



FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DO PORTO

**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

2014/2015

Manuel José dos Santos Rodrigues da  
Silva

Metastização Pulmonar no  
Carcinoma do Cólon

março, 2015

FMUP



FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DO PORTO

Manuel José dos Santos Rodrigues da  
Silva

Metastização Pulmonar no  
Carcinoma do Cólon

**Mestrado Integrado em Medicina**

**Área: Cirurgia Geral**

**Tipologia: Dissertação**

**Trabalho efetuado sob a Orientação de:**

**Dra. Laura Elisabete Ribeiro Barbosa**

**Trabalho organizado de acordo com as normas da revista:**

**Revista Portuguesa de Coloproctologia**

março, 2015

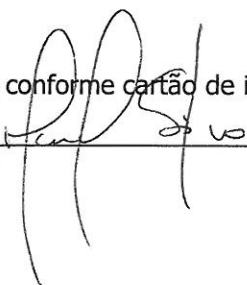
**FMUP**

Eu, Manuel José dos Santos Rodrigues da Silva, abaixo assinado, nº mecanográfico 200900219, estudante do 6º ano do Ciclo de Estudos Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste projeto de opção.

Neste sentido, confirmo que **NÃO** incorri em plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 15/03/2015

Assinatura conforme cartão de identificação:



---

NOME

Manuel José dos Santos Rodrigues da Silva

CARTÃO DE CIDADÃO OU PASSAPORTE (se estrangeiro)

E-MAIL

TELEFONE OU TELEMÓVEL

13644749

mimed09084@med.up.pt

00351918533623

NÚMERO DE ESTUDANTE

DATA DE CONCLUSÃO

200900219

Março de 2015

DESIGNAÇÃO DA ÁREA DO PROJECTO

Cirurgia Geral

TÍTULO DISSERTAÇÃO/MONOGRAFIA (riscar o que não interessa)

Metastização Pulmonar no Carcinoma do Cólon

ORIENTADOR

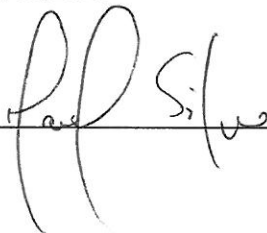
Dra. Laura Elisabete Ribeiro Barbosa

COORIENTADOR (se aplicável)

É autorizada a reprodução integral desta Dissertação/~~Monografia~~ (riscar o que não interessa) para efeitos de investigação e de divulgação pedagógica, em programas e projectos coordenados pela FMUP.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 15/03/2015

Assinatura conforme cartão de identificação:





## **Resumo**

**Introdução:** O carcinoma colórectal é a terceira causa de morte por cancro. Metastiza em 60% dos casos, causa de morte importante nestes doentes. Normalmente metástases hepáticas, estudos recentes indicam percentagens relevantes de casos com metastização pulmonar isolada.

**Objectivo:** Estudar as características e modalidades terapêuticas adoptadas nos pacientes com carcinoma do cólon com metastização pulmonar única, Grupo I, comparando com os doentes que além destas, desenvolveram metástases noutras locais.

**Material e Métodos:** Foram obtidos retrospectivamente dados de 56 pacientes do grupo oncológico de carcinoma colórectal do Hospital de São João, diagnosticados com carcinoma cólico e metastização pulmonar, entre 1/08/2012 e 31/07/2014.

**Resultados:** Comparado o Grupo I com os restantes doentes, a realização de biópsia e quimioterapia foram significativas. Na sobrevida foram significativas a realização de quimioterapia, metastectomia e carácter das lesões, foi encontrada ainda uma relação linear com o tempo livre de doença no grupo I. Nas restantes variáveis avaliadas as diferenças não foram significativas.

**Conclusões:** A disseminação da doença em vários órgãos não afectou negativamente a sobrevida em comparação com envolvimento exclusivamente pulmonar. O tempo livre de doença nos doentes do Grupo I é um factor de prognóstico. São necessários mais estudos para avaliar as diferenças no tempo livre de doença entre os sexos no grupo I.

## **Abstract**

**Introduction:** The colorectal carcinoma is nowadays the third death's cause related with cancer. It metastizes in 60% of the cases, an important death's cause in these patients. Usually hepatic metastasis, recent studies reported relevant percentages of cases with isolated pulmonary metastasis.

**Objectives:** To study the characteristics and therapeutic options adopted in the patients with colon carcinoma and isolated pulmonary metastasis, Group I, compared with those who in addition to these lesions developed metastasis in other locations.

**Material and Methods:** Data was retrospectively collected from 56 patients diagnosed with carcinoma with pulmonary metastasis in colorectal carcinoma oncologic group of Centro Hospitalar São João between 1/08/2012 and 31/07/2014.

**Results:** Comparing the group I with the rest of the patients, biopsy's performance and chemotherapy were significative. About survival were significative chemotherapy's performance, metastectomy and lesions character, was even found a linear relation with disease free interval concerning group I. No significant differences were found in other characteristics.

**Conclusions** Disease's dissemination in various organs didn't affect negatively the survival when compared with isolated pulmonary involvement. In group I the free disease interval is a prognostic factor. More studies are needed to evaluate the free disease interval differences between gender in group I.

## Introdução

O carcinoma colorectal (CCR) é o quarto cancro mais comum nos homens e o terceiro nas mulheres<sup>1</sup>, sendo a nível mundial a terceira causa de morte por cancro<sup>2</sup>. Com 1,24 milhões de novos casos diagnosticados foi o terceiro cancro mais comum em 2008, só superado pelo cancro do pulmão e da mama. Destes, 2/3 apresentavam localização no cólon<sup>3</sup>.

A sua incidência apresenta enormes variações a nível geográfico, variando entre 2.3 e os 49.3 por cada 100 000 na África Central e Japão, respectivamente. O estilo de vida ocidental é responsável por 2/3 casos de CCR se encontrarem nos países ditos desenvolvidos. Apesar disto, nestes países tem-se observado uma estabilização na incidência<sup>1</sup>, ou mesmo diminuição no caso dos EUA, fruto da execução de planos de rastreio<sup>4</sup>. Já nos países em desenvolvimento tem-se assistido a um aumento significativo da incidência, fruto da ocidentalização do estilo de vida, nomeadamente a nível dos padrões da dieta, consumo de tabaco e álcool, e actividade física<sup>4, 5</sup>.

Cerca de 20% dos pacientes com CCR apresentam metástases à distancia aquando do diagnóstico, e cerca de 25% dos que não apresentam, vão desenvolver metástases à distancia nos 5 anos que se seguem ao diagnóstico<sup>3</sup>. O CCR desenvolve doença metastática em 60% dos casos<sup>6</sup>. Os principais factores responsáveis pelas mortes em pacientes com CCR são a presença de metástases (síncronas e metácronas) e a recorrência após cirurgia do tumor primário com intenção curativa. A sobrevida aos 5 anos de pacientes com CCR que apresentem metastização à distancia é de 8.1 %<sup>2</sup>. As metástases síncronas assumem-se como um factor independente de mau prognóstico no CCR, sendo que a quimioterapia e a ressecção cirúrgica das mesmas melhora significativamente o prognóstico destes doentes<sup>3,6</sup>.

O CCR tem diferentes padrões de metastização hematogénea dependendo da localização primária da lesão. Weiss descreveu a “teoria da cascada” para o cólon, sendo o órgão mais frequentemente envolvido no processo de metastização à distancia o fígado, seguido pelo pulmão<sup>2</sup>. Weiss defende que isto deve-se ao facto de a quase totalidade do sangue do cólon ser drenado através da veia porta, levando à formação de metástases hepáticas, a partir das quais se vão originar as metástases pulmonares<sup>2,7</sup>. No entanto, os resultados do estudo de Sadahiro em 2013 apontam para a presença de metástases pulmonares isoladas em 25% de casos de carcinoma do cólon em estágio IV, valores superiores aos esperados pela teoria de cascada de Weiss<sup>7</sup>.

Alguns autores defendem que o aparecimento de metástases pulmonares antes das hepáticas fazem prever um comportamento mais agressivo do tumor<sup>6</sup>.

Atualmente assume-se a ressecção de metástases pulmonares do CCR como um procedimento seguro e que resulta no aumento da sobrevida, faltando ainda estudos sobre outras possíveis formas de tratamento<sup>8</sup>. O número de metástases, os níveis séricos de antígeno carcinoembrionário (CEA) antes da ressecção, o intervalo de tempo entre o tumor primário e o surgimento das metástases e o envolvimento dos nódulos linfáticos são considerados factores independentes de mau prognóstico<sup>8,9,10,11</sup>. Contudo não são ainda conhecidos factores intrínsecos

ao individuo capazes de influenciar o comportamento do CCR no que diz respeito à metastização pulmonar.

