigno. Dos 1.195 pacientes, 326 (**27,2%**) casos apresentaram LPI. Trinta e cinco pacientes (2,9%) apresentaram nódulos malignos na TC inicial. Durante um período mediano de 26,7 meses de seguimento dos casos indeterminados, 74 (**28,1%**) pacientes provaram finalmente ter metástases pulmonares. Ressecção cirúrgica foi realizada em 42 pacientes (12,9%) com LPI. O estudo propôs um modelo preditivo com estratificação de risco das LPI baseado na presença de 5 fatores clínicos associados com progressão maligna das LPI: lesões pulmonares metacrônicas, tumor primário localizado no reto, status linfonodal alto do tumor primário, envolvimento pulmonar bilateral e invasão perineural do tumor primário. Um escore de risco foi criado e o modelo teve sucesso em predizer o risco de malignidade das LPI. Os pacientes com LPI foram separados em quatro grupos de risco: muito baixo, baixo, intermediário e alto conforme a presença dos 5 fatores clínicos citados acima. A taxa de sobrevida em 2 anos livre de progressão das LPI foi 96%, 82%, 46% e 16%, respectivamente nos pacientes com risco muito baixo, baixo, intermediário e alto ($p < 0,001$). Os autores concluíram que o seguimento das LPI com repetição de tomografias deve ser realizado

conforme o risco de progressão das mesmas. Este modelo preditivo, no entanto, ainda necessita de validação externa para ser aceito, conforme conclusão dos próprios autores.

Kim et al [64] realizaram um estudo retrospectivo com 319 pacientes consecutivos com câncer de cólon, sem metástases hepáticas, submetidos a cirurgia no período de janeiro de 2008 a abril de 2010. Pacientes com presença de nódulos pulmonares ou qualquer outro achado suspeito de metástases pulmonares no RX de tórax inicial foram excluídos do estudo. Todos os pacientes realizaram TC de tórax (com ou sem contraste endovenoso) e abdome. Nas TCs de tórax foram utilizados cortes com 2,5mm de espessura. As lesões pulmonares detectadas na TC foram classificadas como nódulo benigno, nódulo intermediário, metástase ou câncer primário de pulmão. Os pacientes com nódulos pulmonares identificados na TC repetiram o exame em intervalos de 3-6 meses. Nódulo intermediário foi definido como uma lesão que não podia ser descrita nem como benigna nem como maligna. O diagnóstico das metástases pulmonares foi realizado por exame anátomo-patológico ou por evidência radiológica (crescimento em número e tamanho da lesão pulmonar). Nódulos pulmonares foram identificados na TC de tórax em 136 de 319 pacientes (42,6%). No seguimento, 20 destes pacientes (6,3% do total) foram finalmente diagnosticados com metástases pulmonares. A TC de tórax apresentou achados indeterminados em 22 pacientes (**6,9% do total**). Destes 22 pacientes, apenas 2 casos (**9,1%**) provaram ser metástases pulmonares no seguimento. A TC de tórax inicial demonstrou nódulos benignos em 69 (21,6%) pacientes, câncer primário de pulmão em 5 (1,6%) e metástases em 40 (12,5%). O tempo mediano de seguimento dos pacientes foi de 35 meses. Na regressão logística, o estudo

identificou metástases linfonodais do tumor primário como fator de risco para metástases pulmonares. Os autores concluíram que a TC de tórax pré-operatória não está rotineiramente indicada em pacientes com câncer de cólon sem metástase hepática e sem metástases linfonodais (na TC de abdome) quando o RX de tórax inicial apresenta achados negativos.

Grossmann et al [16] realizaram um estudo de coorte prospectivo que iniciou o recrutamento em janeiro de 2007 e incluiu 200 pacientes consecutivos com CCR submetidos a tratamento cirúrgico. Todos os pacientes realizaram TC de tórax e abdome no estadiamento pré-operatório ou até um mês após a cirurgia. As tomografias foram realizadas sempre com uso de contraste endovenoso e os cortes realizados foram de 1mm de espessura. As lesões pulmonares foram avaliadas com relação a densidade, número de lesões, morfologia, localização e tamanho. Além disso, as lesões vistas na TC de tórax foram definidas pelos radiologistas como benignas, malignas ou indeterminadas. Lesões indeterminadas foram definidas como lesões vistas na TC de tórax que não puderam ser julgadas nem como benignas nem como malignas pelo radiologista. O diagnóstico definitivo das metástases pulmonares foi baseado em exames de imagem (aspecto e taxa de crescimento na TC e/ou PET scan) ou na confirmação histo-patológica. LPI foram consideradas benignas quando não houve sinais de crescimento maligno nas TCs de seguimento e também não houve elevação do CEA após pelo menos 1 ano de acompanhamento. Metástases pulmonares foram diagnosticadas em 6 (3%) pacientes pela TC de tórax (1 caso falso-positivo). A TC de tórax apresentou achados indeterminados em 50 pacientes (**25%**). Destes 50 casos, 8 (**16%**) provaram ser metástases e 2 (4%) provaram ser carcinoma primário de pulmão no

seguimento. A investigação adicional dos pacientes portadores de LPI consistiu da repetição da TC em 29 pacientes, PET Scan em 11 pacientes, broncoscopia em 4 pacientes e biópsia percutânea com agulha em 4 pacientes. Nove pacientes realizaram apenas o seguimento regular sem a realização de exames diagnósticos adicionais. Dois dos 4 pacientes que realizaram biópsia percutânea com agulha tiveram pneumotórax pequenos e um diagnóstico histológico definitivo foi atingido em apenas 1 caso. O tempo mínimo de seguimento dos pacientes foi de 12 meses (mediana de 19 meses). Metástases pulmonares sincrônicas foram finalmente diagnosticadas em 13 pacientes (7% do total). Em 6 (3%) casos, as metástases estavam restritas aos pulmões. A prevalência de metástases pulmonares sincrônicas foi superior nos pacientes com câncer de reto quando comparados aos pacientes com câncer de cólon (10% vs 5%). Em 2 dos 6 pacientes com metástases pulmonares que tinham realizado também RX de tórax, as metástases foram identificadas pelo RX. Além disso, apenas 2 pacientes do estudo foram submetidos a metastasectomia pulmonar curativa e ambos tiveram recidiva com menos de 10 meses. Os autores concluíram que a baixa incidência das metástases pulmonares e as mínimas consequências para o plano de tratamento limitam o valor clínico da realização da TC de tórax de rotina no estadiamento pré-operatório do CCR.

Nordholm-Carstensen et al [65] realizaram uma revisão sistemática da literatura com 12 estudos incluídos para análise, envolvendo um total de 5.873 pacientes que realizaram TC de tórax no estadiamento do CCR. Estudos originais sobre LPI em pacientes com CCR foram pesquisados nas seguintes fontes: EMBASE, Medline, biblioteca Cochrane e índice de citações científicas. Para inclusão, cada estudo tinha obrigatoriamente que relatar a evolução das LPI. Uma

estratégia sistematizada para busca de estudos foi formulada. Inicialmente foram identificados 3.483 estudos, mas após a aplicação dos critérios de exclusão apenas 12 estudos permaneceram para a análise final. Todos estes 12 estudos foram publicados após 2006 e consistiram de estudos de coorte prospectivos (n=2), revisões retrospectivas de informações coletadas prospectivamente (n=6) e revisões puramente retrospectivas de prontuários médicos (n=4). Um dos estudos envolvia apenas pacientes com câncer de reto. Os cortes tomográficos variaram de 1-10mm de espessura. Setecentos e trinta e dois (9%; I.C. 95%=8,9-9,2) pacientes tiveram LPI na TC de tórax. Destes 732 casos com LPI, 10,8% das lesões provaram finalmente ser metástases de CCR no seguimento. Com relação à investigação das LPI, 76,2% dos pacientes repetiram a TC, 7,4% realizaram PET Scan e 1,8% foram submetidos a algum tipo de procedimento invasivo. Metástase em linfonodos regionais foi associada com progressão maligna das LPI em cinco estudos. Malignidade foi associada com o número de LPI em 3 estudos. Outros 2 estudos relataram que LPI calcificadas associaram-se com natureza benigna, enquanto bordas nodulares irregulares foram um indicador significativo de malignidade. Tamanho ≥ 5 mm, câncer primário retal, localização parenquimatosa (ao invés de subpleural) e presença de metástases à distância foram associados com malignidade das LPI em estudos individuais. Os autores concluíram que a identificação de LPI não deveria retardar a realização de cirurgias curativas e que não há evidências para recomendar qualquer tipo de investigação adicional das LPI além do seguimento de rotina da neoplasia.

Hogan et al [12] realizaram uma análise comparativa retrospectiva para determinar a associação entre a localização do tumor primário e a presença de

metástases pulmonares em pacientes com CCR. Todos os pacientes diagnosticados com CCR no período de 2006-2010 foram incluídos no estudo. Para fins de análise, a localização tumoral ao longo do eixo longitudinal do intestino grosso foi dividida em ceco, cólon ascendente, flexura hepática, cólon transverso, flexura esplênica, cólon descendente, cólon sigmóide e reto. Os tumores foram ainda categorizados como direitos (ceco até o terço distal do cólon transverso) e esquerdos (terço distal do cólon transverso até o reto). Os tumores retais foram ainda categorizados como reto superior (13-18cm), médio (7-12cm) e inferior (ânus até 6cm) baseado na retoscopia rígida. Todos os pacientes realizaram TC de tórax, abdome e pelve no estadiamento pré-operatório. As TCs foram realizadas com uso de contraste endovenoso (exceto quando havia contra-indicação) e os cortes foram de 1mm de espessura. As imagens torácicas foram revisadas e as lesões foram classificadas como malignas, benignas ou indeterminadas. Todos os pacientes com LPI foram seguidos (até janeiro de 2014) para determinar a real natureza das lesões (benigna vs maligna). O tempo mediano de seguimento foi de 42,4 meses. Critérios de exclusão foram tumores de apêndice, tipo histológico células em anel de sinete, perda de seguimento e não ter realizado TC de tórax no estadiamento. Trezentos e oitenta e dois pacientes foram incluídos na análise. A TC de tórax revelou metástases pulmonares em 23 (6%) pacientes e LPI em outros 33 (**8,6%**). Metástases pulmonares desenvolveram-se durante o seguimento pós-operatório em 7 (**21,2%**) dos 33 pacientes com LPI. Todos estes 7 pacientes tinham tumores primários de alto risco (T3/T4 ou linfonodos positivos). A taxa de metástases pulmonares e/ou hepáticas nas TCs de estadiamento foi 16,2% e 15,5%, nos pacientes com câncer de cólon e reto respectivamente ($p=0,57$). A taxa de metástases pulmonares isoladas nas TCs foi 2,8% e 3,9%, nos pacientes com câncer de cólon e reto respectivamente

($p=0,56$). A TC de tórax demonstrou achados indeterminados em 8,7% e 8,5% dos pacientes com câncer de cólon e reto, respectivamente ($p=0,96$). Não houve diferença estatisticamente significativa na taxa de metástases pulmonares entre pacientes com câncer de cólon e de reto (4,7% vs 8,5% respectivamente; $p=0,17$). Também não houve diferença estatisticamente significativa na taxa de metástases pulmonares entre pacientes com câncer de cólon direito e esquerdo (7,9% vs 3,9% respectivamente; $p=0,09$). Apenas um terço das lesões pulmonares identificadas na TC foi visualizada no RX de tórax. Na regressão logística, metástase linfonodal do tumor primário foi associada com risco aumentado de metástases pulmonares ($p=0,03$). Além disso, não houve diferença na taxa de sobrevida entre pacientes com metástases pulmonares e pacientes com LPI ($p=0,35$). Os autores concluíram que metástases pulmonares são relativamente raras em pacientes com CCR e que a realização da TC de tórax no estadiamento pode não ser mandatória em pacientes portadores de tumores primários de baixo risco.

2.5.3 Estratégias de estadiamento pulmonar: estudos comparativos

Dois estudos principais avaliaram a utilidade do RX de tórax no estadiamento de pacientes com CCR [66]. Griffiths et al [67] realizaram um estudo com 239 pacientes com CCR para avaliar um protocolo específico de estadiamento. Neste estudo, 208 pacientes realizaram RX de tórax no estadiamento. O RX detectou 9 lesões pulmonares malignas (7 metástases e 2 carcinomas primários), mas o manejo terapêutico foi alterado apenas em dois pacientes com metástases pulmonares. Os autores consideraram muito baixa a taxa de detecção de metástases pulmonares pelo RX como método de estadiamento. Gielen et al [68]

realizaram um estudo retrospectivo com 1.410 pacientes com CCR. Destes, 1.057 realizaram RX de tórax no estadiamento, sendo que 24 radiografias foram sugestivas de malignidade. Apenas 9 destes 24 casos, no entanto, realmente tinham metástases pulmonares e o manejo terapêutico foi alterado pelos achados do RX em apenas 5 casos.

