

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

FACULDADE DE MEDICINA

RENATO GOMES CAMPANATI

**SOBREVIDA E FATORES PROGNÓSTICOS APÓS RESSECÇÃO DE
METÁSTASE HEPÁTICA DE ADENOCARCINOMA COLORRETAL**

BELO HORIZONTE

2018

RENATO GOMES CAMPANATI

**SOBREVIDA E FATORES PROGNÓSTICOS APÓS RESSECÇÃO DE
METÁSTASE HEPÁTICA DE ADENOCARCINOMA COLORRETAL**

Versão final de dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre.

Área de Concentração: Anatomofisiopatogenia Cirúrgica

Linha de Pesquisa: Bases Moleculares das Neoplasias

Orientadora: Profa. Dra. Vivian Resende

BELO HORIZONTE

2018

C186s Campanati, Renato Gomes.
Sobrevida e fatores prognósticos após ressecção de metástase
hepática de adenocarcinoma colorretal [manuscrito]. / Renato Gomes
Campanati. - - Belo Horizonte: 2018.
70 f.: il.

Orientador (a): Vivian Resende.
Área de concentração: Anatomofisiopatologia Cirúrgica.
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais,
Faculdade de Medicina.

1. Neoplasias Colorretais. 2. Metástase Neoplásica. 3.
Hepatectomia. 4. Prognóstico. 5. Sobrevida. 6. Estimativa de Kaplan-
Meier. 7. Dissertação Acadêmica. I. Resende, Vivian. II. Universidade
Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. III. Título.

NLM: WI 770

Bibliotecária responsável: Fabiene Letícia Alves Furtado CRB-6/2745



FOLHA DE APROVAÇÃO


**SOBREVIDA E FATORES PROGNÓSTICOS APÓS RESSECÇÃO DE
METÁSTASE HEPÁTICA DE ADENOCARCINOMA COLORRETAL**

RENATO GOMES CAMPANATI

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS APLICADAS À CIRURGIA E À OFTALMOLOGIA, como requisito para obtenção do grau de Mestre em CIÊNCIAS APLICADAS À CIRURGIA E À OFTALMOLOGIA, área de concentração ANATOMOFISIOPATOGENIA CIRÚRGICA, linha de pesquisa Bases Moleculares e Fisiopatológicas de Neoplasias.

Aprovada em 08 de outubro de 2018, pela banca constituída pelos membros:


Prof(a). Vivian Resende - Orientadora
UFMG


Prof(a). Orlando Jorge Martins Torres
Universidade Federal do Maranhão


Prof(a). Rodrigo Gomes da Silva
UFMG

Belo Horizonte, 8 de outubro de 2018.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

REITORA

Profa. Sandra Regina Goulart Almeida

PRÓ-REITOR DE PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Fabio Alves da Silva Junior

PRÓ-REITOR DE PESQUISA

Prof. Mário Fernando Montenegro Campos

DIRETOR DA FACULDADE DE MEDICINA

Prof. Humberto José Alves

COORDENADOR DO CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Tarcizo Afonso Nunes

CHEFE DO DEPARTAMENTO DE CIRURGIA DA FACULDADE DE MEDICINA

Prof. Marco Antônio Gonçalves Rodrigues

CHEFE DO DEPARTAMENTO DE OFTALMOLOGIA E DE OTORRINOLARINGOLOGIA

Profa. Helena Maria Gonçalves Becker

**COORDENADOR DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS
APLICADAS À CIRURGIA E OFTALMOLOGIA**

Prof. Túlio Pinho Navarro

**COLEGIADO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS
APLICADAS À CIRURGIA E OFTALMOLOGIA**

Prof. Túlio Pinho Navarro (Coordenador)

Profa. Vivian Resende (Sub-coordenadora)

Prof. Marcio Bittar Nehemy

Prof. Marco Aurélio Lana Peixoto

Prof. Marco Antônio Percope de Andrade

REPRESENTANTE DISCENTE

Taise Mirian Cruz Mosso Ramos

A meus pais, **Sheyla e Licério**, base de tudo.
Nunca mediram esforços para educar seus filhos.

À **Barbara**,
pelo amor, carinho e apoio irrestritos.

Ao meu irmão, **Eduardo**, pela crítica e capacidades raras,
e à **Tháís e Fernando**, que trouxeram novo ar para nossa família.

Aos meus **AMIGOS**, em quem sempre posso confiar.

A todos, minha sincera gratidão.

AGRADECIMENTOS

À Professora Vivian Resende, exemplo de dedicação científica e profissional, pela paciência, cuidado e competência ao longo de todo o Mestrado, sem a qual esse trabalho não seria possível.

Aos professores Magda Maria Profeta da Luz e Rodrigo Gomes da Silva pelo exemplo de conduta profissional e competência e pelo incentivo e contribuição ao longo de toda minha formação.

Ao serviço de Anatomia Patológica da Faculdade de Medicina da UFMG, pela ajuda na revisão das lâminas.

Aos colegas, preceptores e professores do Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da UFMG, minha segunda casa, em especial, aos grupos de Coloproctologia e de Fígado, Vias Biliares, Pâncreas e Baço, pela excelente assistência prestada aos nossos pacientes.

Aos funcionários e equipe de enfermagem do Hospital das Clínicas da UFMG, especialmente a ala sul do segundo andar, pelo excelente cuidado dos pacientes.