Começam a existir estudos na literatura a incidir sobre a metastização pulmonar no carcinoma colorectal<sup>6</sup>. No entanto escasseiam ainda estudos sobre as metástases pulmonares no carcinoma do cólon, sem envolvimento rectal. Desta forma o objectivo deste estudo retrospectivo é estudar as características de pacientes com carcinoma do cólon que desenvolveram metastização pulmonar no curso da sua doença, a relação destas metástases com outras em diferentes localizações, assim como analisar os resultados alcançados por diferentes abordagens terapêuticas.

## **Materiais e Métodos**

O presente estudo foi aprovado pela Comissão de Ética para a Saúde do Hospital de São João.

Este estudo foi realizado retrospectivamente em 56 pacientes com o diagnóstico de carcinoma do cólon, que apresentaram metastização pulmonar aquando do diagnóstico ou desenvolveram as mesmas lesões posteriormente. Foi reunida informação sobre todos os pacientes apresentados no grupo oncológico de carcinoma colo-rectal do Hospital de São João (Porto, Portugal) durante um período de 24 meses, compreendido entre 1 de Agosto de 2012 e 31 de Julho de 2014, que cumpriam os requisitos acima referidos.

A totalidade da informação recolhida para a realização do estudo foi obtida com acesso aos processos clínicos de consulta do serviço de cirurgia geral do mesmo Hospital. Além disso consta também informação proveniente dos relatórios de exames complementares de diagnóstico principalmente de imagiologia e patologia.

Foram recolhidos dados relativos à idade, sexo, localização da neoplasia primária, estadiamento clínico, realização de procedimento cirúrgico, presença de metástases síncronas, metástases metácronas, presença de metástases noutras localizações, realização de biopsia, realização de ressecção cirúrgica da metástase e sobrevida.

Foram excluídos pacientes com neoplasia com envolvimento rectal.

### Análise Estatística

Os dados paramétricos estão representados pela média +/- o desvio padrão, e o teste T para amostras independentes. One-Way ANOVA com a correção de Bonferroni ou o Pearson Chi-Square foram realizados conforme apropriado. Os dados não paramétricos estão representados pela mediana (mínimo-máximo) e foram testados com recurso ao teste Mann-Whitney U, teste Kruskal-Wallis ou Fisher's Exact test. A distribuição normal das variáveis foi aferida usando o teste Kolmogorov-Smirnov com a correção de significância de Lilliefors ou o teste Shapiro-Wilk. A igualdade das variâncias foi aferida com recurso ao teste de Levene's. O nível de significância assumido foi de  $p < 0.05$ . A análise estatística foi realizada através de IBM SPSS Statistics (Version 22; Armonk, NY: IBM Corp.) e Excel 2013 (2013; Microsoft Corp., Redmond, WA).

## Resultados

Relativamente às características demográficas da população em estudo de um total de 56 pacientes, 34 (60,7%) eram do sexo masculino e 22 (39,3%) do sexo feminino.

A idade média dos pacientes envolvidos neste estudo é de 64,49 anos.

Consideraram-se metástases pulmonares síncronas aquelas presentes aquando do diagnóstico ou com aparecimento nos 6 meses que se seguiram ao diagnóstico, sendo metácronas as lesões que surgiram após este período de tempo<sup>12</sup>.

Relativamente à localização do tumor primário dos 56 casos em estudo: cólon ascendente 12 casos (21,4%); cólon transversal 2 (3,6%); cólon descendente 5 (8,9%); sigmóide 17 (30,4%); junção recto-sigmoideia 11 (19,6%); ângulo esplénico 3 (5,4%); ângulo hepático 2, cólon ascendente e descendente, cólon ascendente e sigmóide cada um com um caso. Em dois casos não foi possível obter a informação relativa à localização do tumor primário.

Inicialmente procedeu-se a uma análise descritiva da idade e sobrevivência dos pacientes de acordo com a localização do tumor primário (apenas nas localizações com mais de um caso) descrita acima (Quadro I).

Na realização da análise entre a localização do tumor primário e o carácter síncrono das metástases pulmonares não se verificaram valores estatisticamente significativos (0,762). Por outro lado, quando analisados os valores relativos para cada localização, com a excepção do cólon transversal que apresenta o mesmo número de metástases síncronas e metácronas, para todas as localizações existem mais metástases metácronas que síncronas. Em relação às metástases metácronas, e em espelho com a variável anterior, não se obteve um resultado significativo (0,670), e para quase todas as localizações existem proporcionalmente mais metástases metácronas que síncronas.

De seguida testou-se a existência de associações entre as diferentes localizações do tumor primário e as demais variáveis do estudo. No que respeita à associação entre esta variável e o sexo do paciente não foi encontrada uma diferença estatisticamente significativa, a frequência das diferentes localizações do tumor primário por sexo estão representadas na figura 1. Constata-se que o local com maior número de casos tanto na população masculina (12) como feminina (5) é o cólon sigmóide, seguido pelo cólon direito nos homens, com 9 casos, e pela junção recto-sigmoideia nas mulheres, com 4.

Não foram também encontradas diferenças estatisticamente significativas no que à localização do tumor primário diz respeito quando as variáveis em análise foram a realização de biópsia, de ressecção cirúrgica da metástase e de quimioterapia como terapêutica das lesões pulmonares.

Para uma análise estatística comparativa, os pacientes, todos eles com metastização a nível pulmonar, foram divididos em quatro grupos tendo em conta a existência e respectiva localização de outras metástases. Desta forma no grupo I inserem-se os casos apenas com metastização a nível pulmonar; os pacientes que além de metástases pulmonares desenvolveram ainda metástases hepáticas, e em mais nenhuma localização, foram colocados no grupo II; no grupo III incluem-se os pacientes os casos com lesões pulmonares e outra

localização/localizações que não o fígado; por fim no Grupo IV encontram-se os doentes com lesões no pulmão, fígado e em outros locais.

O Grupo I e II apresentam 18 casos cada, correspondendo a 32,1% dos pacientes analisados. No grupo III incluem-se 13 casos, 23,2%, enquanto no Grupo IV temos 7 casos que perfazem 12,5% da amostra em estudo. Ver figura 2.

Procedeu-se à análise descritiva das variáveis sobrevida e idade em relação à localização das metástases apresentadas pelos pacientes de acordo com os grupos referidos anteriormente. Os dados referentes a esta análise podem ser observados na Quadro II. Procurou-se depois avaliar a existência de possíveis diferenças existentes entre cada um destes grupos no que respeita às variáveis Idade e Sobrevida, contudo não foi encontrada nenhuma diferença estatisticamente significativa. O caso mais próximo de se encontrar um resultado estatisticamente significativo foi a diferença entre o Grupo I e o Grupo II em relação à variável Sobrevida com um valor de  $P=0.515$ , portanto ainda distante dos 0.05.

Não foram encontradas diferenças significativas quando se compararam os 4 grupos no que toca ao sexo do paciente.

Seguidamente comparou-se estes quatro grupos no que respeita à realização de biópsia da metástase pulmonar enquanto meio de diagnóstico. De um total de 54 doentes com informação sobre este parâmetro, 17 (31,5%) realizaram biópsia, enquanto 37 não o fizeram. Entre os que fizeram, 7 (41,2%) pertenciam ao grupo I, outros tantos ao grupo III, 2 ao grupo IV e 1 ao grupo II. Nos que não fizeram biópsia, 11 (29,7%) pertencem ao grupo I, 15 pertencem ao grupo II, 6 ao III e por fim 5 ao grupo IV. De todos os grupos, o grupo III foi o único em que a maioria dos pacientes realizou este procedimento (53,8%). Na análise estatística verificaram-se a presença de diferenças estatisticamente significativas entre os grupos no que respeita à realização deste procedimento ( $p=0.030$ ). Seguidamente procedeu-se a uma análise comparativa entre os grupos de forma a determinar entre que grupos se encontram as diferenças. Foram estatisticamente significativas as diferenças entre o grupo II vs grupo I ( $p=0.043$ ) e o grupo II e o grupo III ( $p=0.010$ ).

Quanto à realização de quimioterapia podemos afirmar que a grande maioria dos doentes se submeteu a esta terapia, 41 (74,5%) em 55 doentes. Não foi possível recolher informação relativa a esta variável num dos casos uma vez que o doente foi tratado noutra instituição. Dos pacientes que realizaram este procedimento, 24,4% apresentavam metástases apenas a nível pulmonar, enquanto 75,6% apresentavam lesões também em outros locais. Dos doentes que não realizaram quimioterapia, 8 (57,1%) dos 14 casos apresentavam lesões com localização exclusivamente pulmonar. Ver figura 3. Assim realizaram quimioterapia no grupo I 10 em 18 doentes, 55,6%, por oposição com os 31 em 37, 83,8%, dos restantes 3 grupos. Apesar desta aparente tendência, aquando da realização da análise estatística, não se verificou a presença de diferenças significativas entre os 4 grupos ( $p=0.125$ ). Contudo quando reagrupamos os casos em 2 grupos (apenas mets. Pulmonares vs mets. Pulmonares e noutros locais) obtemos um valor estatisticamente significativo ( $p=0,045$ ).