Restivo et al [69] realizaram um estudo prospectivo envolvendo 294 pacientes operados por adenocarcinoma colorretal. Pacientes com tempo de seguimento inferior a 1 ano e história de outra neoplasia maligna prévia foram excluídos. Na instituição de origem dos autores, a TC de tórax começou a ser realizada de rotina no estadiamento do CCR a partir de agosto de 2008. Os pacientes incluídos foram então separados em dois grupos para fins de comparação: grupo A (147 pacientes estadiados e operados após a introdução da TC de tórax de rotina) e grupo B (últimos 147 pacientes estadiados e operados antes da introdução da TC de tórax de rotina). As TCs de tórax foram realizadas com a utilização de contraste endovenoso. Todos os pacientes do grupo A realizaram TC de tórax e abdome no estadiamento pré-operatório e foram seguidos no pós-operatório com TC ou RX de tórax após 6 meses e TC de tórax após 1 ano da cirurgia (conforme os achados da TC inicial). Os pacientes do grupo B realizaram TC de abdome e RX de tórax no estadiamento. Neste grupo, a TC de tórax foi realizada apenas nos casos em que o RX apresentou alterações suspeitas de malignidade. Baseado nos laudos radiológicos, as lesões pulmonares identificadas na TC de tórax foram classificadas como benignas, indeterminadas e malignas. Nos casos com múltiplas lesões pulmonares, a presença de pelo menos uma lesão com aspecto indeterminado ou metastático foi suficiente para classificar o paciente como “indeterminado” ou “metastático”. Pacientes com

achados indeterminados ou malignos na TC de tórax inicial repetiram a TC após 6 e 12 meses. Pacientes sem lesões pulmonares na TC inicial realizaram RX de tórax após 6 meses. A natureza definitiva das lesões pulmonares foi determinada através das informações obtidas no seguimento pós-operatório. Lesões que não se modificaram em número e tamanho após 12 meses foram consideradas finalmente benignas. Lesões foram consideradas finalmente malignas quando aumentaram de tamanho e quando surgiram novas lesões não identificadas nos exames prévios. Lesões pulmonares pré-operatórias foram identificadas em 45 (30%) pacientes no grupo A e em 10 (6,8%) pacientes no grupo B ($p < 0,001$). O tamanho médio das lesões foi 6mm no grupo A e 18mm no grupo B ($p < 0,001$). No grupo A, 28 (19%) pacientes tiveram achados indeterminados e 10 (6,8%) tiveram achados malignos na TC de tórax. Destes 28 casos com LPI, apenas 4 (14,3%) tiveram lesões pulmonares malignas confirmadas na evolução. No grupo B, nenhum paciente teve achados indeterminados e 9 (6,5%) tiveram achados malignos no RX de tórax. A incidência total de metástases pulmonares (sincrônicas+metacrônicas) foi de 6,8%, sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos (7,5% no grupo A e 6,1% no grupo B). Além disso, a incidência de metástases pulmonares foi de 9,5% e 5,1% respectivamente nos pacientes com câncer de reto e cólon ($p = 0,15$). Os autores concluíram que metástases pulmonares sincrônicas, especialmente quando restritas aos pulmões, são raras e que o uso rotineiro da TC de tórax no estadiamento de pacientes com CCR não pareceu adicionar valor ao processo decisório.

Hwang et al [14] realizaram um estudo prospectivo com 150 pacientes não consecutivos com CCR comparando duas estratégias de estadiamento: TC de

abdome isolada vs TC de abdome + TC de tórax. A TC de abdome obtinha imagens variáveis das bases pulmonares. A taxa de LPI e de metástases pulmonares identificadas foi superior no grupo que realizou TC abdome + TC de tórax (32% vs 12% e 11,3% vs 7,3% respectivamente).

McIntosh et al [9] realizaram um estudo retrospectivo com 38 pacientes com CCR em estadiamento. Todos os pacientes realizaram TC de tórax e foram identificados 8 exames com metástases e 1 exame suspeito. Um radiologista independente “cego” para os achados das TCs revisou o RX de tórax de 7 destes 9 pacientes (2 casos não tinham RX disponível). Destes 7 pacientes, o RX foi normal em 3 casos. Destes 3 casos com RX normal, dois pacientes tinham metástases pulmonares e 1 tinha câncer primário de pulmão na TC.

Cho et al [70] realizaram um estudo retrospectivo comparativo com 619 pacientes consecutivos com CCR. Todos os pacientes realizaram simultaneamente TC de abdome com extensão hilar, TC de tórax e RX de tórax. Este estudo comparou duas estratégias diferentes de estadiamento pulmonar nos mesmos pacientes: estratégia A (TC de abdome com extensão hilar + RX de tórax) e estratégia B (TC de abdome e tórax combinadas). O limite superior da extensão hilar foi 3cm acima do nível mais alto do diafragma. Na estratégia B, 96 (15,5%) exames tiveram achados indeterminados e 26 (4,2%) detectaram metástases pulmonares. Dezoito (2,9%) pacientes com achados pulmonares negativos na estratégia A tiveram metástases diagnosticadas pela TC de tórax (estratégia B). A sensibilidade e acurácia foram 83,9% e 99% respectivamente no grupo B e 29% e 91,5% respectivamente no grupo A ($p < 0,0001$ e $p = 0,0003$).

Kronawitter et al [71] compararam RX e TC de tórax no estadiamento pulmonar de 202 pacientes com CCR com metástases hepáticas. O RX apresentou achados benignos em todos os pacientes. A TC, no entanto, demonstrou metástases pulmonares em 2 casos e apresentou achados altamente suspeitos de malignidade em outros 17. Destes 17 casos, apenas 2 provaram ser finalmente metástases pulmonares na investigação posterior. Os autores concluíram que a TC de tórax melhorou minimamente a detecção de lesões malignas pulmonares quando comparada ao RX de tórax.

Pomerri et al [72] realizaram uma revisão retrospectiva envolvendo 376 pacientes consecutivos com CCR submetidos a cirurgia curativa entre janeiro de 2008 e dezembro de 2010. Após a aplicação dos critérios de inclusão/exclusão, 92 pacientes permaneceram para a análise final. Todos estes 92 pacientes realizaram RX e TC de tórax tanto no estadiamento como no seguimento pós-operatório (a cada 12 meses). Além disso, foram incluídos no estudo apenas pacientes com nódulos pulmonares indeterminados nos exames de imagem iniciais. Pacientes com nódulos indeterminados maiores que 5mm nos exames iniciais repetiram RX e TC de tórax também 3 meses após a cirurgia. Todas as tomografias foram realizadas com uso de contraste endovenoso e os cortes foram de 2,5-3,0mm de espessura. Todos os exames (RX e TC) foram revisados por 2 radiologistas especialistas em imagens torácicas. No estadiamento, o RX detectou nódulos pulmonares em 12 de 92 (13%) pacientes (em 11 pacientes os nódulos tinham mais de 5mm). Na TC basal, 60 de 92 (65,2%) pacientes tiveram pelo menos um nódulo maior que 5mm e 32 de 92 (34,7%) tiveram nódulos pulmonares menores ou iguais a 5mm. O RX basal

identificou um total de 13 nódulos em 12 pacientes. O diâmetro médio dos nódulos foi 7,6mm e o menor nódulo identificado foi um nódulo calcificado com 4mm. Durante o seguimento, o RX detectou aumento das dimensões em 6 nódulos em 6 pacientes. A TC basal, por sua vez, identificou um total de 170 nódulos indeterminados com diâmetro médio de 5,9mm (amplitude de 2-18mm). A maioria dos nódulos localizou-se no pulmão direito (62,3%) e nos lobos pulmonares inferiores (46,4%). Os nódulos tinham bordas lisas em 51,7% dos casos e não eram calcificados em 78,8%. No total, 77 (45,2%) de 170 nódulos eram maiores que 5mm. Na TC realizada 3 meses após a cirurgia, 19 nódulos aumentaram de tamanho (todos com mais de 5mm inicialmente). A TC realizada 12 meses após a cirurgia detectou aumento de dimensões em mais 17 nódulos. A TC realizada 24 meses após a cirurgia detectou aumento de dimensões em apenas mais um nódulo. No seguimento, foram diagnosticadas metástases pulmonares (diagnóstico histopatológico) em 6 pacientes cujos nódulos apresentaram aumento de dimensões. Na análise multivariada, dimensão >5mm e bordas irregulares foram características nodulares associadas com o crescimento das lesões. Por outro lado, calcificação nodular foi um indicador de estabilidade da lesão. Os autores concluíram que o RX de tórax deveria ser abandonado tanto no estadiamento como no seguimento de pacientes com CCR e também que uma TC de tórax de seguimento (3-6 meses depois) deveria ser realizada quando nódulos >5mm e com bordas irregulares são detectados na TC de tórax basal.

2.6 RESSECÇÃO DE METÁSTASES PULMONARES

A metastasectomia pulmonar em pacientes com CCR é uma cirurgia que vem

sendo comumente realizada em hospitais de referência no mundo todo. Seus reais benefícios clínicos, no entanto, ainda são incertos e discutíveis [73]. Altas taxas de sobrevida em 5 anos são atingidas somente em grupos muito bem selecionados de pacientes com comportamento menos agressivo da doença [73]. A metastasectomia pulmonar é uma opção de tratamento em apenas 1-2% dos pacientes com CCR [73]. Quatro fatores prognósticos desfavoráveis para a metastasectomia pulmonar em pacientes com CCR estão bem estabelecidos: acometimento linfonodal torácico histologicamente confirmado, intervalo livre de doença curto (menos de 2-3 anos), CEA elevado pré-toracotomia e presença de metástases pulmonares múltiplas (ao invés de lesão única) [73,74]. Desta forma, os resultados das ressecções são superiores em lesões metacrônicas do que em lesões sincrônicas [73]. Em pacientes muito bem selecionados, a taxa de sobrevida em 5 anos pode atingir 68% [21,73,74]. Como regra geral, os critérios atualmente aceitos para a seleção de pacientes para metastasectomia pulmonar são os seguintes: ressecabilidade técnica, condições clínicas e funcionais adequadas, controle do tumor primário e exclusão de qualquer outra metástase extra-torácica [74].

Tabela 1. Classificação clínica TNM (Câncer de Cólon e Reto). American Joint Committee on Cancer [6].

TX	Tumor primário não pode ser avaliado
T0	Sem evidência de tumor primário
Tis	Carcinoma in situ: intraepitelial ou invasão da lâmina própria
T1	Tumor invade a submucosa
T2	Tumor invade a muscular própria
T3	Tumor invade a subserosa ou tecidos não peritonializados pericólicos ou perirretais
T4	Tumor invade diretamente outros órgãos ou estruturas e/ou perfura o peritônio visceral
T4a	Tumor perfura o peritônio visceral
T4b	Tumor invade diretamente outros órgãos ou estruturas
Nx	Linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0	Sem metástase em linfonodos regionais
N1	Metástase em 1-3 linfonodos regionais
N1a	Metástase em 1 linfonodo regional
N1b	Metástase em 2-3 linfonodos regionais
N1c	Depósito(s) tumorais, i.e., satelitoses, na subserosa, ou em tecidos moles não peritonializados pericólicos ou perirretais sem metástase em linfonodos regionais
N2	Metástase em 4 ou mais linfonodos regionais
N2a	Metástase em 4-6 linfonodos regionais
N2b	Metástase em 7 ou mais linfonodos regionais
M0	Sem metástase à distância
M1	Metástase à distância
M1a	Metástase confinada em um órgão (fígado, pulmão, ovário, linfonodo(s) não-regionais)
M1b	Metástase em mais de um órgão ou no peritônio

Tabela 2. Estágios TNM (Câncer de Cólon e Reto). American Joint Committee on Cancer [6].

Estágio 0	Tis	N0	M0
Estágio I	T1,T2	N0	M0
Estágio II	T3,T4	N0	M0
Estágio IIA	T3	N0	M0
Estágio IIB	T4a	N0	M0
Estágio IIC	T4b	N0	M0
Estágio III	qualquer T	N1,N2	M0
Estágio IIIA	T1,T2	N1	M0
	T1	N2a	M0
Estágio IIIB	T3,T4a	N1	M0
	T2,T3	N2a	M0
	T1,T2	N2b	M0
Estágio IIIC	T4a	N2a	M0
	T3,T4a	N2b	M0
	T4b	N1,N2	M0
Estágio IVA	qualquer T	qualquer N	M1a
Estágio IVB	qualquer T	qualquer N	M1b

3 REFERÊNCIAS

1. Bray F, Ren J-S, Masuyer E, Ferlay J. Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *International Journal of Cancer*. 2013 Mar 1;132(5):1133–45.
2. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin*. 2009 Aug;59(4):225–49.
3. National cancer institute. Cancer statistics. Disponível em: <<http://seer.cancer.gov/statfacts/html/colorect.html>>. Acesso em: 27 nov. 2014.
4. INCA. Incidência de câncer no Brasil. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/estimativa/2014/sintese-de-resultados-comentarios.asp>>. Acesso em: 2 jan. 2015.
5. Gordon PH. Malignant neoplasms of the colon. In: Gordon PH, Nivatvongs S, eds. *Principles and Practice of Surgery for the colon, rectum and anus*. Terceira edição. New York: Informa Healthcare USA inc; 2007:489-643.
6. AJCC. Colon and Rectum. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, eds. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York, NY: Springer; 2010:143-164.
7. Jamison RL, Donohue JH, Nagorney DM, Rosen CB, Harmsen WS, Ilstrup DM. Hepatic resection for metastatic colorectal cancer results in cure for some patients. *Arch Surg*. 1997 May;132(5):505–10; discussion 511.
8. Mitry E, Guiu B, Coscinea S, Jooste V, Faivre J, Bouvier A-M. Epidemiology, management and prognosis of colorectal cancer with lung metastases: a 30-year population-based study. *Gut*. 2010 Oct;59(10):1383–8.
9. McIntosh J, Sylvester PA, Virjee J, Callaway M, Thomas MG. Pulmonary staging in

colorectal cancer--is computerised tomography the answer? *Ann R Coll Surg Engl.* 2005 Sep;87(5):331–3.

10. McCormack PM, Attiyeh FF. Resected pulmonary metastases from colorectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 1979 Dec;22(8):553–6.

11. McQueen AS, Scott J. CT staging of colorectal cancer: what do you find in the chest? *Clin Radiol.* 2012 Apr;67(4):352–8.

12. Hogan J, O'Rourke C, Duff G, Burton M, Kelly N, Burke J, et al. Preoperative staging CT thorax in patients with colorectal cancer: its clinical importance. *Dis Colon Rectum.* 2014 Nov;57(11):1260–6.

13. Arunachalam PS, Putnam G, Jennings P, Messersmith R, Robson AK. Role of computerized tomography (CT) scan of the chest in patients with newly diagnosed head and neck cancers. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 2002 Oct;27(5):409–11.

14. Hwang MJ, Jung SH, Kim JH, et al. Diagnostic usefulness of routinely performed preoperative chest computed tomography for colorectal cancer. *J Korean Soc Coloproctol.* 2010;26:211-6.

15. Christoffersen MW, Bulut O, Jess P. The diagnostic value of indeterminate lung lesions on staging chest computed tomographies in patients with colorectal cancer. *Dan Med Bull.* 2010 Jan;57(1):A4093.