Abordando a realização de ressecção cirúrgica das metástases pulmonares, constata-se que apenas 6 (10,9%) dos 55 doentes com informação respeitante a esta variável realizaram este procedimento. Ver figura 4. As diferenças encontradas não foram mais uma vez estatisticamente significativas entre esta variável e a localização das metástases (pulmonar isoladamente ou em combinação com outra(s) localização/localizações).

A sobrevida dos pacientes apresentada neste trabalho foi estimada como o tempo, em meses, após o diagnóstico do tumor primário. A sobrevida média de todos os pacientes deste estudo foi de 35,76 meses com um desvio padrão de +/- 3,69.

Procedeu-se a uma análise comparativa de algumas variáveis em relação à sobrevida. As diferenças encontradas entre o grupo submetido a quimioterapia por oposição com o grupo que não teve este tratamento foram significativas no que diz respeito a esta variável ( $p=0.040$ ), com o grupo que realizou a terapia a apresentar uma sobrevida média de 40,22 meses versus 22,83 meses do grupo que não fez quimioterapia. Quando a variável a estudar foi a realização de ressecção cirúrgica da metástase as diferenças encontradas foram também significativas ( $p=0.007$ ), com o grupo submetido a esta intervenção a apresentar uma sobrevida média de 68,17 meses, superior aos 31,74 meses do grupo que não fez ressecção cirúrgica.

Abordando o carácter das metástases pulmonares, síncrono e metácrono, a sua relação com a sobrevida verificou-se também ela estatisticamente significativa ( $p=0.002$ ). Deste modo os pacientes em que as metástases pulmonares foram síncronas com o diagnóstico apresentaram uma sobrevida média de 21,16 meses em comparação com 43,76 meses dos pacientes que desenvolveram as lesões metácrônicas.

Por fim não foram encontradas diferenças significativas no que à sobrevida diz respeito em relação ao sexo do paciente, à realização de biópsia e à localização de possíveis metástases extra-pulmonares, mesmo após reagrupar os pacientes de 4 para 2 grupos (como já foi referido anteriormente – Quadro II).

Neste grupo, como referido anteriormente, temos 18 doentes o que corresponde a 32,1% da amostra em estudo. Da totalidade dos casos 11 (61,1%) são do sexo masculino, enquanto 7 (38,9%) são do sexo feminino.

Dos 18 casos, 6 (33,3%) apresentavam metástases pulmonares síncronas, enquanto os outros 12 (66,7%) tinham metástases metácrônicas.

A idade média do grupo é de 66,12 anos (desvio-padrão +/- 3,52) como se pode constatar na tabela 2. Os doentes com metástases síncronas tem uma idade média de 65,33, por outro lado os doentes com metastização metácrona apresentam uma idade média de 66,55 anos.

No que respeita ao número de lesões pulmonares desenvolvidas por estes doentes foi observado que 7 dos 18 casos em estudo (38,9%) apresentavam uma ou duas lesões, enquanto 11 (61,1%) apresentavam 3 ou mais lesões.

Em 18 casos apenas 2 realizaram ressecção cirúrgica da metástase (11,1%).

Realizaram quimioterapia 10 doentes (55,6%), enquanto que 8 não foram submetidos a este tratamento.

A sobrevida do grupo I de uma forma geral já tinha sido apresentada anteriormente (44,06 meses – Quadro II), avaliando agora de uma forma específica cada subgrupo, mets síncronas vs mets metácronas, temos uma sobrevida de 29,33 meses para os pacientes com metastização síncrona e 52,90 meses para os pacientes com metastização metácrona (em linha com as diferenças encontradas atrás na secção Sobrevida, quando foram analisados os 56 casos). No entanto aquando da análise estatística não se verificaram diferenças significativas ( $p=0.098$ ). No que refere ao subgrupo de pacientes com metástases metácronas, o tempo médio até ao aparecimento destas lesões após o diagnóstico foi de 43,17 meses.

O número de lesões pulmonares foi estimado com recurso a imagens obtidas através de tomografia computadorizada do tórax.

No que toca à variável “Número de metástases pulmonares” (1 ou 2 vs 3 ou mais) apresentadas pelos doentes do grupo I não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas quando as variáveis analisadas foram a idade, sexo, localização do tumor primário, o carácter síncrono/metácrono das lesões, o tempo até ao desenvolvimento de metástases metácronas, a realização de quimioterapia, ressecção cirúrgica e a sobrevida.

11 dos doentes deste grupo (61,1%) realizaram Tomografia Computorizada (TC) enquanto meio de detecção da(s) metástase(s) pulmonar(es), por outro lado 7 (38,9%) realizaram TC e biópsia.

Em relação à idade e à sobrevida não foram encontradas diferenças significativas entre os 2 grupos (Tc vs Tc+biópsia).

Quando se avaliou esta variável (nos 12 doentes que apresentaram metástases pulmonares de carácter metácrono) no que respeita ao sexo do paciente não foram detectadas diferenças significativas, no entanto o valor de  $p$  não foi desprezível ( $p=0.078$ ). O tempo médio até ao aparecimento destas lesões nas 7 doentes do sexo feminino foi de 55,14 meses vs os 26,40 meses apresentados nos indivíduos do sexo masculino.

Foi seguidamente avaliada a possibilidade de existir uma relação linear entre o Tmetac e a idade do doente, e entre o Tmetac e a sobrevida. No que toca a idade esta hipótese foi negada ( $p=0,211$ ). Contudo quando a variável em questão foi a sobrevida obtivemos um valor de  $p=0,012$ , negando a hipótese nula (não existência de uma relação linear entre o Tmetac e a sobrevida). A relação linear é positiva, e podemos afirmar que 57% da variação na sobrevida pode ser explicada pelo tempo até ao aparecimento das metástases metácronas.

## Discussão

Aquando da análise, os doentes, todos eles com metastização pulmonar, foram divididos em grupos principalmente de acordo com a existência de metastização a nível hepática. Desta forma, e como descrito na literatura<sup>13,14</sup>, apesar de se tratar de um estudo relativo à metastização pulmonar, quase metade dos pacientes (44,6%) apresentavam também lesões hepáticas, o que demonstra a associação entre estas lesões no carcinoma do cólon. O que vai de acordo com o padrão metastático descrito na literatura para o carcinoma do cólon, em que se defende que na maioria dos casos, a formação de metástases pulmonares se dá a partir de metástases hepáticas previamente estabelecidas<sup>2,7,14</sup>.

A sobrevida média observada neste estudo foi de 35,76 meses. Um valor não muito diferente do referido em alguns estudos<sup>6</sup>, mas ainda substancialmente inferior que outros<sup>15</sup>. Contudo ainda não se podem retirar conclusões definitivas deste aspecto pois trata-se de um estudo retrospectivo em que não há um período de follow-up, e em alguns casos ainda não passaram 5 anos do diagnóstico do tumor primário e/ou do surgimento das metástases, pelo que a sobrevida aos 5 anos, parâmetro normalmente utilizado na avaliação da sobrevida nas doenças neoplásicas<sup>16</sup> ainda não pode ser calculado.

Em relação à análise da tabela 2 seria de esperar que os pacientes do grupo IV apresentassem uma sobrevida menor em comparação com os restantes grupos, uma vez que se tratam de doentes polimetastizados, com lesões em pelo menos três localizações (pulmão, fígado e outra). No entanto isto não se verificou, de facto este grupo foi o que apresentou a sobrevida média mais elevada. Podemos concluir deste modo que o facto de termos metástases em vários locais, disseminação da doença, acabou por não influenciar a sobrevida. Este resultado pode estar relacionado com o facto de no Grupo IV apenas termos 7 casos. Destes casos, 2 apresentam valores de sobrevida na ordem dos 90 meses, algo pouco expectável para este grupo. Um caso por tratar-se de um paciente ainda jovem, realizou ressecção da metástase pulmonar e de metástase hepática, o que lhe permitiu de certo modo atrasar a evolução da doença; o outro caso apresentou uma resposta bastante satisfatória à quimioterapia o que permitiu prolongar a sobrevida. Excluindo estes dois casos, a sobrevida média dos restantes 5 casos do grupo IV desce para os 27,60 meses, valor mais próximo do esperado e comparável com os restantes grupos. De resto e como previsível o grupo I, apenas com metastização pulmonar, apresenta uma sobrevida superior em relação aos outros grupos, apesar das diferenças não serem estatisticamente significativas, como aconteceu também em outros estudos<sup>17</sup>.

A realização de biópsia, enquanto método de diagnóstico das metástases pulmonares, foi realizada em menor proporção de doentes do grupo II ( lesões no pulmão e fígado), quando comparado com os restantes grupos. Em relação aos doentes do grupo I (pulmão) e do grupo III (pulmão e outra localização que não hepática) esta diferença revelou-se estatisticamente significativa.

Sendo o fígado um órgão mais comumente atingido pelas lesões metastáticas provenientes do cólon<sup>13</sup>, nos doentes do grupo II, que apresentam metástases pulmonares e hepáticas, a biópsia pulmonar não foi tão requisitada provavelmente devido ao facto de se ter

assumido que as lesões pulmonares seguiram-se às lesões hepáticas, como normalmente tem sido descrito no carcinoma do cólon<sup>14</sup>. Ter-se-á assumido assim uma proveniência cólica destas lesões e descartou-se a realização de biópsia. Nos outros dois grupos (I e III), sendo um padrão metastático não tão comum para o carcinoma do cólon, optou-se mais frequentemente por biopsar as lesões pulmonares para esclarecer a natureza das lesões, secundárias ao carcinoma cólico ou um tumor primário do pulmão<sup>14,18</sup>.

No que respeita ao Grupo I todos os doentes realizaram TC enquanto meio de diagnóstico das metástases pulmonares, método standard para a deteção destas lesões<sup>19</sup>. Dos 18 casos que fazem parte deste grupo, 11 realizaram apenas tomografia computadorizada, enquanto 7 além de TC realizaram ainda biópsia. A explicação para o facto de não se ter realizado em todos os pacientes passa por situações em que o resultado da biópsia não iria alterar o modo de agir como em doentes idosos, com comorbilidades significativas, em que a opção passou por quimioterapia paliativa ou apenas medidas de conforto; metástases pequenas tendo-se optado repetir a TC para vigilância; lesões em locais que não permitiam a realização do procedimento; doente com infeção pulmonar sem capacidade para realizar biópsia.

A realização de quimioterapia parece ser benéfica no que toca à sobrevida, como descrito previamente para doentes com metástases hepáticas no CCR<sup>13</sup>. Assim os pacientes submetidos a esta terapia apresentaram neste estudo uma sobrevida 17,39 meses superior aos restantes, em linha com outros estudos para metastização pulmonar no carcinoma colorectal<sup>10</sup>. Há que ter, mais uma vez, cautela na análise deste valor na medida em que os doentes não submetidos a esta terapia podem ser doentes com diagnóstico já em idade avançada, com a doença numa fase tal que se tenha optado por medidas de conforto (ver adiante). Seriam por isso doentes à partida com uma sobrevida expectável inferior aos restantes casos em estudo.

Relativamente à análise do figura 3 podemos constatar que 10 dos 18 doentes do Grupo I realizaram esta terapia. Destes 10 doentes, 2 realizaram quimioterapia e cirurgia de ressecção da metástase enquanto os restantes apenas realizaram a primeira. Foram encontradas diferenças estatisticamente significativas no que toca à realização de quimioterapia, quando se procedeu à divisão dos pacientes em 2 grupos, grupo I vs restantes casos. Constata-se que os elementos do grupo I realizaram proporcionalmente menos quimioterapia que os doentes dos outros 3 grupos. Numa tentativa de perceber esta diferença, uma vez que a quimioterapia se assume como o tratamento standard das metástases pulmonares irrecutíveis<sup>19</sup>, e porque neste estudo a realização de quimioterapia se revelou um factor preditor de uma maior sobrevida dos doentes, analisaram-se os casos dos 8 doentes do Grupo I que não realizaram quimioterapia. Foi constatado que: 3 efectuaram tratamento de suporte devido a idade avançada e presença de comorbilidades, 1 faleceu na sequência de complicações de cirurgia de deiscência anastomótica, 2 apresentavam um TNM com R0 e N0, e uma TC com lesões pulmonares tendo-se optado por realizar apenas vigilância das lesões, 1 tinha lesões pulmonares pequenas tendo-se optado por vigilância radiológica após biópsia aspirativa transtorácica (BAT) inconclusiva e 1 caso recusou quimioterapia. Entre os 6 casos que não realizaram quimioterapia pertencentes aos grupos II, III

e IV: 5 não foram submetidos a esta terapia devido a idade avançada, e outro doente recusou esta terapia.

Em relação ao carácter das metástases, foram encontradas diferenças significativas no que respeita à sobrevida. Assim constatou-se que os pacientes com metastização metácrona apresentaram uma sobrevida 22,60 meses superior ao grupo que desenvolveu metastização síncrona. Estes resultados são concordantes com alguns estudos<sup>20</sup>, que relacionam o aparecimento mais precoce das lesões com estadios mais avançados da doença aquando do diagnóstico do tumor primário. Por outro lado, a detecção de lesões metastáticas num tempo relativamente curto após o diagnóstico poderá traduzir uma progressão mais rápida da doença, e um carácter mais agressivo do tumor.

Nos doentes do grupo I em relação à sobrevida, foram encontradas diferenças nos doentes com lesões metácronas relativamente aos que apresentaram lesões síncronas. Assim os primeiros apresentaram uma sobrevida 23,57 meses superior aos segundos, valor sobreponível ao referido no paragrafo anterior para a totalidade dos doentes do estudo.

Em relação ao número de metástases pulmonares não se observaram diferenças significativas entre os grupos “1 ou 2 lesões” vs “3 ou mais” no que respeita à sobrevida. De acordo com a literatura<sup>9,15,17,19,20,21,22</sup>, seria de esperar que os doentes com mais lesões pulmonares apresentassem uma sobrevida menor no entanto, tal não se verificou. Isto pode dever-se ao facto de se tratarem de um reduzido número de casos em análise. Por outro lado, a divisão nos grupos “1 ou 2” vs “3 ou mais” deveria ter sido completada com a informação respectiva à lateralidade (unilateral vs bilateral)<sup>6,21</sup> e ao tamanho<sup>15</sup> das lesões pulmonares, factores relevantes para o prognóstico destes doentes.

Relativamente à ressecção cirúrgica (ver figura 4) este parece ser o tratamento das metástases pulmonares no CCR que se associa uma melhor sobrevida<sup>19</sup>.

Era expectável à partida para este estudo, que os doentes pertencentes ao grupo I fossem teoricamente os candidatos mais indicados para cirurgia, uma vez que não tinham envolvimento extra-pulmonar<sup>19,21,23</sup>. Contudo apenas 2 dos 18 casos deste grupo realizaram ressecção cirúrgica, o que acaba de certa forma por surpreender quando comparado com outros estudos<sup>24</sup>. Em relação aos 16 doentes que não fizeram ressecção cirúrgica da metástases, os motivos são os mesmos que alguns estudos<sup>14</sup> reportam, nomeadamente a existência de várias lesões bilaterais; doentes sem condições para serem submetidos a intervenção cirúrgica. Um doente faleceu na fase de estudo das lesões e um outro que recusou o procedimento. Dos restantes 38 doentes, apenas 4 fizeram ressecção, ou seja, no total apenas 6 em 56 doentes fizeram ressecção das metástases pulmonares. Não se verificou diferenças estatisticamente significativas no que respeita a este procedimento entre os 4 grupos em análise.

Em relação aos restantes 3 grupos é de notar que existem 4 casos (3 do grupo III e 1 do grupo IV) que foram submetidos à cirurgia de ressecção metastática. Algo curioso na medida em que, como já foi referido, não seriam candidatos ideais a cirurgia<sup>17</sup>. Nestes casos tratam-se de pacientes que desenvolveram uma metástase pulmonar única, a qual foi ressecada, e que posteriormente desenvolveram metástase(s) em outras localizações. O doente do grupo IV

realizou ainda metastectomia hepática. Dos casos do grupo II (metastização pulmonar e hepática) nenhum foi submetido a cirurgia pulmonar, apesar de na literatura se afirmar que a coexistência de metástases hepáticas ressecáveis não se assume como uma contra-indicação para a ressecção de metástase pulmonares no CCR<sup>15</sup>.

Apesar de só termos 2 casos no grupo I, assumia-se à priori que os doentes com um número mais reduzido de lesões pulmonares (grupo “1 ou 2”) fossem à partida candidatos teoricamente mais indicados para a realização deste procedimento<sup>9</sup>, por oposição ao grupo “3 ou mais”. Contudo temos um caso em cada um dos grupos.