16. Grossmann I, Avenarius JKA, Mastboom WJB, Klaase JM. Preoperative staging with chest CT in patients with colorectal carcinoma: not as a routine procedure. *Ann Surg Oncol.* 2010 Aug;17(8):2045–50.

17. Chang GJ, Kaiser AM, Mills S, Rafferty JF, Buie WD, Standards Practice Task Force of the American Society of Colon and Rectal Surgeons. Practice parameters for the management of colon cancer. *Dis Colon Rectum.* 2012 Aug;55(8):831–43.

18. Monson JRT, Weiser MR, Buie WD, Chang GJ, Rafferty JF, Buie WD, et al.

Practice parameters for the management of rectal cancer (revised). *Dis Colon Rectum*. 2013 May;56(5):535–50.

19. Dewhurst C, Rosen MP, Blake MA, Baker ME, Cash BD, Fidler JL, et al. ACR Appropriateness Criteria pretreatment staging of colorectal cancer. *J Am Coll Radiol*. 2012 Nov;9(11):775–81.

20. The association of coloproctology of great britain and ireland. Guidelines for the management of colorectal cancer. Disponível em: <<http://acpgbi.mixed.co.uk/content/uploads/2007-CC-Management-Guidelines.pdf>>. Acesso em: 26 dez. 2014.

21. Treasure T, Milošević M, Fiorentino F, Pfannschmidt J. History and present status of pulmonary metastasectomy in colorectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2014 Oct 28;20(40):14517–26.

22. Johnston MR, de Perrot M. Metastatic Cancer to the Lung. In: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, editors. *DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology*. 8th (eighth) Edition. Lippincott Williams & Wilkins; 2009. p.2476-2492.

23. Dail DH, Cagle PT, Marchevsky AM, Khor A, Geisinger K, Pugatch B, Finkelstein SD, Kerr K, Brambilla C. Metastases to the Lung. In: Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, Harris CC, editors. *Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart - WHO*. First edition. Lyon: IARC Press; 2004. p.122-124.

24. Abrams HL, Spiro R, Goldstein N. Metastases in carcinoma; analysis of 1000 autopsied cases. *Cancer*. 1950 Jan;3(1):74–85.

25. Crow J, Slavin G, Kreel L. Pulmonary metastasis: a pathologic and radiologic study. *Cancer*. 1981 Jun 1;47(11):2595–602.

26. Johnson RM, Lindskog GE. 100 cases of tumor metastatic to lung and

- mediastinum. Treatment and results. *JAMA*. 1967 Oct 9;202(2):94–8.
27. Rosenblatt MB, Lisa JR, Trinidad S. Pitfalls in the clinical histologic diagnosis of bronchogenic carcinoma. *Dis Chest*. 1966 Apr;49(4):396–404.
28. Chambers AF, Groom AC, MacDonald IC. Dissemination and growth of cancer cells in metastatic sites. *Nat Rev Cancer*. 2002 Aug;2(8):563–72.
29. Davidson RS, Nwogu CE, Brentjens MJ, Anderson TM. The surgical management of pulmonary metastasis: current concepts. *Surg Oncol*. 2001 Aug;10(1-2):35–42.
30. Seo JB, Im JG, Goo JM, Chung MJ, Kim MY. Atypical pulmonary metastases: spectrum of radiologic findings. *Radiographics*. 2001 Apr;21(2):403–17.
31. Takita H, Merrin C, Didolkar MS, Douglass HO, Edgerton F. The surgical management of multiple lung metastases. *Ann Thorac Surg*. 1977 Oct;24(4):359–64.
32. Wheatley A, Howard N. The surgical treatment of lung metastases. *Br J Surg*. 1967 May;54(5):364–8.
33. Baumgartner WA, Mark JB. Metastatic malignancies from distant sites to the tracheobronchial tree. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1980 Apr;79(4):499–503.
34. Carlin BW, Harrell JH, Olson LK, Moser KM. Endobronchial metastases due to colorectal carcinoma. *Chest*. 1989 Nov;96(5):1110–4.
35. Flint A, Lloyd RV. Pulmonary metastases of colonic carcinoma. Distinction from pulmonary adenocarcinoma. *Arch Pathol Lab Med*. 1992 Jan;116(1):39–42.
36. Harpole DH, Johnson CM, Wolfe WG, George SL, Seigler HF. Analysis of 945 cases of pulmonary metastatic melanoma. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1992 Apr;103(4):743–8; discussion 748–50.
37. Janower ML, Blennerhassett JB. Lymphangitic spread of metastatic cancer to the lung. A radiologic-pathologic classification. *Radiology*. 1971 Nov;101(2):267–73.

38. Pogrebniak HW, Haas G, Linehan WM, Rosenberg SA, Pass HI. Renal cell carcinoma: resection of solitary and multiple metastases. *Ann Thorac Surg*. 1992 Jul;54(1):33–8.
39. Chang AE, Schaner EG, Conkle DM, Flye MW, Doppman JL, Rosenberg SA. Evaluation of computed tomography in the detection of pulmonary metastases: a prospective study. *Cancer*. 1979 Mar;43(3):913–6.
40. Gross BH, Glazer GM, Bookstein FL. Multiple pulmonary nodules detected by computed tomography: diagnostic implications. *J Comput Assist Tomogr*. 1985 Oct;9(5):880–5.
41. Snyder BJ, Pugatch RD. Imaging characteristics of metastatic disease to the chest. *Chest Surg Clin N Am*. 1998 Feb;8(1):29–48.
42. Remy-Jardin M, Remy J, Giraud F, Marquette CH. Pulmonary nodules: detection with thick-section spiral CT versus conventional CT. *Radiology*. 1993 May;187(2):513–20.
43. Margaritora S, Porziella V, D'Andrilli A, Cesario A, Galetta D, Macis G, et al. Pulmonary metastases: can accurate radiological evaluation avoid thoracotomic approach? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2002 Jun;21(6):1111–4.
44. Diederich S, Semik M, Lentschig MG, Winter F, Scheld HH, Roos N, et al. Helical CT of pulmonary nodules in patients with extrathoracic malignancy: CT-surgical correlation. *AJR Am J Roentgenol*. 1999 Feb;172(2):353–60.
45. Kersjes W, Mayer E, Buchenroth M, Schunk K, Fouda N, Cagil H. Diagnosis of pulmonary metastases with turbo-SE MR imaging. *Eur Radiol*. 1997;7(8):1190–4.
46. Lucas JD, O'Doherty MJ, Wong JC, Bingham JB, McKee PH, Fletcher CD, et al. Evaluation of fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the management of soft-tissue sarcomas. *J Bone Joint Surg Br*. 1998 May;80(3):441–7.

47. Eisenberg B, Decosse JJ, Harford F, Michalek J. Carcinoma of the colon and rectum: the natural history reviewed in 1704 patients. *Cancer*. 1982 Mar 15;49(6):1131–4.
48. Abdalla EK, Adam R, Bilchik AJ, Jaeck D, Vauthey J-N, Mahvi D. Improving resectability of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol*. 2006 Oct;13(10):1271–80.
49. Gould MK, Donington J, Lynch WR, Mazzone PJ, Midthun DE, Naidich DP, et al. Evaluation of individuals with pulmonary nodules: when is it lung cancer? Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013 May;143(5 Suppl):e93S–120S.
50. Harders SW, Madsen HH, Rasmussen TR, Hager H, Rasmussen F. High resolution spiral CT for determining the malignant potential of solitary pulmonary nodules: refining and testing the test. *Acta Radiol*. 2011 May 1;52(4):401–9.
51. Mathews JD, Forsythe AV, Brady Z, Butler MW, Goergen SK, Byrnes GB, et al. Cancer risk in 680,000 people exposed to computed tomography scans in childhood or adolescence: data linkage study of 11 million Australians. *BMJ*. 2013;346:f2360.
52. Cronin P, Dwamena BA, Kelly AM, Carlos RC. Solitary pulmonary nodules: meta-analytic comparison of cross-sectional imaging modalities for diagnosis of malignancy. *Radiology*. 2008 Mar;246(3):772–82.
53. Grgic A, Yüksel Y, Gröschel A, Schäfers H-J, Sybrecht GW, Kirsch C-M, et al. Risk stratification of solitary pulmonary nodules by means of PET using (18)F-fluorodeoxyglucose and SUV quantification. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010 Jun;37(6):1087–94.
54. Kagna O, Solomonov A, Keidar Z, Bar-Shalom R, Fruchter O, Yigla M, et al. The

value of FDG-PET/CT in assessing single pulmonary nodules in patients at high risk of lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009 Jun;36(6):997–1004.

55. Mizugaki H, Shinagawa N, Kanegae K, Yamada N, Asahina H, Kikuchi E, et al. Combining transbronchial biopsy using endobronchial ultrasonography with a guide sheath and positron emission tomography for the diagnosis of small peripheral pulmonary lesions. *Lung Cancer*. 2010 May;68(2):211–5.

56. Mori T, Nomori H, Ikeda K, Kawanaka K, Shiraishi S, Katahira K, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for diagnosing malignant pulmonary nodules/masses: comparison with positron emission tomography. *J Thorac Oncol*. 2008 Apr;3(4):358–64.

57. Ohba Y, Nomori H, Mori T, Ikeda K, Shibata H, Kobayashi H, et al. Is diffusion-weighted magnetic resonance imaging superior to positron emission tomography with fludeoxyglucose F 18 in imaging non-small cell lung cancer? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009 Aug;138(2):439–45.

58. Ohba Y, Nomori H, Mori T, Shiraishi K, Namimoto T, Katahira K. Diffusion-weighted magnetic resonance for pulmonary nodules: 1.5 vs. 3 Tesla. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2011 Apr;19(2):108–14.

59. Fletcher JW, Kymes SM, Gould M, Alazraki N, Coleman RE, Lowe VJ, et al. A comparison of the diagnostic accuracy of ¹⁸F-FDG PET and CT in the characterization of solitary pulmonary nodules. *J Nucl Med*. 2008 Feb;49(2):179–85.

60. Libutti SK, Saltz LB, Tepper JE. Colon Câncer. In: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, editors. *DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology*. 8th (eighth) Edition. Lippincott Williams & Wilkins; 2009. p.1232-1285.

61. Bipat S, van Leeuwen MS, Ijzermans JNM, Comans EFI, Planting AST, Bossuyt

PMM, et al. Evidence-base guideline on management of colorectal liver metastases in the Netherlands. *Neth J Med*. 2007 Jan;65(1):5–14.

62. Bipat S, Niekel MC, Comans EFI, Nio CY, Bemelman WA, Verhoef C, et al. Imaging modalities for the staging of patients with colorectal cancer. *Neth J Med*. 2012 Jan;70(1):26–34.

63. Kim CH, Huh JW, Kim HR, Kim YJ. Indeterminate Pulmonary Nodules in Colorectal Cancer: Follow-up Guidelines Based on a Risk Predictive Model. *Ann Surg*. 2014 Aug 12;00:1-8.

64. Kim HY, Lee SJ, Lee G, Song L, Kim S-A, Kim JY, et al. Should preoperative chest CT be recommended to all colon cancer patients? *Ann Surg*. 2014 Feb;259(2):323–8.

65. Nordholm-Carstensen A, Wille-Jørgensen PA, Jørgensen LN, Harling H. Indeterminate pulmonary nodules at colorectal cancer staging: a systematic review of predictive parameters for malignancy. *Ann Surg Oncol*. 2013 Nov;20(12):4022–30.

66. Parnaby CN, Bailey W, Balasingam A, Beckert L, Eglinton T, Fife J, et al. Pulmonary staging in colorectal cancer: a review. *Colorectal Dis*. 2012 Jun;14(6):660–70.

67. Griffiths EA, Browell DA, Cunliffe WJ. Evaluation of a pre-operative staging protocol in the management of colorectal carcinoma. *Colorectal Dis*. 2005 Jan;7(1):35–42.

68. Gielen C, Sanli I, Stroeken L, Botterweck A, Hulsewé K, Hoofwijk A. Staging chest radiography is not useful in patients with colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2009 Nov;35(11):1174–8.

69. Restivo A, Zorcolo L, Piga S, Cocco IMF, Casula G. Routine preoperative chest computed tomography does not influence therapeutic strategy in patients with

colorectal cancer. *Colorectal Dis.* 2012 May;14(5):e216–21.

70. Cho YK, Lee WY, Yi LJ, Park JH, Yun H-R, Cho YB, et al. Routine chest computed tomography as a preoperative work-up for primary colorectal cancer: is there any benefit in short-term outcome? *J Korean Surg Soc.* 2011 May;80(5):327–33.

71. Kronawitter U, Kemeny NE, Heelan R, Fata F, Fong Y. Evaluation of chest computed tomography in the staging of patients with potentially resectable liver metastases from colorectal carcinoma. *Cancer.* 1999 Jul 15;86(2):229–35.

72. Pomerri F, Pucciarelli S, Maretto I, Perrone E, Pintacuda G, Lonardi S, et al. Significance of pulmonary nodules in patients with colorectal cancer. *Eur Radiol.* 2012 Aug;22(8):1680–6.

73. Treasure T. Pulmonary Metastasectomy for Colorectal Cancer: Recent Reports Prompt a Review of the Available Evidence. *Curr Colorectal Cancer Rep.* 2014;10(3):296–302.

74. Pfannschmidt J, Egerer G, Bischof M, Thomas M, Dienemann H. Surgical intervention for pulmonary metastases. *Dtsch Arztebl Int.* 2012 Oct;109(40):645–51.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a eficácia da TC de tórax no estadiamento pré-operatório de pacientes com CCR.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Descrever a taxa de achados malignos, indeterminados e benignos encontrados no uso da TC de tórax no estadiamento do CCR;

Descrever a taxa de malignidade das lesões pulmonares indeterminadas encontradas com o uso da TC de tórax no estadiamento do CCR;

Avaliar se os resultados da TC de tórax alteraram o manejo terapêutico das metástases pulmonares;

Avaliar a presença de fatores de risco de malignidade nas lesões nodulares identificadas na TC de tórax;

Avaliar o rendimento do RX de tórax em relação à TC de tórax na detecção de metástases pulmonares.

5 ARTIGO ORIGINAL REDIGIDO EM LÍNGUA PORTUGUESA

Deve a tomografia computadorizada de tórax fazer parte do estadiamento pré-operatório de todos os pacientes com câncer colorretal?