Por fim, foram encontradas diferenças significativas no que respeita à sobrevida entre o grupo de doentes que realizou metastectomia em comparação com os doentes que não fizeram, achado consistente com alguns estudos encontrados na literatura<sup>17,25</sup>. Assim os primeiros apresentaram uma sobrevida 36,43 meses superior aos restantes. No entanto justificar a totalidade desta diferença apenas com a realização deste procedimento será provavelmente redutor. Não querendo negar por completo o efeito benéfico do procedimento na sobrevida dos doentes devemos atentar que: por um lado temos apenas 6 casos a serem submetidos a esta terapêutica; e por outro podemos estar perante um viés de seleção, ou seja, os pacientes a serem seleccionados para esta intervenção serão à partida pacientes mais jovens, com estadios menos graves da doença, e por isso pacientes já à partida predispostos a apresentar uma sobrevida maior que os restantes casos<sup>10</sup>.

O tempo que as metástases pulmonares demoraram a desenvolver-se (Tmetac) nos 12 casos com metastização metácrona do Grupo I foi de 43,17 meses. Valor comparável com valores apontados por estudos na literatura entre 20 e 41 meses<sup>17,24</sup>. O valor ligeiramente mais elevado poderá estar relacionado com a definição de “metástases síncronas” adoptada neste estudo como lesões que se manifestam até aos 6 meses após o diagnóstico do tumor primário, excluindo assim valores menores deste cálculo.

Foram encontradas diferenças no Tmetac entre os dois sexos. Estas lesões surgiram em média 28,74 meses mais tarde no sexo feminino. Apesar das diferenças encontradas não terem sido estatisticamente significativas ( $p=0.078$ ), um valor tão elevado não era de esperar à partida para este estudo. Devemos atentar que termos um número relativamente baixo de casos envolvidos nesta análise (12, 5 do sexo masculino e 7 do feminino) poderá ter contribuído para a obtenção deste valor. Após uma análise individual dos casos, convém referir os casos de duas doentes do sexo feminino com valores de Tmetac na ordem dos 90 meses, e que deste modo influenciam significativamente a média do grupo. Contudo existe na literatura referencia um caso cujo Tmetac foi de 11 anos e 12 meses<sup>26</sup>. Serão necessários no futuro mais estudos, com mais casos para se averiguar se efectivamente existe uma diferença entre homens e mulheres no que respeita a este aspecto.

Continuando a análise relativa à variável Tmetac, foram encontradas diferenças significativas no que respeita à sobrevida, traduzindo a possível existência relação linear positiva entre estas duas variáveis. Assim sendo, e como descrito na literatura para o CCR<sup>17,20</sup> e para os tumores com metástases pulmonares no geral<sup>19</sup>, pressupõe-se que quanto maior for o período

entre o diagnóstico do tumor primário no cólon e o aparecimento das metástases metácrônicas pulmonares, maior será a sobrevida do paciente e, conseqüentemente, o seu prognóstico. Isto poderá traduzir um comportamento menos agressivo do tumor, apresentando por isso uma progressão mais lenta, existem contudo na literatura estudos em que esta relação não se verificou<sup>20,22</sup>.

As principais limitações deste estudo prendem-se com o seu carácter retrospectivo. Desta forma o acesso à informação clínica torna-se dependente dos registos clínicos pré-existentes, não sendo possível por vezes ter acesso à totalidade da informação desejada, pois há, por exemplo, doentes que continuaram o tratamento em outras instituições, o que ao mesmo tempo impede a existência de um período de follow-up dos pacientes em estudo. O facto de os casos em análise terem sido recolhidos todos da mesma instituição, limita de certa forma a extrapolação dos resultados obtidos, por outro lado existe também uma maior uniformidade entre a forma como os mesmos foram obtidos.

O reduzido número de casos em estudo é outra limitação, principalmente para aqueles resultados cuja análise estatística obteve valores próximos de serem significativos. Isto tornou-se mais evidente aquando da subdivisão dos pacientes pelos vários grupos.

As principais conclusões a retirar deste estudo são que o facto de termos uma disseminação da doença com metástases em outros órgãos além do pulmão não afectou negativamente sobrevida quando comparada com os doentes com metastização exclusivamente pulmonar. Por outro lado a realização de quimioterapia aumenta a sobrevida do doente em quase um ano e meio, devendo sempre que possível ser adoptada nos pacientes com metastização pulmonar no carcinoma do cólon.

Quer para os doentes apenas com metástases pulmonares ou com noutras localizações, a presença de lesões metácrônicas, por oposição à presença de lesões síncronas, prediz sempre para valores de sobrevida superiores na ordem dos 20 meses. O tempo livre de doença apresenta uma relação positiva com a sobrevida, sendo um factor de prognóstico dos doentes com lesões apenas no pulmão.

A ressecção cirúrgica das lesões, apesar de obter bons resultados, implica que o doente cumpra critérios para a sua realização. O que salienta a importância de um programa de vigilância apertado dos doentes, após a cirurgia ao tumor primário no cólon, que permita detectar as lesões pulmonares a tempo de beneficiarem de este procedimento.

As diferenças encontradas entre os sexos no que diz respeito ao tempo livre de doença nos doentes apenas com metastização pulmonar não encontram paralelo na literatura, pelo que mais estudos, com um maior número de pacientes são necessários para clarificar este ponto.

## Referências

1. Watson A, Collins P. Colon Cancer: A Civilization Disorder. *Digestive Diseases*. 2011; 29:222-228.
2. Roth E, Fetzter D, Barron B, Joseph U, Gayed I, Wan D. Does colon cancer ever metastatize to bone first? A temporal analysis of colorectal cancer progression. *BMC Cancer*. 2009; 9:274.
3. Ghiringhelli F, Hennequin A, Drouillard A, Lepage C, Faivre J, Bouvier A. Epidemiology and prognosis of synchronous and metachronous colon cancer metástases: A French population-based study. *Digestive and Liver Disease*. 2014; 46:854-858.
4. Center M, Jemal A, Smith R, Ward E. Worlwide Variations in Colorectal Cancer. *CA Cancer J Clin*. 2009; 59:366-378.
5. Center M, Jemal A, Ward E. International Trends in Colorectal Cancer Incidence Rates. *Cancer Epidemiol Biomarkers. Prev* 2009; 18:1688-1694.
6. Sourrouille I, Mordant P, Maggiori L, Dokmak S, Lesèche G, Panis Y et al. Long-Term survival after hepatic and pulmonary resection of colorectal cancer metastases. *J Surg Oncol*. 2013; 108:220-224.
7. Sadahiro S, Suzuki T, Tanaka A, Okada K, Kamata H. Hematogenous Metastatic Patterns of Curative Resected Colon Cancer Were Different from Those of Stage IV and Autopsy Cases. *Jpn J Clin Oncol*. 2013; 43:444-447.
8. Treasure T, Milosevic M, Fiorentino F, Macbeth F. Pulmonary metastasectomy: what is the practice and where is the evidence for effectiveness? *Thorax*. 2014; 69:946-949.
9. Pfannschmidt J, Muley T, Hoffmann H, Dienemann H. Prognostic factors and survival after complete resection of pulmonary metastases from colorectal carcinoma: experiences in 167 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003; 126:732-7399.
10. Nordholm-Carstensen A, Krarup P, Jorgensen L, Wille-Jørgensen P, Harling H. Occurence and survival of synchronous pulmonary metastases in colorectal cancer: A nationwide cohort study. *European Journal of Cancer*. 2014; 50:447-456.
11. Gonzalez M, Poncet A, Combescure C, Robert J, Ris H, Gervaz P. Risk factors for survival after lung metastasectomy in colorectal cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2013; 20:572-579.
12. Mekenkamp LJM, Koopman M, Teerenstra S, Van Krieken JHJM, Mol L, Nagtegaal ID, et al. Clinicopathological features and outcome in advanced colorectal cancer patients with synchronousvs metachronous metastases. *British Journal of Cancer*. 2010; 103:159-164.
13. Hsu C, King T, Chang M, Wang J. Factors that influence survival in colorectal cancer with synchronous distant metastasis. *Journal of Chinese Medical Association*. 2012; 75:370-375.
14. Tan K, Lopes Jr G, Sim R. How Uncommon are Isolated Lung Metastases in Colorectal Cancer? A Review from Database of 754 Patients Over 4 Years. *J Gastrointest Surg*. 2009; 13:642-648.