Anderson R. Lazzaron ¹, Marcelo V. Vieira ², Daniel C. Damin ³

1-Médico coloproctologista. Aluno do Programa de Pós-graduação em Medicina: Ciências Cirúrgicas da Faculdade de Medicina (FAMED) da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

2-Médico radiologista contratado do HCPA. Chefe da unidade de residência médica e pesquisa do serviço de radiologia do Hospital de Clínicas de POA (HCPA).

3-Professor de cirurgia da FAMED da UFRGS. Chefe do serviço de coloproctologia do HCPA.

RESUMO

Introdução: a TC de tórax possui sensibilidade superior à do RX de tórax na detecção de metástases pulmonares do CCR. O uso rotineiro da TC de tórax pré-operatória, no entanto, resulta na identificação de um alto número de lesões pulmonares indeterminadas (LPI), as quais raramente são malignas.

Objetivo: nosso objetivo principal foi avaliar a eficácia da TC de tórax no estadiamento pré-operatório de pacientes com CCR. Investigamos, também, se os resultados da TC de tórax tiveram influência significativa no manejo oncológico e desfecho clínico dos pacientes.

Métodos: realizamos uma revisão de todas as TCs e RXs de tórax realizados em pacientes operados eletivamente por CCR no período de 2005-2012 no serviço de coloproctologia do HCPA. Todos os exames de imagem foram analisados por um radiologista independente “cego”. Os achados dos exames foram classificados como benignos, malignos ou indeterminados. Os pacientes foram acompanhados por pelo menos 12 meses após a cirurgia para avaliar a evolução e real natureza das lesões indeterminadas.

Resultados: duzentos e vinte e três pacientes foram incluídos. A TC de tórax demonstrou achados normais ou benignos em 157 (70,4%) pacientes, achados malignos em 17 (7,6%) e achados indeterminados (LPI) em 49 (22%). Dos 30 casos com metástases pulmonares comprovadas, o RX detectou as lesões em apenas 11 pacientes (36,7%). No seguimento pós-operatório (mediana de 27,5 meses), 14 pacientes (28,6%) com LPI tiveram progressão maligna das lesões. Dos 223 pacientes estudados, apenas 6 (2,7%) foram submetidos à ressecção pulmonar, 2 destes permanecendo em remissão até o fechamento do estudo.

Conclusão: demonstramos que a TC é claramente superior ao RX na detecção de metástases pulmonares. Apesar das implicações médicas e financeiras do emprego da TC de tórax, apenas um número muito limitado de pacientes será eventualmente submetido à ressecção pulmonar. Nossos resultados contestam o uso da TC de tórax de rotina no estadiamento de pacientes com CCR. Sugerimos uma conduta mais seletiva, reservando a TC para aqueles pacientes com alto risco de metástases pulmonares.

Palavras-chave: câncer colorretal, estadiamento, tomografia computadorizada de tórax, lesões pulmonares indeterminadas, metástases pulmonares.

Introdução

O processo de estadiamento pré-operatório do CCR inclui vários exames laboratoriais e de imagem. Exames de imagem que avaliem não apenas a extensão local do tumor, mas também a presença de metástases à distância são essenciais na definição do tratamento correto a ser adotado. Em pacientes com CCR, os pulmões são o sítio mais comum de metástases extra-hepáticas [1,2], as quais ocorrem em aproximadamente 10% dos casos [1,3]. Metástases pulmonares usualmente ocorrem em pacientes já com metástases hepáticas ou doença generalizada [1]. Doença metastática restrita aos pulmões é menos frequentemente observada (1-3% do total dos pacientes com CCR) [4,5].

Metástases pulmonares podem ser detectadas tanto pelo RX como pela TC de tórax. O RX é, reconhecidamente, menos sensível do que a TC de tórax (33% vs 75%, respectivamente) [2,6-8]. Por outro lado, as lesões identificadas pelo RX usualmente apresentam maior significado clínico. A TC pode detectar nódulos pulmonares $\geq 2-3\text{mm}$, mas em até 30% dos casos não é possível definir se as lesões são malignas ou benignas [8,9].

Embora a maioria dos protocolos de estadiamento do CCR atualmente inclua a TC de tórax pré-operatória, há controvérsias sobre o real benefício de seu emprego rotineiro [10-13]. A realização da TC de tórax pré-operatória está associada a aumento dos custos e exposição à radiação. A incerteza sobre a real natureza das lesões encontradas usualmente contribui para o aumento da ansiedade do paciente

e exige investigação adicional. Além disso, estudos tem demonstrado que os achados da TC de tórax raramente alteram o manejo relativo ao tumor primário [9,14] e mesmo os benefícios da ressecção de metástases pulmonares do CCR ainda permanecem controversos [15].

Neste contexto, nosso estudo analisa a eficácia da TC de tórax, comparativamente ao RX, no estadiamento pré-operatório de pacientes com CCR. Tentamos avaliar, ainda, se os resultados das TCs de tórax tiveram influência significativa no manejo oncológico e desfecho clínico dos pacientes estudados.

Métodos

Pacientes

Foi realizado um estudo de coorte retrospectivo cuja população estudada consistiu de pacientes com CCR submetidos a cirurgia eletiva no serviço de coloproctologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre no período de 2005-2012. Foram incluídos pacientes de ambos os sexos com diagnóstico histopatológico de adenocarcinoma de cólon ou reto e que realizaram ambos RX e TC de tórax como parte do estadiamento pré-operatório do CCR. Pacientes cujo estadiamento incluiu apenas RX de tórax ou apenas TC de tórax não foram incluídos. Pacientes com nódulos pulmonares de evolução benigna (sem crescimento da lesão no período de acompanhamento após a TC de tórax) tiveram seguimento mínimo de 12 meses. Foram também excluídos do estudo pacientes com diagnóstico de outra neoplasia maligna não colorretal.

Avaliação dos Exames de Imagem

As TCs de tórax foram realizadas em dois tomógrafos: Philips Brilliance® (16 canais) e Toshiba Aquilion® (64 canais). Foram realizados cortes e intervalo de 1,0mm e reconstruções de 2,0mm de espessura. Contraste endovenoso foi utilizado apenas nas TCs de tórax basais. Todas as tomografias e radiografias de tórax foram revisadas por um radiologista com larga experiência em imagens torácicas. Cada exame (RX e TC de tórax) foi classificado pelo radiologista como apresentando achados benignos, malignos ou indeterminados. Esta classificação aplicou-se ao

exame como um todo e não contemplou nódulos ou outras alterações individualmente. Esta classificação foi baseada na capacidade do radiologista em definir com certeza a natureza das lesões pulmonares observadas. O radiologista foi “cegado” para o resultado de investigações posteriores das lesões pulmonares encontradas. Teve livre acesso, entretanto, a exames de imagem anteriores para comparação e avaliação da estabilidade radiológica das lesões.

Classificação das Lesões

Nódulos pulmonares foram definidos como opacidades radiográficas esféricas solitárias ou múltiplas $\leq 30\text{mm}$ de diâmetro. Micro-nódulos foram definidos como nódulos $< 3\text{ mm}$ de diâmetro [16,17]. Massa pulmonar foi definida como uma lesão pulmonar focal $> 3\text{ cm}$ de diâmetro [16,17].

Nos casos em que a TC de tórax identificou nódulos/massas ou quaisquer outras alterações pulmonares de aspecto indeterminado/maligno, o paciente foi acompanhado para definir a real natureza destas lesões (benigna ou maligna). Estas lesões foram consideradas finalmente benignas quando não houve crescimento em um período mínimo de 12 meses. Foi considerada finalmente maligna a lesão nodular que apresentou crescimento no período de seguimento ou quando obteve-se diagnóstico histopatológico de malignidade. Pacientes cuja TC de tórax inicial foi totalmente normal ou evidenciou apenas alterações benignas não-nodulares sem suspeita alguma de malignidade não foram seguidos, pois nosso estudo não tinha como objetivo avaliar a incidência de metástases pulmonares metacrônicas.

Análises estatísticas

O teste exato de Fisher foi utilizado para verificar associação entre variáveis categóricas. O teste de Kruskal-Wallis com Post-Hoc de Dunn foi utilizado para comparar a distribuição de variáveis contínuas entre variáveis categóricas. O teste de McNemar foi utilizado para comparar as porcentagens de achados malignos e indeterminados entre RX e TC de tórax. O nível de significância foi de 5%.

Resultados

Duzentos e vinte e três pacientes preencheram os critérios de inclusão. As características demográficas e patológicas destes pacientes estão descritas na tabela 1.

Resultados da TC de Tórax

Achados morfológicos da TC

Em 76 pacientes (34,1%), a TC de tórax não evidenciou lesões potencialmente malignas. Destes 76 casos, 25 (11,2%) tiveram exames totalmente normais e 51 (22,9%) tiveram exames mostrando apenas alterações benignas não-nodulares.

Em 147 pacientes (65,9%), a TC de tórax demonstrou lesões potencialmente malignas (nódulos ou massas pulmonares).

Dos 147 exames com presença de nódulos ou massas, observou-se que em 28 (19%) exames a maior lesão era um micro-nódulo, em 115 (78,2%) era um nódulo e em 4 (2,7%) era uma massa. Com relação ao número de lesões encontradas obtivemos os seguintes resultados: 41 (27,9%) exames com nódulo único, 12 (8,2%) exames com duas lesões nodulares, 9 (6,1%) exames com três lesões nodulares e 85 (57,8%) exames com quatro ou mais lesões nodulares.

Classificação da TC quanto ao tipo dos achados

Cento e cinquenta e sete (**70,4%**; I.C. 95%=64,2–76,1) exames foram classificados como **benignos** (25 exames totalmente normais, 51 exames com alterações benignas não-nodulares e 81 exames com presença de nódulos pulmonares).

Quarenta e nove (**22%**; I.C. 95%=16,9–27,8) exames foram classificados como **indeterminados** e 17 (**7,6%**; I.C. 95%=4,6–11,7) como **malignos**. Dos 17 exames classificados como malignos, 16 foram classificados como metástases e um foi classificado como neoplasia primária de pulmão. Todos os pacientes com nódulos, massas ou achados indeterminados/malignos na TC de tórax foram seguidos para avaliar a evolução destas lesões. O tempo médio de seguimento dos pacientes cujas lesões evoluíram de forma benigna (sem crescimento dos nódulos) foi de 24,7 meses (mediana de 27,5 meses e amplitude de 12-74 meses).

Resultados do RX de Tórax

As radiografias de tórax apresentaram os seguintes resultados: 183 (82,1%) exames com achados benignos, 37 (16,6%) com achados indeterminados e 3 (1,3%) com achados malignos.

Comparação entre RX e TC de tórax

A medida de concordância entre o RX e a TC de tórax foi pobre ($\kappa=0,149$, $p=0,006$). A taxa de achados malignos da TC de tórax foi significativamente superior à do RX de tórax (7,6% vs 1,3%; $p<0,001$, teste de McNemar). Não houve, porém, diferença estatisticamente significativa entre os dois métodos na taxa de achados indeterminados (22% vs 16,6%; $p=0,17$, teste de McNemar). A relação entre os achados do RX de tórax e os da TC de tórax estão descritos na tabela 2.

Evolução das lesões vistas na TC

Os 147 pacientes que apresentaram nódulos ou massas na TC de tórax foram seguidos. Em 116 (78,9%) pacientes, todas as lesões eram benignas (não houve crescimento). Em 31 (21,1%) pacientes pelo menos uma das lesões acompanhadas era maligna. Destes 31 pacientes com lesões malignas confirmadas no seguimento, um caso era um carcinoma epidermóide primário de pulmão enquanto os outros 30 casos eram metástases pulmonares. A incidência de metástases pulmonares sincrônicas neste estudo foi de **13,4%** (I.C. 95%=9,0-17,9).

A relação entre os achados da TC de tórax e a evolução das lesões pulmonares está descrita na tabela 3. Nesta tabela observamos que apenas **28,6%** (I.C. 95%=17,3-42,3) dos 49 exames considerados indeterminados na TC provaram finalmente ser **malignos** na evolução. Além disso, 100% dos exames com presença

de nódulos e classificados como benignos na TC provaram ser realmente benignos durante o acompanhamento. Da mesma forma, 100% dos exames classificados como malignos na TC provaram ser malignos na evolução. Estes excelentes resultados, entretanto, ocorreram às custas de 22% das tomografias serem classificadas como indeterminadas. Os achados das TCs de tórax e a evolução das lesões pulmonares estão resumidos na figura 1.

A relação entre os achados do RX de tórax e a evolução das lesões nodulares identificadas na TC de tórax está descrita na tabela 4. Dos 31 pacientes com lesões comprovadamente malignas no seguimento, 19 (61,3%) tiveram seu RX classificado como benigno, demonstrando a baixa sensibilidade do RX de tórax na detecção de metástases pulmonares.

Relação entre a classificação da TC e o tamanho da maior lesão nodular

Houve uma associação estatisticamente significativa entre o tamanho da maior lesão nodular observada na TC e a classificação da TC pelo radiologista. A mediana do tamanho da maior lesão nodular foi 0,5cm [p25=0,4; p75=0,7] nas TCs benignas, 0,7cm [p25=0,5; p75=1,0] nas TCs indeterminadas e 1,7cm [p25=1,2; p75=2,4] nas TCs malignas. Estes três valores diferiram todos significativamente entre si ($p < 0,001$, teste de Kruskal-Wallis com Post-Hoc de Dunn). Além disso, quando consideramos o tamanho da maior lesão como variável categórica houve associação entre micro-nódulos e TC benigna, nódulos e TC indeterminada e massa e TC maligna ($p < 0,001$, teste exato de Fisher). Estes resultados estão descritos na

tabela 5.

Fatores de risco para malignidade das lesões pulmonares observadas na TC

Os 147 pacientes cuja TC de tórax detectou nódulos ou massas pulmonares foram analisados para identificar fatores de risco para malignidade destas lesões. Inicialmente foram realizadas análises bivariadas, as quais serão apresentadas a seguir.