15. Sclafani F, Incarbone M, Rimassa L, Personeni N, Giordano L, Alloisio M, et al. The role of hepatic metastases and pulmonary tumor burden in predicting survival after complete pulmonary resection for colorectal cancer. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2013; 145: 97-103.
16. Ries L, Reichman E, Lewis D, Hankey B, Edwards B. Cancer Survival and Incidence from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. *The Oncologist*. 2003; 8:541-552.
17. Zink S, Kayser G, Gabius H, Kayser K. Survival, disease-free interval, and associated tumor features in patients with colon/rectal carcinomas and their resected intra-pulmonary metastases. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*. 2001; 19:908-913.
18. Kanemitsu S, Takao M, Shimamoto A, Shimpo H, Yada I. Synchronous Primary Lung Carcinoma and Lung Metastasis From Extrathoracic Carcinoma. *Ann Thorac Surg*. 2001; 72:270-2.
19. Kaifi J, Gusani N, Deshaies I, Kimchi E, Reed M, Mahraj R, et al. *Journal of Surgical Oncology*. 2010; 102:187-195.
20. Cho S, Song I, Yang H, Jheon S. Prognostic factors of pulmonary metastasis from colorectal carcinoma. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*. 2013; 17:303-307.
21. Inoue M, Ohta M, Iuchi K, Matsumura A, Ideguchi K, Yasumitsu T. Benefits of Surgery for Patients With Pulmonary Metastases From Colorectal Carcinoma. *Ann Thorac Surg*. 2004; 78:238-44.
22. Blackmon S, Stephens E, Correa A, Hofstetter W, Kim M, Mehran R, et al. *Ann Thorac Surg*. 2012; 94:1802-9.
23. McCormack PM, Attiyeh FF. Resected pulmonary metastases from colorectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 1979; 22:553-6.
24. Watanabe K, Saito N, Sugito M, Ito M, Kobayashi A, Nishizawa Y. *Ann Surg Oncol*. 2013; 20:1374-1380.
25. Mitry E, Guiu B, Coscinea S, Jooste V, Faivre J, Bouvier A. Epidemiology, management and prognosis of colorectal cancer with lung metastases: a 30-year population-based study. *Gut*. 2010; 59:1383-1388.
26. Okamura S, Nakata K, Suzuki R, Hamanaka M, Ono H, Uchiyama C, et al. A case whose lung metastasis was detected and resected eleven years after resection of primary colon cancer. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2011; 38:2054-6.

## **Legendas**

**1- Quadro I** – Análise descritiva da idade e sobrevida consoante a localização do tumor primário. Nota que não estão representados os casos correspondentes ao ângulo esplénico, pancólico, Cólon direito e descendente e cólon direito e sigmoide pois apenas apresentavam um caso cada um.

\* estes valores correspondem à mediana e mínimo e máximo uma vez que não seguiam uma distribuição normal.

**2 - Quadro II** – Análise descritiva da idade e sobrevida consoante a localização das metástases apresentadas pelos doentes. Grupo I – apenas met. Pulmonares; Grupo II – met. Pulmonares e Hepáticas; Grupo III – met. Pulmonares e outras que não hepáticas; Grupo IV – met. Pulmonares, hepáticas e em outras localizações.

**4 - Figura 1** – Distribuição das frequências da localização do tumor primário nos diferentes sexos.

**5 - Figura 2**

**6 - Figura 3**

**7 - Figura 4**

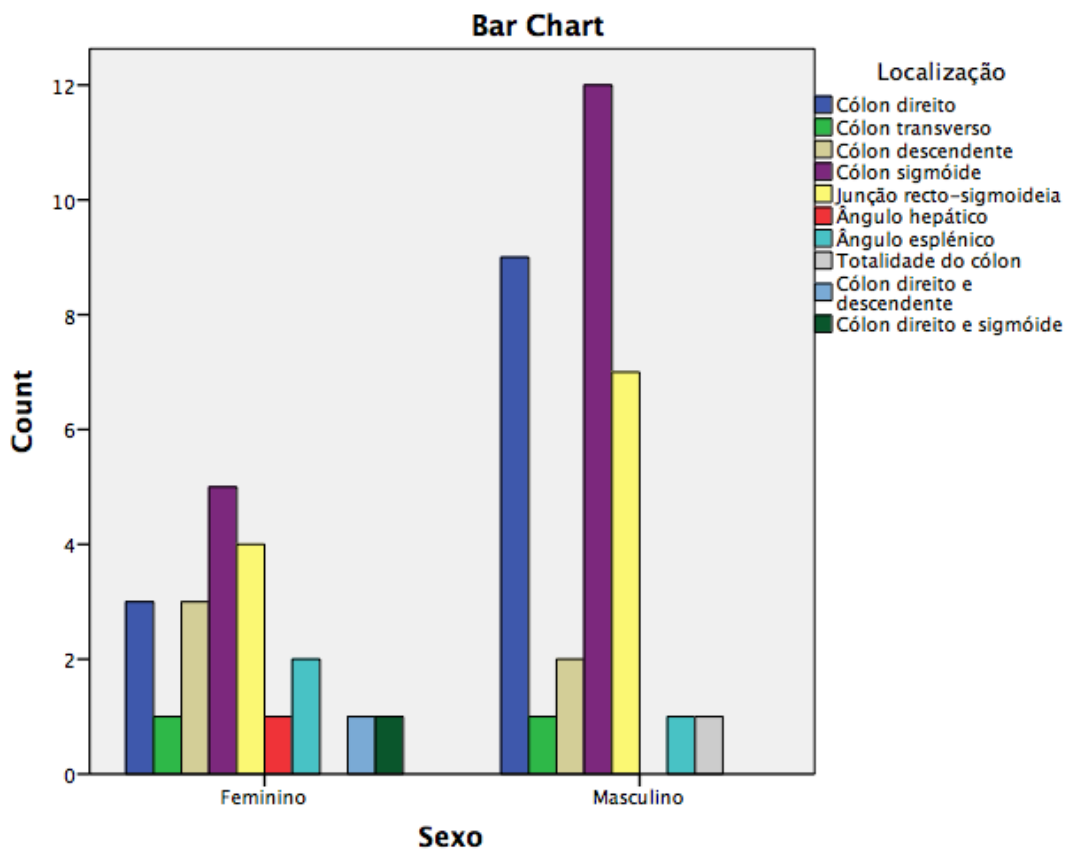
## Quadro I

	<b>Idade</b>		<b>Sobrevida</b>	
	<b>Média</b>	<b>Desvio-padrão</b>	<b>Média</b>	<b>Desvio-padrão</b>
<b>Cólon Direito</b>	68	2,93	41,2	7,4
<b>Cólon Transverso</b>	71	3	10,5	9,5
<b>Cólon Descendente</b>	62	6,07	42,4	14,12
<b>Cólon Sigmóide</b>	65,06	3,44	22,5*	1,0-78,0*
<b>Junção Recto-Sigmoideia</b>	66,5	3,02	27	6,92
<b>Ângulo Esplénico</b>	65,33	6,34	67	18,72

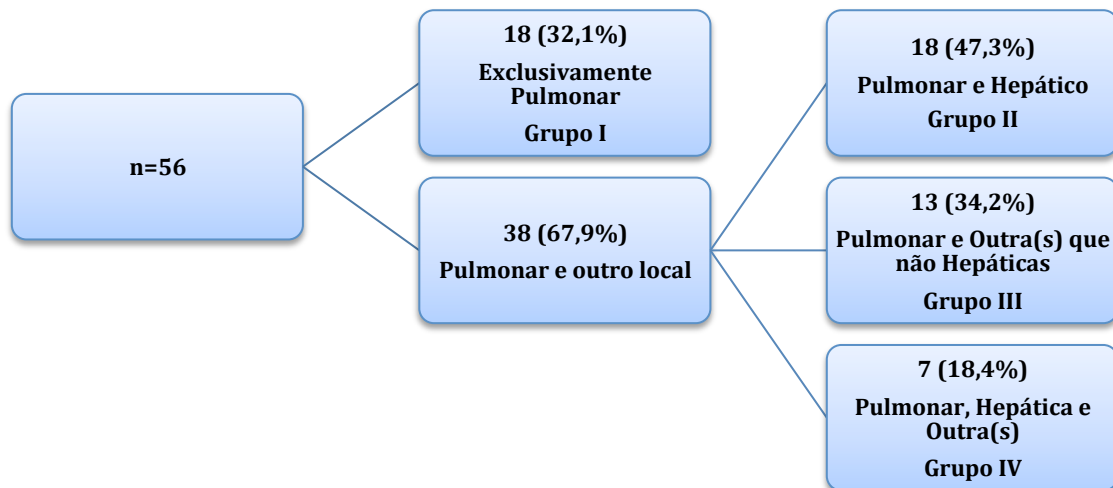
## Quadro II

	<b>Idade</b>		<b>Sobrevida</b>	
	<b>Média</b>	<b>Desvio-padrão</b>	<b>Média</b>	<b>Desvio-padrão</b>
<b>Grupo I</b>	66,12	3,52	44,06	6,87
<b>Grupo II</b>	66,94	2,95	28	5,53
<b>Grupo III</b>	65	3,09	30,62	6,16
<b>Grupo IV</b>	62,86	6,17	46,29	14,63

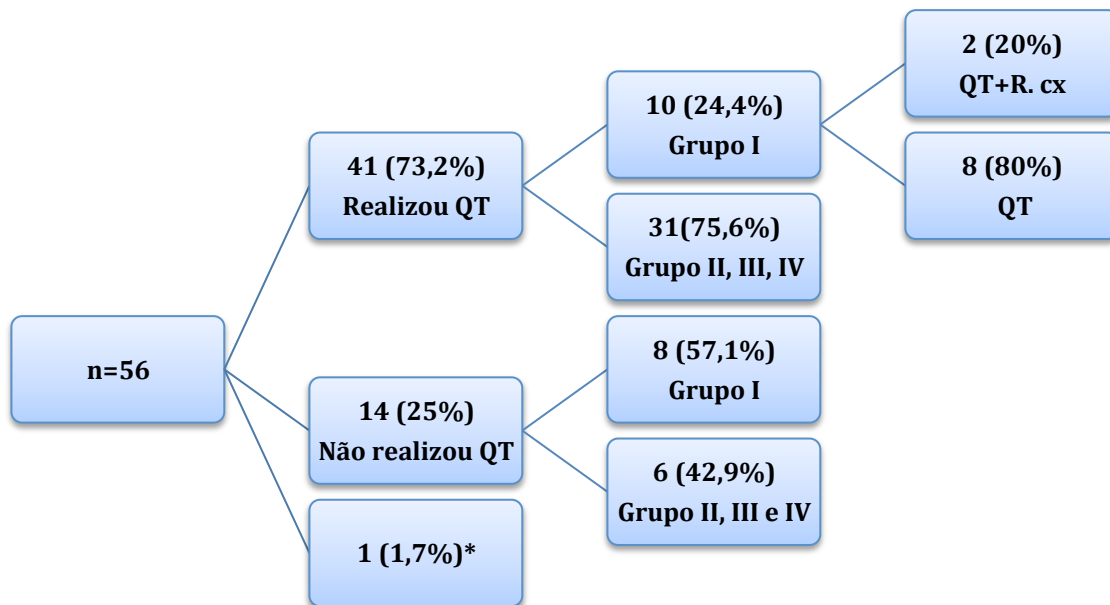
Figura 1



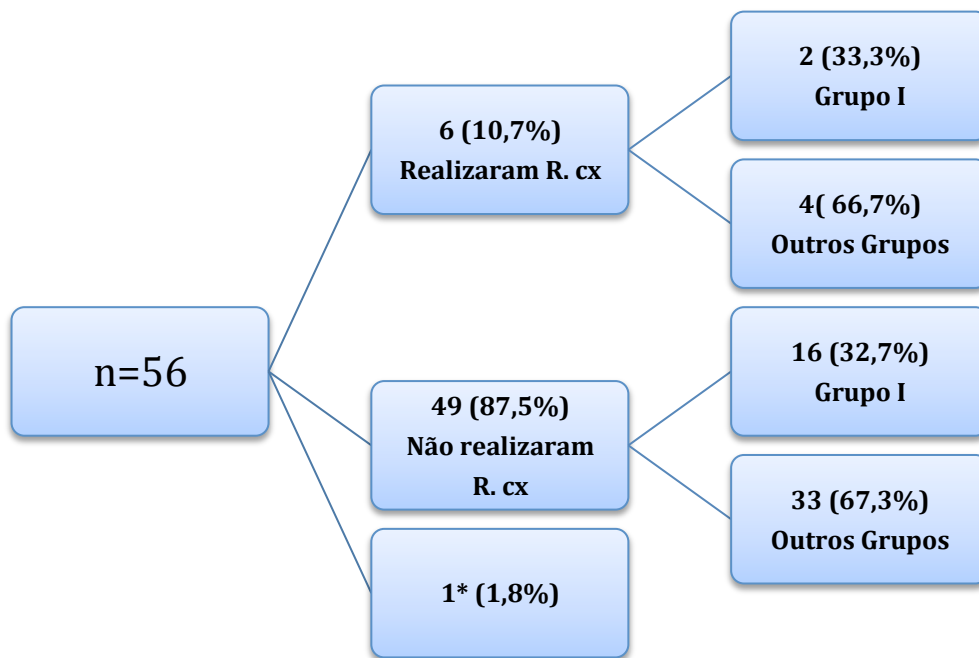
**Figura 2**



**Figura 3**



**Figura 4**



## **Agradecimentos**

À Dra. Elisabete Barbosa, pela orientação, disponibilidade e ajuda imprescindível à conclusão deste estudo.

A Alfredo Castro, aluno da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto e assistente no serviço de Informática Médica da mesma instituição, pela colaboração e apoio na interpretação da análise estatística.

## **Anexos**

- Normas de publicação
- Aprovação da Comissão de Ética para a Saúde

## Normas de Publicação para os Autores

A Revista Portuguesa de Coloproctologia publica Artigos Originais, Artigos de Revisão, Estados da Arte, Casos Clínicos e Instantâneos Imagiológicos sobre todos os temas médicos e cirúrgicos da Coloproctologia. Os manuscritos submetidos para publicação devem ser preparados de acordo com os *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals – Updated 2007* elaborados pelo *International Committee of Medical Journal Editors* ([www.icmje.org](http://www.icmje.org)). Os artigos aceites para publicação passarão a ser propriedade da Sociedade Portuguesa de Coloproctologia, não podendo ser reproduzidos, no todo ou em parte, sem autorização do Corpo Editorial da Revista. A aceitação dos originais enviados para publicação será feita após apreciação por membros do Conselho Científico cujos pareceres serão sempre comunicados aos autores; estes disporão de um período de seis semanas para efectuar as eventuais modificações propostas. Os manuscritos recebidos que não estejam de acordo com as normas definidas serão devolvidos aos autores sem serem apreciados pelo Conselho Científico.

### NORMAS GERAIS

Os originais, em Português ou Inglês, devem ser enviados, acompanhados da declaração de originalidade e da cedência dos direitos de propriedade, em word para o seguinte e-mail: [spcoloprocto@gmail.com](mailto:spcoloprocto@gmail.com). Devem ser preparados, segundo a seguinte ordem, iniciando-se cada item numa página separada: 1. Página do título 2. Resumo 3. Introdução 4. Material e Métodos, 5. Resultados, 6. Discussão, 7. Bibliografia, 8. Legendas, 9. Figuras, 10. Quadros.

Todas as páginas devem ser numeradas. A numeração das referências bibliográficas, tabelas e quadros deve ser feita pela ordem de aparecimento no texto.

### PÁGINA DO TÍTULO

Deve conter:

**1. Título** Deve ser conciso, não conter abreviaturas e não ultrapassar os 120 caracteres. Poderá englobar um subtítulo com um máximo de 45 caracteres.

**2. Autores** A identificação dos autores deve ser feita com a (s) inicial (is) do(s) primeiro(s) nome(s) e com o apelido. Deverá ser feita a identificação completa do serviço, departamento ou instituição onde o trabalho foi realizado.

**3. Patrocínios** Deverão ser referidas todas as entidades que patrocinaram o trabalho.

**4. Correspondência** Referir o nome, endereço, telefone, fax e e-mail do autor a quem deve ser enviada a correspondência.

### RESUMO

Os resumos são redigidos em Português e Inglês, não devendo ultrapassar as 200 palavras no caso de trabalhos originais e as 120 se se tratar de caso clínico. Devem ser organizados segundo os seguintes itens: Introdução, Objectivos, Material e Métodos, Resultados e Conclusões. Não devem conter abreviações, referências ou notas em rodapé.

### TEXTO

Não deve ultrapassar as 12 páginas nos artigos originais e as 6 páginas nos casos clínicos. Deve incluir referência a aprovação da Comissão de Ética da Instituição e aos métodos estatísticos utilizados. Todos os fármacos devem ser referidos pelo seu nome genérico, sendo eventuais referências a nomes comerciais, acompanhadas do nome, cidade e país do fabricante, feitas em rodapé.

As abreviaturas, que são desaconselhadas, devem ser especificadas na sua primeira utilização. Os parâmetros utilizados devem ser expressos em Unidades Internacionais, com indicação dos valores normais. A identificação das figuras deverá ser feita em numeração árabe, e a dos quadros em numeração romana.

### BIBLIOGRAFIA

Deve ser referenciada em numeração árabe, por ordem de aparecimento no texto.

Nos artigos originais ou de revisão não há limite pré-estabelecido de referências.

Nos casos clínicos não devem ultrapassar as 15. As referências de comunicações pessoais e de dados não publicados serão feitas directamente no texto, não sendo numeradas. Deverão ser feitas utilizando as abreviaturas do Index Medicus.

Revistas: relação de todos os autores se não

ultrapassar os seis ou dos seis primeiros seguidos de et al, título do artigo e identificação da revista (nome, ano, volume e páginas). Exemplo: Johnson CD, Ahlquist DA. Computed tomography colonography (virtual colonoscopy): a new method for colorectal screening. Gut.1997; 112:24-8.

Livros: Nome (s) do (s) autor (es), título, cidade e nome da editora, ano de publicação e página. Exemplo: Sherlock S. Diseases of the liver and biliary system. 9<sup>th</sup>edition. London: Blackwell Scientific Publications; 1989.p.145.