-Nível sérico do CEA: a mediana do CEA foi 7,5 ng/ml [p25=3,0; p75=17,0] e 3,0 ng/ml [p25=1,6; p75=9,2], respectivamente nos pacientes com evolução maligna e benigna das lesões ($p=0,01$, teste de Mann-Whitney U). O CEA apresentou distribuição assimétrica ($p<0,001$ - Teste de Shapiro Wilk).

-Metástases linfonodais do câncer colorretal: pacientes com status N0, N1 e N2 apresentaram evolução maligna em 10,4%, 19,6% e 32,5% dos casos, respectivamente. Status N0 associou-se com evolução benigna e N2 com evolução maligna ($p=0,039$, teste exato de Fisher).

-Tamanho da maior lesão: exames apenas com micro-nódulos não apresentaram evolução maligna destas lesões. Já exames com presença de massas pulmonares tiveram evolução maligna em 100% dos casos. Pacientes cuja maior lesão era um nódulo tiveram evolução maligna em 23,5% dos casos. Houve associação entre micro-nódulo e evolução benigna e massa e evolução maligna ($p<0,001$, teste exato de Fisher).

-Extensão do câncer colorretal na parede intestinal: pacientes com tumores T1, T2, T3 e T4 tiveram evolução maligna de pelo menos uma das lesões pulmonares em 0%, 13,8%, 18,5% e 45% dos casos, respectivamente. Nenhum paciente com resposta patológica completa após terapia neo-adjuvante teve evolução maligna das lesões nodulares pulmonares. Houve associação significativa entre tumor T4 e evolução maligna das lesões pulmonares ($p=0,039$, teste exato de Fisher).

Após, foi realizada uma regressão logística multivariável incluindo as quatro variáveis descritas acima. Nesta análise, apenas 2 variáveis mantiveram significância estatística (status T e tamanho da lesão pulmonar). A chance de uma lesão pulmonar nodular ser maligna foi 11,6 vezes maior em pacientes com tumor primário T4 (comparado com tumores T1; $p=0,02$) e 36,1% maior a cada aumento de 1mm no tamanho inicial da lesão pulmonar ($p<0,001$).

Investigação das Lesões pulmonares indeterminadas

Os pacientes com achados indeterminados na TC de tórax inicial foram manejados conforme conduta individual de cada médico assistente. Dos 49 pacientes portadores de LPI na TC inicial, 44 (89,7%) repetiram a TC (intervalos de 3-6 meses), 5 (10,2%) realizaram ressecção cirúrgica e 3 (6,1%) foram submetidos a fibrobroncoscopia. Nenhum paciente realizou biópsia percutânea com agulha e 5 (10,2%) pacientes não foram investigados. Foram realizadas 235 TCs de tórax na investigação dos pacientes com LPI (média=4,8 exames por paciente).

Características do tumor primário nos pacientes com metástases pulmonares

Nos 30 casos com metástases pulmonares comprovadas no seguimento, os estágios T e N foram os seguintes: T1: 0, T2: 4, T3: 16, T4: 10, N0: 6, N1: 11 e N2: 13. Observamos, então, que 86,6% dos pacientes com metástases pulmonares comprovadas eram T3 ou T4 e que 80% eram N+.

Ressecção das lesões pulmonares suspeitas

Apenas 6 pacientes foram submetidos à ressecção de lesões pulmonares suspeitas identificadas na TC de tórax. Isto representa apenas 2,7% do total dos pacientes estudados. Destes 6 casos, um era um câncer primário de pulmão e os outros 5 eram metástases pulmonares. A TC apresentou achados indeterminados em 5 destes casos e malignos em 1. Já o RX apresentou achados benignos em 3 casos e indeterminados em outros 3. Desta forma, o RX não identificou as lesões em 50% dos pacientes com lesões pulmonares malignas ressecáveis. Destes 3 pacientes cujas lesões foram identificadas somente na TC, 1 permanece em remissão com 38 meses de acompanhamento e os outros dois tiveram recidiva da doença com 10 e 20 meses respectivamente. No total, dos 6 pacientes submetidos à ressecção pulmonar, 4 tiveram recidiva e 2 permaneceram em remissão até o fechamento do estudo.

Alteração do manejo terapêutico pela TC de tórax

Três pacientes tiveram lesões pulmonares malignas ressecadas que não foram vistas no RX de tórax (apenas na TC). Consideramos então, para fins de análise, que estes 3 pacientes beneficiaram-se da realização da TC de tórax. Neste estudo, foram realizadas 223 TCs de tórax basais e mais 235 TCs de tórax para investigação/acompanhamento de LPI. Desta forma, foram realizadas 152,6 TCs de tórax para que 1 paciente fosse potencialmente beneficiado por uma ressecção cirúrgica.

Discussão

Nossos resultados confirmaram a já previamente descrita superioridade da TC de tórax sobre o RX de tórax na detecção de metástases pulmonares. Neste estudo, apenas 38,7% das lesões pulmonares malignas identificadas pela TC foram também identificadas pelo RX. Apesar de sua maior sensibilidade, o principal problema do uso da TC de tórax de rotina no estadiamento do CCR reside na sua alta taxa de achados indeterminados.

A incidência de LPI nas TCs de tórax de estadiamento, no presente estudo, foi de 22%. Na maioria dos estudos, a taxa de LPI tem variado de 20-30% [8,9,14,18,19]. Recentemente, contudo, uma revisão sistemática incluindo 12 estudos com um total de 5.873 pacientes encontrou 9% de LPI nas TCs de tórax de pacientes com CCR em estadiamento [20]. Brent et al [21], em um estudo retrospectivo com 439 pacientes, identificou uma taxa de 10,3% de LPI. Hogan et al [4], em um estudo retrospectivo bem delineado com 382 pacientes encontrou uma taxa de LPI de 8,6%. Esta grande variação na taxa de LPI encontrada na literatura explica-se pela falta de um consenso na definição de LPI e pela heterogeneidade dos estudos. Além disso, há diferença entre os vários estudos quanto à inclusão ou não de nódulos pulmonares metacrônicos.

Outra crítica ao uso da TC de tórax de rotina no estadiamento é que a maior parte das lesões identificadas não possui significado clínico. No presente estudo, apenas 28,6% dos pacientes com achados indeterminados na TC de tórax provaram ter lesões pulmonares malignas no seguimento (30 pacientes com metástases e 1

com carcinoma primário de pulmão). Ou seja, a grande maioria de nossos pacientes não tinha lesões pulmonares malignas, mas foi confrontada com a possibilidade de ser portadora de uma lesão metastática, o que certamente foi motivo de ansiedade.

Outros estudos analisaram este mesmo tópico e a taxa de malignidade das LPI tem variado de 9-36% [5,8,9,14,19]. Na revisão sistemática conduzida por Nordholm-Carstensen, a taxa de progressão maligna das LPI foi de 10,8% [20]. No estudo de Hogan et al [4], apenas 7 das 33 LPI (21,2%) identificadas eram metástases pulmonares. Esta ampla variação na taxa de malignidade das LPI pode ser explicada pela falta de critérios claros para a definição de metástase pulmonar e pelos diferentes tempos de seguimento nos diferentes estudos.

O padrão-ouro para o diagnóstico das metástases pulmonares do CCR é o exame histopatológico. No entanto, a maioria das LPI tem dimensões reduzidas (<1cm), o que dificulta a punção transtorácica. A fibrobroncoscopia também acrescenta pouco na avaliação destas lesões, pois as mesmas tendem a ser periféricas, além de muito pequenas, diminuindo em muito a eficácia do procedimento. Mesmo o PET/CT apresenta alta taxa de resultados falso-negativos na avaliação de lesões pulmonares <10mm [22,23]. A ressecção cirúrgica, por ser muito invasiva, está indicada apenas nos casos onde a probabilidade de malignidade é alta [17]. Desta forma, na grande maioria dos casos, a real natureza das LPI é inferida através da repetição das TCs a cada 3-6 meses com o intuito de detectar um possível crescimento destas lesões. Os protocolos atuais de investigação de LPI em pacientes com CCR derivam de estudos sobre detecção precoce de câncer de pulmão e sobre investigação de achados incidentais na

população em geral. Esta extrapolação, no entanto, pode não ser apropriada.

Nosso estudo demonstrou que o risco de uma lesão nodular pulmonar ser maligna é 11,6 vezes maior em pacientes T4 do que em pacientes T1. Dos pacientes com metástases pulmonares comprovadas, 86,6% tinham inicialmente tumores localmente avançados (T3/T4). Além disso, houve correlação significativa entre o tamanho inicial da lesão pulmonar e a chance de confirmação de sua malignidade durante o período de seguimento. O risco de uma lesão pulmonar nodular tratar-se realmente de metástase foi 36,1% maior a cada incremento de 1mm em seu tamanho inicial.

Recentemente, KIM et al [24] propuseram um modelo preditivo com estratificação de risco das LPI baseado na presença de 5 fatores clínicos. Os fatores associados com progressão maligna das LPI foram lesões pulmonares metacrônicas, tumor primário localizado no reto, maior número de linfonodos comprometidos, envolvimento pulmonar bilateral e invasão perineural do tumor primário. Baseado nestes fatores, foi criado um modelo que teve sucesso em prever o risco de malignidade das LPI. Este modelo preditivo, no entanto, ainda necessita de validação externa para ser aceito, conforme conclusão dos próprios autores.

A realização da TC de tórax de rotina no estadiamento do CCR tem como objetivo primordial a detecção mais precoce possível das metástases pulmonares. Acredita-se que isto possa aumentar as taxas de ressecção e assim melhorar o prognóstico. No entanto, este benefício ainda não está comprovado [25]. A detecção

e ressecção precoces das metástases pulmonares do CCR podem resultar em taxas de sobrevida em 5 anos acima de 50% em grupos bem selecionados de pacientes [15,25,26]. Um estudo com 1.331 pacientes demonstrou uma taxa de 11% de metástases pulmonares sincrônicas e 5,8% de metástases metacrônicas em pacientes com CCR [1]. Neste estudo 4,1% das metástases sincrônicas e 14,3% das metástases metacrônicas foram ressecadas com intenção curativa. A taxa de sobrevida em 3 anos foi de 53% e 59,2%, respectivamente [1].

Em nosso estudo, 6 pacientes foram submetidos à ressecção de lesões pulmonares suspeitas. O RX de tórax detectou as lesões em apenas 3 (50%) destes casos. Consideramos, então, que a TC de tórax modificou efetivamente a conduta terapêutica das lesões pulmonares em apenas 3 (1,3% do total) pacientes do estudo, quando comparada com o RX de tórax. No entanto, destes 3 casos em que a TC modificou a conduta, 2 tiveram recorrência com 10 e 20 meses de pós-operatório, respectivamente. Outro estudo analisou esta mesma questão [9]. No estudo de Grossmann et al, 200 pacientes consecutivos com CCR realizaram TC de tórax pré-operatória e apenas 2 ressecções de metástases pulmonares foram realizadas [9]. Ambos os pacientes apresentaram recidiva com menos de 10 meses de pós-operatório. No estudo de Kim et al [24], 42 pacientes com LPI foram submetidos à ressecção pulmonar. Trinta e quatro (81%) pacientes tiveram metástases pulmonares histologicamente confirmadas no pós-operatório [24].

Nosso estudo investigou o número de TCs de tórax necessário para alterar o manejo terapêutico de um único paciente com CCR. Demonstramos que 152 TCs de tórax tiveram de ser realizadas para que a conduta terapêutica fosse alterada em um

único paciente (ressecção pulmonar). Nossos resultados alertam para a necessidade de identificarmos sub-grupos específicos com maior risco de metástases pulmonares e que possam apresentar uma melhor relação custo-benefício no uso da TC de tórax. Deve-se considerar que a realização de tomografias pode aumentar o risco de várias neoplasias malignas, principalmente quando um grande número de exames é realizado em pacientes mais jovens [27]. Além disso, a investigação complementar dos pacientes com tomografias alteradas muitas vezes implica na realização de exames invasivos, os quais também estão relacionados com complicações (ex. pneumotórax) [9]. Embora nosso estudo consista de uma análise retrospectiva de uma amostra relativamente pequena, sugerimos que a TC de tórax seja utilizada de um modo mais seletivo no estadiamento do CCR. Variáveis tais como a extensão do tumor primário na parede colorretal podem ser usadas para guiar uma abordagem mais individualizada e custo-efetiva no manejo dos pacientes com CCR.

Conclusões

Nosso estudo confirmou que a TC de tórax é claramente superior ao RX de tórax na avaliação de potenciais metástases pulmonares. Considerando as implicações médicas e financeiras da realização da TC de tórax pré-operatória de rotina, evidenciamos que apenas um número muito limitado de pacientes será eventualmente beneficiado por esta estratégia de investigação. Nossos resultados contestam o uso rotineiro da TC de tórax no estadiamento de pacientes com CCR. Sugerimos uma conduta mais seletiva, reservando a TC de tórax para aqueles pacientes cujas características clínicas e patológicas indiquem um risco aumentado de metástases pulmonares.

Tabela 1. Características demográficas e patológicas da população estudada (n=223).

Variável	número	%
Idade (anos)		
média (amplitude)	60,4 (26-83)	-
Sexo		
feminino	98	43,9
masculino	125	56,1
Localização do tumor primário		
cólon direito	23	10,3
cólon esquerdo	22	9,9
reto	178	79,8
Neo-adjuvância (tumores de reto)		
sim	81	45,5
não	97	54,5
Tipo de cirurgia (tumor primário)		
resseccção	215	96,4
apenas derivação	8	3,6
Metástase hepática		
sim	20	9,0
não	203	91,0
Metástase à distância não-hepática e não-pulmonar		
sim	7	3,1
não	216	96,9
Estágio (TNM - patológico)		
0	8	3,6
I	33	14,8
II	64	28,7
III	89	39,9
IV	29	13

Tabela 2. Relação entre os achados do RX de tórax e os da TC de tórax.

		RX de Tórax		
		Benigno 183 (82,1%)	Indeterminado 37 (16,6%)	Maligno 3 (1,3%)
T C Tórax	Benigno - 157 (70,4%)	136 86,6%	21 13,4%	0 0%
	Indeterminado - 49 (22%)	38 77,6%	11 22,4%	0 0%
	Maligno - 17 (7,6%)	9 52,9%	5 29,4%	3 17,6%

Tabela 3. Relação entre os achados da TC de tórax e a evolução das lesões nodulares vistas na TC.