Artigos em livro: Nome (s) e iniciais do (s) autor(es) do artigo (ou capítulo); título ou número do artigo ou capítulo, nomes e iniciais dos editores, título do livro, cidade e nome da casa editora, número de edição, ano de publicação, primeira e última páginas do artigo. Exemplo: Hotz J, Goebell H.Epidemiology and pathogenesis of gastric carcinoma. In: Hotz J, Meyer H-J, Schomöll H-J, eds. Gastric carcinoma. Classification, diagnosis and therapy. 1<sup>st</sup> edition. New York: Springer- Verlag; 1989.p.3-15.

## LEGENDAS

Devem ser dactilografadas a dois espaços em folhas separadas e numeradas em sequência. As legendas devem ser numeradas em algarismos árabes pela sequência da citação no texto, e fornecerem a informação suficiente para permitir a interpretação da figura sem necessidade de consulta do texto.

## FIGURAS

Todas as figuras e fotografias devem ser enviadas preferencialmente em formato digital (TIF ou JPEG) a 300 dpi. No caso de serem enviadas para digitalização, a sua identificação será feita através do número e do título da figura e das iniciais do primeiro autor escritos num autocolante colocado no verso, que deverá ainda conter sinalização clara da sua parte superior. As letras e símbolos que apareçam nas figuras não poderão ser manuscritos (utilizar de preferência símbolos/letras decalcadas), devendo ser legíveis após eventual diminuição das dimensões da figura. O número máximo de figuras e quadros será de 8 para os artigos originais e de 5 para os casos clínicos.

## QUADROS

Devem ser enviados em folhas separadas, em

word, editáveis, identificados com o número de aparecimento no texto (algarismos romanos) e com um título informativo na parte superior. Na parte inferior serão colocadas todas as notas informativas (abreviaturas, significado estatístico, etc).

## REVISÃO

Os artigos após paginados serão revistos pelos autores. Será claramente especificado o prazo para revisão. O não cumprimento do prazo implica a aceitação pelos autores da revisão feita pelos serviços da Revista.

## ADENDA ÀS NORMAS DE PUBLICAÇÃO

Todos os manuscritos em Português ou Inglês devem ser acompanhados das seguintes informações ou documentos:






- Declaração de originalidade e da cedência dos direitos de propriedade;
- Declaração sobre a existência ou não de conflitos de interesses.

Os conflitos de interesses incluem apoio financeiro da indústria biomédica ou outras origens comerciais sob a forma de bolsas de investigação, pagamento de honorários por trabalhos de consultadoria, emprego na indústria biomédica ou fabricantes de equipamentos e/ou propriedade de acções destas empresas. Estes interesses devem ser mencionados em relação a cada autor.

Caso não existam conflitos de interesses, deve haver uma declaração nesse sentido, respeitante a cada autor. Caso os trabalhos tenham sido efectuados com o apoio de uma Bolsa de Investigação atribuída por uma Sociedade Científica, este facto deverá ser mencionado;

- Declaração sobre a utilização de consentimento assinado dos doentes incluídos no estudo ou autorização para publicação de casos clínicos/instantâneos;
- Aprovação da Comissão de Ética local;
- Aprovação da Comissão Nacional de Protecção de Dados;
- Contribuição de cada autor para o trabalho-projecto do estudo, análise dos dados, elaboração do manuscrito, revisão do manuscrito;
- Informação.

**AUTORIZADO**

CONSELHO DE ADMINISTRAÇÃO @ REUNIÃO DE 19 FEV 2015			
Presidente do Conselho de Administração			
			
(Prof. Doutor António Ferreira)			
Directora Clínica	Enfermeira Directora	Vogal Executivo	Vogal Estudado
			
(Dra. Margarida Tavares)	(Enfermeira Burtice Portela)	(Dr. João Oliveira)	(Dr. Amaro Ferreira)

Exmo. Senhor

Presidente do Conselho de Administração do  
Centro Hospitalar de S. João – EPE**Assunto:** Pedido de autorização para realização de estudo/projecto de investigação**Nome do Investigador Principal:**

Hansel José Santos Rodrigues do Silva

**Título do projecto de investigação:**

Potencialização pulmonar no carcinoma do cólon

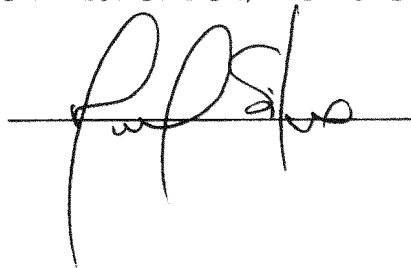
Pretendo realizar no(s) Serviço(s) de Cirurgia Geral do Centro Hospitalar de S. João – EPE o estudo/projecto de investigação em epígrafe, solicito a V. Exa., na qualidade de Investigador/Promotor, autorização para a sua efectivação.

Para o efeito, anexa toda a documentação referida no dossier da Comissão de Ética do Centro Hospitalar de S. João respeitante a estudos/projectos de investigação, à qual endereçou pedido de apreciação e parecer.

Com os melhores cumprimentos.

Porto, 02 / Outubro / 2014

O INVESTIGADOR/PROMOTOR



**Comissão de Ética para a Saúde – Centro Hospitalar São João**

**Parecer**

**Título do Projecto:** Metastização Pulmonar no carcinoma do Cólon

**Nome do Investigador Principal:** Manuel José dos Santos Rodrigues da Silva

**Local onde sera realizado o estudo:** Serviço de Cirurgia Geral – CHSJ, havendo autorização do respectivo Diretor de Serviço para a realização do mesmo. Está garantido a presença de Elo de Ligação (Dra. Elisabete Barbosa).

**Objectivo do estudo:** Estudo retrospectivo com o objectivo de descrever uma amostra de doentes com diagnóstico de carcinoma do cólon e que posteriormente desenvolveram metástases pulmonares. Pretendem encontrar factores que possam ter favorecido o aparecimento destas metástases e descrever os respectivos tratamentos.

**Período previsto de conclusão:** Março 2015

**Benefício / Risco:** Não existem benefícios imediatos, nem riscos para os doentes.

**Respeito pela liberdade e autonomia do sujeito do ensaio:** N/A

**Confidencialidade dos dados:** está garantida a confidencialidade dos dados e esta informação será restrita ao investigador principal.

O Investigador Principal dispõe de competência técnica e científica para a realização do estudo.

Não prevê a realização de questionário.

**Custos:** O estudo não prevê custos acrescidos para a instituição.

**Parecer:** Em face da análise do protocolo de estudo, proponho a sua aprovação pela CES do CHSJ.

Porto, CHSJ, 02 de dezembro de 2014

O Relator



Dr. John Preto

John Inácio Preto  
CIRURGIÁ GERAL  
35684

# CES

COMISSÃO DE ÉTICA PARA A SAÚDE

## 7. SEGURO

a. Este estudo/projecto de investigação prevê intervenção clínica que implique a existência de um seguro para os participantes?

SIM  (Se sim, junte, por favor, cópia da Apólice de Seguro respectiva)

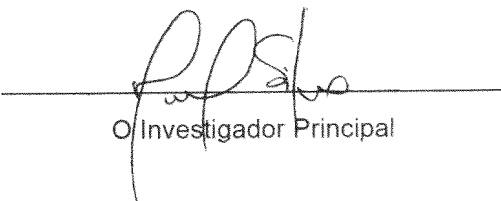
NÃO

NÃO APLICÁVEL

## 8. TERMO DE RESPONSABILIDADE

Eu, Manuel José dos Santos Rodrigues da Silva, abaixo-assinado, na qualidade de Investigador Principal, declaro por minha honra que as informações prestadas neste questionário são verdadeiras. Mais declaro que, durante o estudo, serão respeitadas as recomendações constantes da Declaração de Helsínquia (com as emendas de Tóquio 1975, Veneza 1983, Hong-Kong 1989, Somerset West 1996 e Edimburgo 2000) e da Organização Mundial da Saúde, no que se refere à experimentação que envolve seres humanos. Aceito, também, a recomendação da CES de que o recrutamento para este estudo se fará junto de doentes que não tenham participado em outro estudo no decurso do actual internamento ou da mesma consulta.

Porto, 6 / Novembro / 2014

  
O Investigador Principal

PARECER DA COMISSÃO DE ÉTICA PARA A SAÚDE DO CENTRO HOSPITALAR DE S. JOÃO

A Comissão de Ética para a Saúde  
APROVA por unanimidade o parecer do  
Relator, pelo que nada tem a opor à  
realização deste projecto de investigação.

  
Prof. Doutor Filipe Almeida  
Presidente da Comissão de Ética

emitido na reunião plenária da CES

de

03 / Dezembro / 2014