		Evolução		
		Benigno	Maligno	Total
TC de Tórax	Benigno	81 100%	0 0%	81 100%
	Indeterminado	35 71,4%	14 28,6%	49 100%
	Maligno	0 0%	17 100%	17 100%
Total		116 78,9%	31 21,1%	147 100%

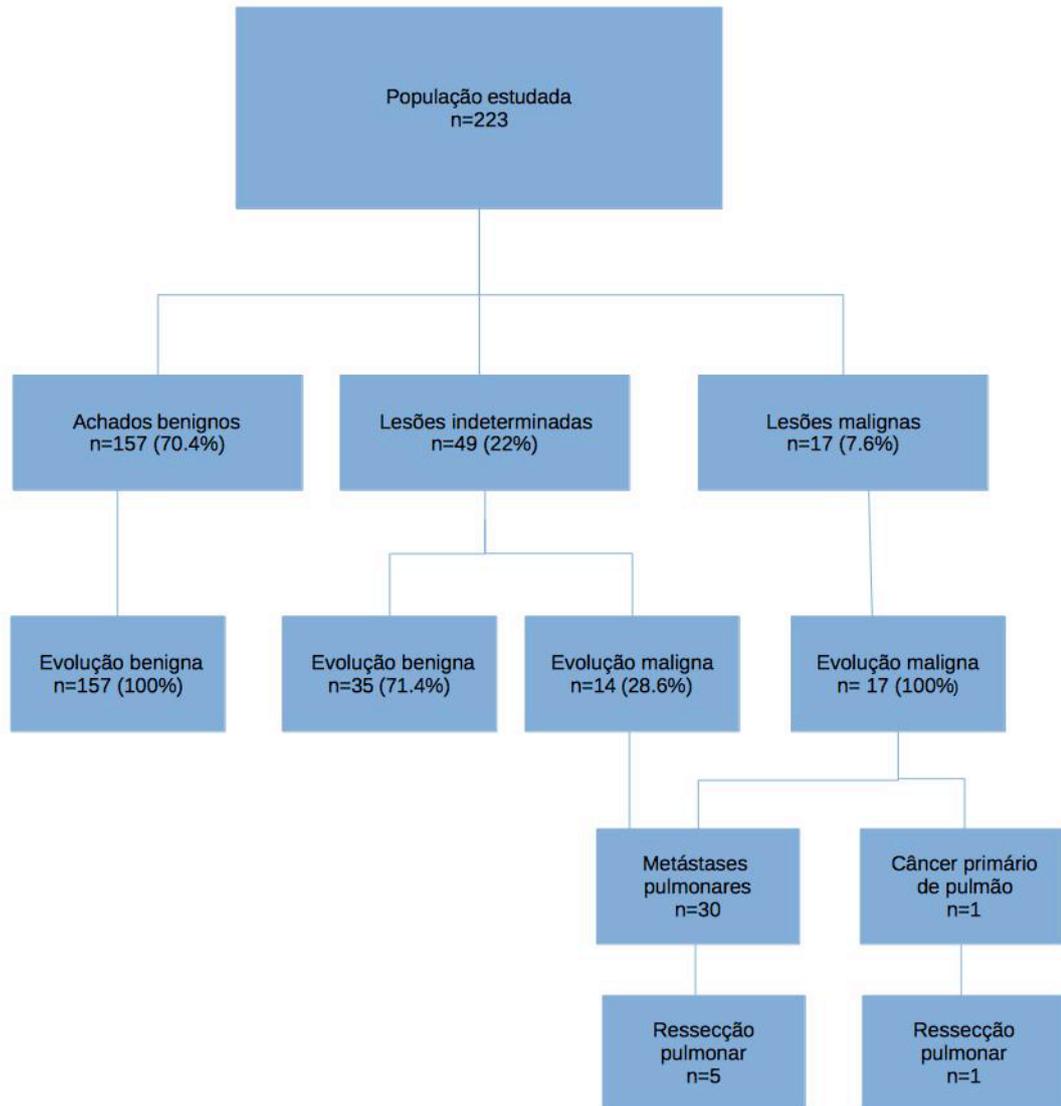
Tabela 4. Relação entre os achados do RX de tórax e a evolução das lesões nodulares vistas na TC.

		Evolução		
		Benigno	Maligno	Total
RX de Tórax	Benigno	94 83,2%	19 16,8%	113 100%
	Indeterminado	22 71%	9 29%	31 100%
	Maligno	0 0%	3 100%	3 100%
Total		116 78,9%	31 21,1%	147 100%

Tabela 5. Relação entre o tamanho da maior lesão nodular vista na TC de tórax e a classificação da TC de tórax.

		TC tórax			
		Benigno	Indeterminado	Maligno	Total
Maior lesão nodular	Micro-nódulo	26 92,9%	2 7,1%	0 0%	28 100%
	nódulo	55 47,8%	45 39,1%	15 13%	115 100%
	massa	0 0%	2 50%	2 50%	4 100%
Total		81 55,1%	49 33,3%	17 11,6%	147 100%

Figura 1. Resumo dos achados da TC de tórax e evolução dos pacientes.



REFERÊNCIAS

1. Mitry E, Guiu B, Coscinea S, Jooste V, Faivre J, Bouvier AM. Epidemiology, management and prognosis of colorectal cancer with lung metastases: a 30-year population-based study. *Gut* 2010; **59**: 1383–8.
2. McIntosh J, Sylvester PA, Virjee J, Callaway M, Thomas MG. Pulmonary staging in colorectal cancer--is computerised tomography the answer? *Ann R Coll Surg Engl* 2005; **87**: 331–3.
3. McCormack PM, Attiyeh FF. Resected pulmonary metastases from colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1979; **22**: 553–6.
4. Hogan J, O'Rourke C, Duff G, Burton M, Kelly N, Burke J, et al. Preoperative staging CT thorax in patients with colorectal cancer: its clinical importance. *Dis Colon Rectum* 2014; **57**: 1260–6.
5. McQueen AS, Scott J. CT staging of colorectal cancer: what do you find in the chest? *Clin Radiol* 2012; **67**: 352–8.
6. Arunachalam PS, Putnam G, Jennings P, Messersmith R, Robson AK. Role of computerized tomography (CT) scan of the chest in patients with newly diagnosed head and neck cancers. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 2002; **27**: 409–11.
7. Hwang MJ, Jung SH, Kim JH, et al. Diagnostic usefulness of routinely performed preoperative chest computed tomography for colorectal cancer. *J Korean Soc Coloproctol* 2010; **26**: 211-6.
8. Christoffersen MW, Bulut O, Jess P. The diagnostic value of indeterminate lung lesions on staging chest computed tomographies in patients with colorectal cancer. *Dan Med Bull* 2010; **57**: A4093.
9. Grossmann I, Avenarius JKA, Mastboom WJB, Klaase JM. Preoperative staging

with chest CT in patients with colorectal carcinoma: not as a routine procedure. *Ann Surg Oncol* 2010; **17**: 2045–50.

10. Chang GJ, Kaiser AM, Mills S, Rafferty JF, Buie WD, Standards Practice Task Force of the American Society of Colon and Rectal Surgeons. Practice parameters for the management of colon cancer. *Dis Colon Rectum* 2012; **55**: 831–43.

11. Monson JRT, Weiser MR, Buie WD, Chang GJ, Rafferty JF, Buie WD, et al. Practice parameters for the management of rectal cancer (revised). *Dis Colon Rectum* 2013; **56**: 535–50.

12. Dewhurst C, Rosen MP, Blake MA, Baker ME, Cash BD, Fidler JL, et al. ACR Appropriateness Criteria pretreatment staging of colorectal cancer. *J Am Coll Radiol* 2012; **9**: 775–81.

13. Guidelines for the management of colorectal cancer. The association of coloproctology of great britain and ireland. Available at <http://acpgbi.mixed.co.uk/content/uploads/2007-CC-Management-Guidelines.pdf>. Accessed 26 december 2014.

14. Restivo A, Zorcolo L, Piga S, Cocco IMF, Casula G. Routine preoperative chest computed tomography does not influence therapeutic strategy in patients with colorectal cancer. *Colorectal Dis* 2012; **14**: e216–21.

15. Treasure T, Milošević M, Fiorentino F, Pfannschmidt J. History and present status of pulmonary metastasectomy in colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2014; **20**: 14517–26.

16. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Müller NL, Remy J. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology* 2008; **246**: 697–722.

17. Gould MK, Donington J, Lynch WR, Mazzone PJ, Midthun DE, Naidich DP, et al.

Evaluation of individuals with pulmonary nodules: when is it lung cancer? Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013; **143**: e93S – 120S.

18. Parnaby CN, Bailey W, Balasingam A, Beckert L, Eglinton T, Fife J, et al. Pulmonary staging in colorectal cancer: a review. *Colorectal Dis* 2012; **14**: 660–70.

19. Jess P, Seiersen M, Ovesen H, Sandstrøm H, Maltbæk N, Buhl AA, et al. Has PET/CT a role in the characterization of indeterminate lung lesions on staging CT in colorectal cancer? A prospective study. *Eur J Surg Oncol* 2014; **40**: 719–22.

20. Nordholm-Carstensen A, Wille-Jørgensen PA, Jørgensen LN, Harling H. Indeterminate pulmonary nodules at colorectal cancer staging: a systematic review of predictive parameters for malignancy. *Ann Surg Oncol* 2013; **20**: 4022–30.

21. Brent A, Talbot R, Coyne J, Nash G. Should indeterminate lung lesions reported on staging CT scans influence the management of patients with colorectal cancer? *Colorectal Dis* 2007; **9**: 816–8.

22. Bryant AS, Cerfolio RJ. The maximum standardized uptake values on integrated FDG-PET/CT is useful in differentiating benign from malignant pulmonary nodules. *Ann Thorac Surg* 2006; **82**: 1016–20.

23. De Wever W, Meylaerts L, De Ceuninck L, Stroobants S, Verschakelen JA. Additional value of integrated PET-CT in the detection and characterization of lung metastases: correlation with CT alone and PET alone. *Eur Radiol* 2007; **17**: 467–73.

24. Kim CH, Huh JW, Kim HR, Kim YJ. Indeterminate Pulmonary Nodules in Colorectal Cancer: Follow-up Guidelines Based on a Risk Predictive Model. *Ann Surg* 2014; **0**: 1-8.

25. Treasure T. Pulmonary Metastasectomy for Colorectal Cancer: Recent Reports Prompt a Review of the Available Evidence. *Curr Colorectal Cancer Rep* 2014; **10**:

296–302.

26. Pfannschmidt J, Dienemann H, Hoffmann H. Surgical resection of pulmonary metastases from colorectal cancer: a systematic review of published series. *Ann Thorac Surg* 2007; **84**: 324–38.

27. Mathews JD, Forsythe AV, Brady Z, Butler MW, Goergen SK, Byrnes GB, et al. Cancer risk in 680,000 people exposed to computed tomography scans in childhood or adolescence: data linkage study of 11 million Australians. *BMJ* 2013; **346**: f2360.

6 ARTIGO ORIGINAL REDIGIDO EM LÍNGUA INGLESA

Should preoperative chest computed tomography be performed in all patients with colorectal cancer?

A. R. Lazzaron *, **M. V. Vieira†**, **D. C. Damin ***

* Division of Coloproctology, Hospital de Clinicas de Porto Alegre, and Department of Surgery, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil

† Department of Radiology, Hospital de Clinicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brazil

Correspondence: Daniel C. Damin, MD. Division of Coloproctology, Hospital de Clinicas de Porto Alegre. Address: Rua Ramiro Barcelos 2350, sala (room) 600, Porto Alegre, RS, Brazil, postal code 90 035-903. E-mail: damin@terra.com.br. Phone: 55-51-9602 0442. Fax: 55-51-3328 5168.

Word count for the text: 2999

Authors' contributions:

A. R. Lazzaron: design the study, data collection and interpretation, writing and approval of the final version of the article.

M. V. Vieira: review of imaging tests, revision and approval of the final version of the article.

D. C. Damin: design the study, data interpretation, writing and approval of the final version of the article.

There was no conflict of interest.

ABSTRACT

Background: Chest computed tomography (CCT) has higher sensitivity than chest x-ray in detecting lung metastases from colorectal cancer (CRC). However, the routine use of pretreatment CCT results in a high number of indeterminate lung lesions (ILLs), which rarely prove to be malignant.

Objective: our main goal was to evaluate the effectiveness of CCT in the preoperative staging of patients with CRC. We also tried to investigate whether the results of CCT have a significant influence on cancer management and clinical outcomes.

Methods: we conducted a review of all preoperative CCTs and x-rays performed in patients submitted to an elective resection of CRC between 2005 and 2012 at our institution. All imaging tests were analyzed by a "blind" independent radiologist. Findings were classified as benign, malignant, or indeterminate. Patients were followed up for at least 12 months after surgery to assess clinical evolution of undetermined lesions and their oncological outcome.

Results: Two hundred and twenty-three patients were included. CCTs showed normal or benign findings in 157 (70.4%) patients, malignant lesions in 17 (7.6%) patients, and indeterminate lung lesions (ILL) in 49 (22%) patients. Of the 30 cases with proven lung metastases, x-rays detected lesions in only 11 (36.7%) patients. During postoperative follow-up, 14 patients (28.6%) with the initial diagnosis ILL had malignant progression of their lung lesions. Of all 223 patients, only six (2.7%) underwent lung resection. Two of them remained in remission until the end of the study.

Conclusion: We demonstrated that CCT is clearly superior to x-ray in the detection of lung metastases. Despite medical and financial implications of preoperative chest CT, only a very limited number of patients will eventually undergo lung resection. We call into question the role of routine chest CT in the staging of patients with CRC. A more selective approach, reserving CT for patients at high risk of lung metastases, is suggested.

Keywords: colorectal cancer, staging, chest computed tomography, indeterminate lung lesions, lung metastases.

Introduction

The process of pretreatment staging in CRC includes several laboratory and radiological exams. Imaging tests assessing not only the local extension of the tumor but also the presence of distant metastases are essential to define the correct treatment to be adopted. In patient with CRC lungs are the most common site of extrahepatic metastases [1,2], which develop in approximately 10% of the cases [1,3]. Pulmonary metastases usually occur in patients with either liver metastases or widespread disease [1]. Metastatic disease restricted to the lungs is less frequently observed (1% to 3% of cases) [4,5].

Pulmonary metastases can be detected by either x-ray or chest computed tomography (CCT). X-ray is known to be less sensitivity than CCT (33% vs. 75%, respectively) [2,6-8]. However, lesions detected by x-ray usually have greater clinical significance. CCT can detect lung nodules \geq 2-3 mm in size, but in up to 30% of these cases it is not possible to define whether the lesions are malignant [8,9].

Although most protocols of CRC staging currently include preoperative CCT, there is controversy about the real benefit of using this test on a routine basis [10-13]. Performance of preoperative CT is related with increased costs and exposure to radiation. Uncertainty about the actual classification of the lesions usually contributes to increase patient anxiety and demands further investigation. In addition, studies have demonstrated that findings on CCT rarely change management of the primary tumor [9,14], and even the benefit from resection of CRC lung metastases remains controversial [15].

In this context, our study analyzes the effectiveness of CCT in the preoperative staging of patients with CRC as compared with chest X-ray. We tried to investigate whether the results of CCT had a significant influence on patient management and outcomes.

Methods

Patients

We conducted a cohort study of CRC patients who underwent elective surgery at the Division of Coloproctology, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, between 2005 and 2012. We included patients with histopathological diagnosis of primary colorectal adenocarcinoma who underwent both chest x-ray and CT as part of their preoperative staging. Patients whose staging included only chest x-ray or CCT were not included. Patients were followed up for at least 12 months.

Imaging Studies

CCT scans were performed using two CT scanners: Philips Brilliance® (16 channels) and Toshiba Aquilion® (64 channels), with 1.0 mm slice thickness and 2.0 mm reconstruction interval and use of intravenous contrast. All CCTs and x-rays were reviewed by a radiologist with large experience in thoracic imaging. Each study (x-ray and CCT) was classified by the radiologist according to the type of finding: benign, malignant, or indeterminate. He had free access to the imaging studies conducted previously to the diagnosis of CRC, but he was blinded to the result of further tests conducted after the initial chest staging.

Classification of Lesions

Pulmonary nodules were defined as isolated or multiple spherical radiographic opacities measuring ≤ 30 mm in diameter. Micronodules were defined as nodules measuring < 3 mm in diameter [16,17]. Lung mass was defined as a focal lung lesion > 3 cm in diameter [16,17].

When CCT revealed nodules, masses or other lesions that had an undetermined aspect, the patient was followed up to define the nature of these lesions (benign or malignant). Lesions were considered benign when there was no growth for at least 12 months. They were considered malignant when the nodular lesion grew during follow-up or when a histopathologic diagnosis of malignancy was established. Patients whose baseline CCT was normal or showed only benign non-nodular changes without any suspicion of malignancy were not followed up because we did not aim to evaluate the incidence of metachronous lung metastases.

Statistical analyses

Fisher's exact test was used to investigate association between categorical variables. The Kruskal-Wallis test with post-hoc Dunn's test was used to compare distribution of continuous variables between categorical variables. The McNemar test was used to compare the percentages of malignant and indeterminate findings between chest x-rays and CCTs. The significance level was set at 5%.

Results

Our study included 223 patients. Demographic and pathological characteristics of our patients are shown in Table 1.

CT Morphological findings

In 76 patients (34.1%) CCT found no evidence of potentially malignant lesions. Twenty-five patients (11.2%) had normal CTs and 51 (22.9%) had non-nodular benign changes. In 147 patients (65.9%) CCTs showed potentially malignant lesions (nodules or masses). Out of them, 28 patients (19%) had micronodules, 115 (78.2%) had nodules, and four (2.7%) had a mass. Regarding the number of lesions, we found the following: 41 CCTs (27.9%) showed a single node, 12 (8.2%) showed two nodules, 9 (6.1%) showed three nodules, and 85 (57.8%) showed four or more nodules.

CT classification regarding the type of finding

In total, 157 CTs (70.4%; 95%CI = 64.2-76.1) were classified as benign: 25 CTs showing normal findings, 51 showing non-nodular benign changes, and 81 showing pulmonary nodules classified as benign. Forty-nine findings (22%; 95%CI = 16.9-27.8) were classified as indeterminate and 17 (7.6%; 95%CI = 4.6-11.7) were considered to be malignant. Of the later 17, 16 were considered to be metastases and one was classified as primary lung cancer. All patients with nodules, masses, or indeterminate/malignant findings on CCT were followed up (median 27.5 months;

range of 12-74 months) regarding the progression of their lesions.

Chest s-ray results

Chest x-rays results were the following: 183 studies (82.1%) revealed benign findings, 37 (16.6%) indeterminate findings, and three (1.3%) malignant findings.

Comparison between CCT and x-rays

The measure of agreement between x-ray and CCT was poor ($\kappa=0.149$, $p=0.006$). The rate of malignant detection of CCTs was higher than that of x-rays (7.6% vs. 1.3%; $p<0.001$, McNemar test). However, there was no difference between the two methods in the rate of indeterminate findings (22% vs. 16.6%; $p=0.17$, McNemar test). Correlation between findings on x-rays and CCTs is shown in Table 2.

Progression of lesions found on CCT

The 147 patients with nodules or masses on CCT were followed up. In 116 patients (78.9%), lesions proved to be benign. In 31 patients (21.1%), at least one of the lesions was malignant. Of these 31 patients with malignant lesions confirmed during the follow-up, one case was a primary squamous cell lung carcinoma, whereas the other 30 cases were lung metastases. The incidence of synchronous lung metastases in this study was 13.4% (95%CI=9.0-17.9).

The relationship between the findings on CCT scans and progression of lung lesions are shown in Table 3. Only 28.6% (95%CI=17.3-42.3) of the 49 CCTs considered indeterminate eventually proved to be malignant. In contrast, 100% of nodules initially classified as benign on CT proved to be benign during follow-up. Similarly, 100% of findings classified as malignant on CT proved to be malignant during follow-up (Figure 1).

The relationship between the findings on x-rays and progression of nodular lesions found on CCTs is shown in Table 4. Of the 31 patients with malignant lesions demonstrated during follow-up, 19 (61.3%) had their x-rays classified as benign, showing the low sensitivity of x-ray for detection of lung metastases.

CT classification and size of the largest nodular lesion

There was a significant association between the size of the largest nodular lesion on CCT and the CT classification by the radiologist. The median size of the largest nodular lesion was 0.5 cm [p25=0.4; p75=0.7] in benign CTs, 0.7cm [p25=0.5; p75=1.0] in indeterminate CTs, and 1.7cm [p25=1.2; p75=2.4] in malignant CTs. These three values differed significantly between them ($p < 0.001$). Furthermore, as shown in Table 5, when we considered the size of the largest lesion as a categorical variable, there was an association between micronodules and benign CT, nodules and indeterminate CT, and lung mass and malignant CT ($p < 0.001$).

Risk factors for malignancy of lung lesions seen on CT

The 147 patients whose CT detected lung nodules or masses were analyzed for identification of risk factors for malignancy. Initially, we performed bivariate analyzes, which are described below.

- Serum CEA level: median CEA was 7.5 ng/ml [p25=3.0; p75=17.0] and 3.0 ng/mL [p25=1.6; p75 = 9.2], respectively, in patients with malignant progression and benign lesions (p=0.01, the Mann-Whitney U test). CEA had asymmetric distribution (p<0.001 - the Shapiro-Wilk test).

- Lymph node involvement: patients with N0, N1, and N2 status showed malignant progression in 10.4%, 19.6%, and 32.5% of cases, respectively. N0 status was associated with benign evolution and N2 status was associated with malignant progression (p=0.039).

- Size of the largest lesion: all micronodules on CCTs had no malignant progression. Conversely, lung masses had malignant progression in 100% of cases. Patients whose largest lesion was a nodule had malignant progression in 23.5% of cases. There was association between micronodule and benign evolution, as well as between lung mass and malignant progression (p=0.001).

- Extension of colorectal cancer into intestinal wall: patients with T1, T2, T3, and T4 tumors showed malignant progression of at least one of their lung lesions in 0%, 13.8%, 18.5%, and 45% of cases, respectively. No patients with pathologic complete

response after neoadjuvant therapy had malignant progression of lung nodular lesions. There was association between T4 tumor and malignant progression of lung lesions ($p=0.039$).

Subsequently, we conducted a multivariate logistic regression including the four variables described above. Only two variables remained significant (T status and size of lung lesion). The chance of a lung nodular lesion to be malignant was 11.6 times higher in patients with T4 primary tumor (compared with T1 tumors; $p=0.02$) and 36.1% higher for each increase of 1 mm in the baseline size of the lung lesion ($p<0.001$).

Investigation of indeterminate lesions

Of the 49 patients with ILL on the baseline CCTs, 44 (89.7%) underwent a new CCTs (3-6 month intervals), five (10.2%) underwent surgical resection, and three (6.1%) underwent fiberoptic bronchoscopy. None underwent percutaneous needle biopsy and five (10.2%) patients were not investigated. In total, 235 CCTs were performed for investigation of patients with ILL (mean=4.8 scans per patient).

Characteristics of primary tumor in patients with lung metastases

In 30 cases of patients with lung metastases confirmed during follow-up, T and N stages were as follows: T1: 0, T2: 4, T3: 16, T4: 10; N0: 6, N1: 11 and N2: 13. We found that 86.6% of patients with lung metastases had T3 or T4 disease and 80% had N+ disease.

Resection of lung lesions

Only six patients underwent resection of suspicious lung lesions identified. This accounts for only 2.7% of all patients. Of these six cases, one was a case of primary lung cancer, and the other five were lung metastases. CT showed indeterminate findings in five of these cases and malignant findings in one case. X-rays showed benign findings in three cases and indeterminate findings in the other three cases. Therefore, the x-rays did not identify lesions in 50% of patients with resectable malignant lesions. Of these three patients with lesions seen only on CCT, one remains in remission after 38 months of follow-up. The other two had disease relapse at 10 and 20 months, respectively. Of the six patients who underwent lung resection, four relapsed and two remained in remission until the end of the study.

Changes in treatment based on CCT

Three patients had resected malignant lung lesions that were not detected on x-ray (only on CCT). Therefore, we considered that these three patients benefited from CCT. In our study, we performed 223 CCT scans at baseline and 235 CCTs for investigation/follow-up of ILL. Thus, for one patient to be potentially benefitted from a resection of lung metastasis, 152.6 CCT scans had to be performed.

Discussion

We confirmed the superiority of CCT over chest x-ray in detection of lung metastases. Only 38.7% of malignant lung lesions detected on CT were also detected on x-ray. Despite its higher sensitivity, the main issue of routine CCT in CRC staging is its high rate of ILL.

In our study, the incidence of ILL using CCT was 22%. In most studies, the ILL rate varied between 20 and 30% [8,9,14,18,19]. Recently, however, a systematic review including 12 studies with 5873 patients found 9% of ILL using CCT in CCR patients [20]. Brent *et al* [21], in a retrospective study of 439 patients, found 10.3% of ILL. Hogan *et al* [4], in a well-designed study of 382 patients, found 8.6% of ILL. These variations in the ILL rate may be explained by heterogeneity between studies and lack of consensual definition of ILL. There are also differences between studies regarding the inclusion or not of metachronous lung nodules in the analysis.

Another criticism of performing routine CCT is that most lesions detected have no clinical significance. In our study, only 28.6% of patients with ILL on CCT proved to have malignant lung lesions during follow-up (30 patients with metastases and one with primary lung carcinoma). Therefore the vast majority of our patients had no malignant pulmonary lesions, but had to face the possibility of having a metastases, which certainly represented a source of anxiety.

In other studies the malignancy rate of the ILLs has ranged from nine to 36% [5,8,9,14,19]. In the systematic review conducted by Nordholm-Carstensen *et al*, the

rate of malignant progression of ILL was 10.8% [20]. In the study by Hogan *et al* [4], only seven of the 33 ILLs (21.2%) proved to be metastases. This wide variation can be explained by the lack of clear criteria for definition of lung metastasis and differences in length of follow-up among studies.

The gold standard for the diagnosis of CRC lung metastases is histopathological examination. However, most ILLs have reduced size (<1 cm), hindering a transthoracic puncture. Fiberoptic bronchoscopy also does not add much to the evaluation of these lesions because they tend to be peripheral and very small, reducing effectiveness of the procedure. Even PET/CT has a high rate of false-negative results in the evaluation of lung lesions <10 mm [22,23]. Because it is highly invasive, surgical resection is reserved for patients with a high chance of malignancy [17]. Therefore, in most cases, repeated CT scans (every 3-6 months) will be used to define whether an ILL is malignant or not. It should be taken into account, however, that current protocols of ILL investigation in CRC derived from studies on the detection of lung cancer and investigation of incidental findings in the general population.

Our study showed that the risk of a nodular lesion to be malignant is 11.6 times higher in T4 patients than in T1 patients. Among the patients with proven lung metastases, 86.6% initially had locally advanced tumors (T3/T4). In addition, there was significant correlation between baseline size of lung lesion and chance of proven malignancy during the follow-up. The risk of a lung nodule to be metastatic was 36.1% higher for each increase of 1 mm in its baseline size.

Recently, Kim *et al* [24] investigated a predictive model for ILL risk stratification. The factors associated with malignant progression were metachronous lung lesions, location of primary tumor in the rectum, perineural invasion, high number of positive lymph nodes, and bilateral pulmonary involvement. Based on these factors, the authors suggested a model for predicting the risk of ILL malignancy. They concluded, however, that their model still needs external validation to be adopted.

The main objective of CCT in the staging of CRC is early detection of lung metastases. This might increase the resection rate of lung metastases and improve patient prognosis. However, this benefit has not been established yet [25]. Early detection and resection of CRC pulmonary metastases may result in 5-year survival rates higher than 50% in carefully selected patients [15,25,26]. A study with 1331 CRC patients showed a rate of 11% of synchronous lung metastases and 5.8% of metachronous metastases [1]. In that study, 4.1% of synchronous metastases and 14.3% of metachronous metastases were resected with curative intent. The 3-year survival rate was 53% and 59.2%, respectively [1].

In our study, six patients underwent resection of lung lesions. Chest x-rays detected lesions in only three of these cases. Therefore, we considered that CCT effectively changed the management of lung lesions in only three patients (1.3%) when compared with x-ray. Of these three cases in which CCT changed the management, two relapsed at 10 and 20 months after surgery, respectively. In the study by Grossman *et al* [9], 200 patients with CRC underwent preoperative CCT, but only two resections of lung metastases were performed. Both patients had relapses

less than 10 months after surgery. In the study by Kim *et al* [24], 42 patients with ILL underwent lung resection. Thirty-four patients had histologically confirmed lung metastases after surgery [24].

Our study investigated the number of CCT scans necessary to change the therapeutic management of a single patient with CRC. We demonstrated that 152 CCTs had to be performed in order to change management of a single patient (lung resection). Our findings point out to the need of identifying specific subgroups of patients at higher risk for lung metastases, which may result in a better cost-benefit ratio in the use of CCT. It is important to consider that CCT may increase the risk of various malignancies, especially when a high number of tests is performed in young patients [27]. In addition, investigation of patients with abnormal CTs often involves invasive tests, which are also related to serious complications [9]. Although our study is a retrospective analysis of a relatively small series, we suggest that CCT should be used in a more selective manner for staging CRC. Variables such as extension of the primary tumor into the colorectal wall might be used to guide a more individualized and cost-effective approach for patients with CCR.

Conclusions

Our study confirmed that CCT is superior to chest x-ray in the evaluation of potential lung metastases. Considering the medical and financial implications of performing pretreatment CCT, we demonstrated that only a very small number of patients would eventually benefit from this strategy of investigation. Our results call into question the routine use of CCT in the staging of patients with CRC. We suggest a more selective approach, reserving CCT for patients whose clinical and pathological characteristics indicate an increased risk of lung metastases.

Table 1. Demographic and pathological characteristics of the study population (n=223).

Variable	number	%
Age (years)		
mean (range)	60.4 (26-83)	-
Sex		
female	98	43.9
male	125	56.1
Site of primary tumor		
right colon	23	10.3
left colon	22	9.9
rectum	178	79.8
Neoadjuvant therapy (rectal tumors)		
yes	81	45.5
no	97	54.5
Type of surgery (primary tumor)		
resection	215	96.4
only diversion	8	3.6
Liver metastasis		
yes	20	9.0
no	203	91.0
Distant non-hepatic and non-pulmonary metastases		
yes	7	3.1
no	216	96.9
Staging (TNM - pathological)		
0	8	3.6
I	33	14.8
II	64	28.7
III	89	39.9
IV	29	13

Table 2. Relationship between findings of chest x-ray and chest CT.

		Chest X-Ray		
		Benign 183 (82.1%)	Indeterminate 37 (16.6%)	Malignant 3 (1.3%)
Chest CT	Benign	157 (70.4%)	136 86.6%	21 13.4%
	Indeterminate	49 (22%)	38 77.6%	11 22.4%
	Malignant	17 (7.6%)	9 52.9%	5 29.4%
				3 17.6%

Table 3. Relationship between the findings of chest CT and the progression of nodular lesions seen on CT.

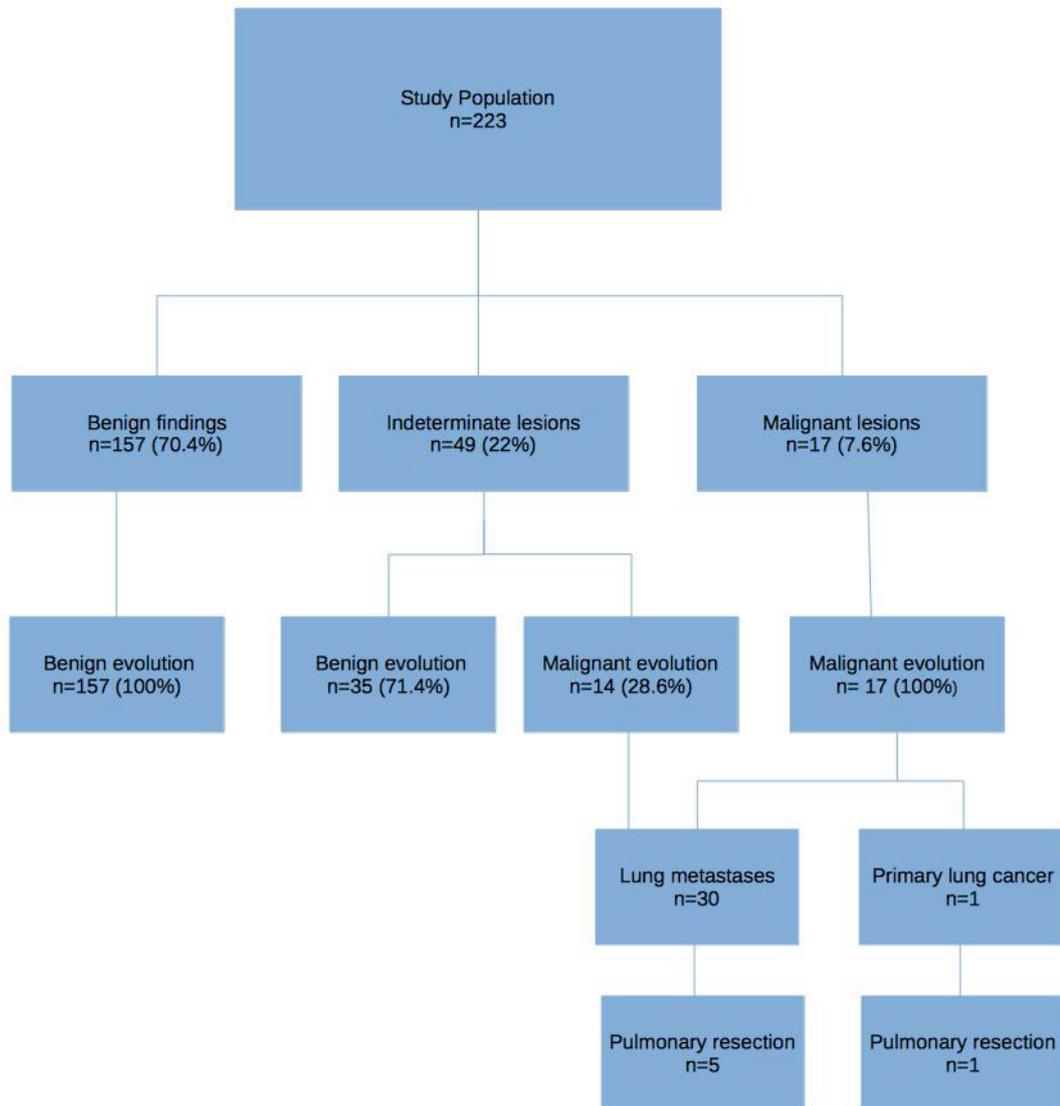
		Progression		
		Benign	Malignant	Total
Chest CT	Benign	81 100%	0 0%	81 100%
	Indeterminate	35 71.4%	14 28.6%	49 100%
	Malignant	0 0%	17 100%	17 100%
Total		116 78.9%	31 21.1%	147 100%

Table 4. Relationship between the findings of chest x-ray and the progression of nodular lesions seen on CT.

		Progression		
		Benign	Malignant	Total
Chest X-Ray	Benign	94 83.2%	19 16.8%	113 100%
	Indeterminate	22 71%	9 29%	31 100%
	Malignant	0 0%	3 100%	3 100%
Total		116 78.9%	31 21.1%	147 100%

Table 5. Relationship between the size of the largest nodular lesion on chest CT and the classification of chest CT.

		Chest CT			
		Benign	Indeterminate	Malignant	Total
Largest nodular lesion	Micronodule	26 92.9%	2 7.1%	0 0%	28 100%
	nodule	55 47.8%	45 39.1%	15 13%	115 100%
	mass	0 0%	2 50%	2 50%	4 100%
Total		81 55.1%	49 33.3%	17 11.6%	147 100%

Figure 1. Summary of chest CT findings and outcome of patients.

REFERENCES

1. Mitry E, Guiu B, Coscinea S, Jooste V, Faivre J, Bouvier AM. Epidemiology, management and prognosis of colorectal cancer with lung metastases: a 30-year population-based study. *Gut* 2010; **59**: 1383–8.
2. McIntosh J, Sylvester PA, Virjee J, Callaway M, Thomas MG. Pulmonary staging in colorectal cancer--is computerised tomography the answer? *Ann R Coll Surg Engl* 2005; **87**: 331–3.
3. McCormack PM, Attiyeh FF. Resected pulmonary metastases from colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1979; **22**: 553–6.
4. Hogan J, O'Rourke C, Duff G, Burton M, Kelly N, Burke J, et al. Preoperative staging CT thorax in patients with colorectal cancer: its clinical importance. *Dis Colon Rectum* 2014; **57**: 1260–6.
5. McQueen AS, Scott J. CT staging of colorectal cancer: what do you find in the chest? *Clin Radiol* 2012; **67**: 352–8.
6. Arunachalam PS, Putnam G, Jennings P, Messersmith R, Robson AK. Role of computerized tomography (CT) scan of the chest in patients with newly diagnosed head and neck cancers. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 2002; **27**: 409–11.
7. Hwang MJ, Jung SH, Kim JH, et al. Diagnostic usefulness of routinely performed preoperative chest computed tomography for colorectal cancer. *J Korean Soc Coloproctol* 2010; **26**: 211-6.
8. Christoffersen MW, Bulut O, Jess P. The diagnostic value of indeterminate lung lesions on staging chest computed tomographies in patients with colorectal cancer. *Dan Med Bull* 2010; **57**: A4093.
9. Grossmann I, Avenarius JKA, Mastboom WJB, Klaase JM. Preoperative staging

with chest CT in patients with colorectal carcinoma: not as a routine procedure. *Ann Surg Oncol* 2010; **17**: 2045–50.

10. Chang GJ, Kaiser AM, Mills S, Rafferty JF, Buie WD, Standards Practice Task Force of the American Society of Colon and Rectal Surgeons. Practice parameters for the management of colon cancer. *Dis Colon Rectum* 2012; **55**: 831–43.

11. Monson JRT, Weiser MR, Buie WD, Chang GJ, Rafferty JF, Buie WD, et al. Practice parameters for the management of rectal cancer (revised). *Dis Colon Rectum* 2013; **56**: 535–50.

12. Dewhurst C, Rosen MP, Blake MA, Baker ME, Cash BD, Fidler JL, et al. ACR Appropriateness Criteria pretreatment staging of colorectal cancer. *J Am Coll Radiol* 2012; **9**: 775–81.

13. Guidelines for the management of colorectal cancer. The association of coloproctology of great britain and ireland. Available at <http://acpgbi.mixed.co.uk/content/uploads/2007-CC-Management-Guidelines.pdf>. Accessed 26 december 2014.

14. Restivo A, Zorcolo L, Piga S, Cocco IMF, Casula G. Routine preoperative chest computed tomography does not influence therapeutic strategy in patients with colorectal cancer. *Colorectal Dis* 2012; **14**: e216–21.

15. Treasure T, Milošević M, Fiorentino F, Pfannschmidt J. History and present status of pulmonary metastasectomy in colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2014; **20**: 14517–26.

16. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Müller NL, Remy J. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology* 2008; **246**: 697–722.

17. Gould MK, Donington J, Lynch WR, Mazzone PJ, Midthun DE, Naidich DP, et al.

Evaluation of individuals with pulmonary nodules: when is it lung cancer? Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013; **143**: e93S – 120S.

18. Parnaby CN, Bailey W, Balasingam A, Beckert L, Eglinton T, Fife J, et al. Pulmonary staging in colorectal cancer: a review. *Colorectal Dis* 2012; **14**: 660–70.

19. Jess P, Seiersen M, Ovesen H, Sandstrøm H, Maltbæk N, Buhl AA, et al. Has PET/CT a role in the characterization of indeterminate lung lesions on staging CT in colorectal cancer? A prospective study. *Eur J Surg Oncol* 2014; **40**: 719–22.

20. Nordholm-Carstensen A, Wille-Jørgensen PA, Jørgensen LN, Harling H. Indeterminate pulmonary nodules at colorectal cancer staging: a systematic review of predictive parameters for malignancy. *Ann Surg Oncol* 2013; **20**: 4022–30.

21. Brent A, Talbot R, Coyne J, Nash G. Should indeterminate lung lesions reported on staging CT scans influence the management of patients with colorectal cancer? *Colorectal Dis* 2007; **9**: 816–8.

22. Bryant AS, Cerfolio RJ. The maximum standardized uptake values on integrated FDG-PET/CT is useful in differentiating benign from malignant pulmonary nodules. *Ann Thorac Surg* 2006; **82**: 1016–20.

23. De Wever W, Meylaerts L, De Ceuninck L, Stroobants S, Verschakelen JA. Additional value of integrated PET-CT in the detection and characterization of lung metastases: correlation with CT alone and PET alone. *Eur Radiol* 2007; **17**: 467–73.

24. Kim CH, Huh JW, Kim HR, Kim YJ. Indeterminate Pulmonary Nodules in Colorectal Cancer: Follow-up Guidelines Based on a Risk Predictive Model. *Ann Surg* 2014; **0**: 1-8.

25. Treasure T. Pulmonary Metastasectomy for Colorectal Cancer: Recent Reports Prompt a Review of the Available Evidence. *Curr Colorectal Cancer Rep* 2014; **10**:

296–302.

26. Pfannschmidt J, Dienemann H, Hoffmann H. Surgical resection of pulmonary metastases from colorectal cancer: a systematic review of published series. *Ann Thorac Surg* 2007; **84**: 324–38.

27. Mathews JD, Forsythe AV, Brady Z, Butler MW, Goergen SK, Byrnes GB, et al. Cancer risk in 680,000 people exposed to computed tomography scans in childhood or adolescence: data linkage study of 11 million Australians. *BMJ* 2013; **346**: f2360.