Ao amigo João Bernardo Sancio Rocha Rodrigues, pela ajuda e companheirismo durante a caminhada do Mestrado.

A todos que involuntariamente possam ter sido omitidos, pela ajuda prestada na realização deste estudo.

RESUMO

Estima-se que metade dos pacientes com adenocarcinoma colorretal irá desenvolver metástases hepáticas, sendo 20% apresentando-se já ao diagnóstico do tumor primário. Em comparação a quimioterapia, a ressecção hepática, quando factível, apresenta importante ganho de sobrevida, variando de 24 a 64% na literatura. Apesar da superioridade do tratamento cirúrgico, os pacientes com metástases hepáticas compõem um grupo muito heterogêneo. O objetivo desse estudo foi descrever a sobrevida de pacientes submetidos a ressecção de metástases hepáticas de adenocarcinoma colorretal e descrever fatores clínicos e patológicos prognósticos relacionados. Foram coletados dados clinicodemográficos, relativos ao tumor primário, à metástase hepática, ao procedimento cirúrgico, resultados pós-operatórios e anatomopatológicos entre Janeiro de 2007 e Agosto de 2018. A análise de sobrevida foi feita pelo método de Kaplan-Meier e a comparação entre as curvas pelo teste de log-rank. Para a análise multivariada utilizou-se o modelo de regressão de Cox. Foram realizadas 84 hepatectomias para ressecção de metástases hepáticas de adenocarcinoma colorretal em 73 pacientes no período analisado. A sobrevida global foi de 98,6%, 74,9% e 48,8%, em 1, 3, 5 anos, respectivamente. Os fatores com impacto na sobrevida após a análise univariada foram grau de diferenciação ($p=0,050$) e invasão angiolinfática ($p=0,021$) do tumor primário, metástases sincrônicas ($p=0,020$), número ($p=0,004$), distribuição bilobar ($p=0,019$) e diâmetro máximo maior que 50mm ($p=0,027$) dos nódulos hepáticos. Na análise multivariada foram identificados três fatores independentes de pior

prognóstico: presença de invasão angiolinfática (HR=2,7; IC 95% 1,106 – 6,768; p=0,029), metástases sincrônicas (HR=2,8; IC 95% 1,069 – 7,365; p=0,036) e número de nódulos hepáticos igual ou superior a quatro (HR=1,7; IC 95% 1,046 – 2,967; p=0,033). A realização de hepatectomia em dois tempos foi fator independente de melhor prognóstico (HR=0,2; IC 95% 0,067 – 0,937; p=0,040). Em conclusão, a ressecção de metástases hepáticas de adenocarcinoma colorretal proporciona melhora da sobrevida e diversos fatores prognósticos podem ser utilizados para predizer o prognóstico e tomada de decisões clínicas, como a invasão angiolinfática no tumor primário, metástases sincrônicas, quatro ou mais nódulos hepáticos e a realização da ressecção em dois tempos.

Palavras-chave: neoplasia colorretal; metástases hepática; fatores prognósticos e sobrevida.

ABSTRACT

It is expected that half of the patients with colorectal adenocarcinoma will present with liver metastases, 20% being diagnosed at the same time as the primary tumor. Whenever feasible, liver resection presents with great improvement in survival in comparison to chemotherapy alone, varying between 24 and 64%. Although surgical treatment is superiorly known, patients with liver metastases are a very heterogeneous group. The aim of this study is to describe the overall survival in patients submitted to liver resection of colorectal metastases and to describe predictive prognostic clinical and pathological factors. Between January 2007 and August 2018, it was collected data relative to the epidemiology, the primary tumor, the liver metastases, the surgical procedure, the postoperative and pathologic results. The survival analysis was made using the Kaplan-Meier method and the comparison between curves with the log-rank test. The Cox regression model was used in the multivariate analysis. In the given period, it was obtained 84 hepatectomies due to colorectal metastases in 73 patients. The overall survival rate was 98,6%, 74,9% and 48,8% in 1, 3 and 5 years, respectively. The statistically significant factors after univariate analysis were tumor grade ($p=0,050$) and angiolymphatic invasion ($p=0,021$) in the colorectal tumor, synchronous metastases ($p=0,020$), as well as number ($p=0,004$), bilobar distribution ($p=0,019$) and greater diameter over 50mm ($p=0,027$) of the liver metastases. After multivariate analysis remained three independent factors of worst prognosis, which were: angiolymphatic invasion (HR=2,7; CI 95% 1,106 – 6,768; $p=0,029$), synchronous metastases (HR=2,8; CI 95% 1,069 – 7,365;

p=0,036) and number of nodules greater than four (HR=1,7; CI 95% 1,046 – 2,967; p=0,033). The two-staged hepatectomy was an independent protective factor (HR=0,2; CI 95% 0,067 – 0,937; p=0,040). Thus, the resection of liver metastases of colorectal adenocarcinoma leads to higher survival rates and many prognostic factors, such as angiolymphatic invasion, synchronous metastases, four or more hepatic nodules and two-staged hepatectomy, may be used to predict prognosis and guide clinical decision making.

Keywords: colorectal cancer; liver metastases; prognostic factors and survival.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** – Casuística e aplicação dos critérios de inclusão e exclusão..... **24**
- Figura 2** – Curva de sobrevida geral pelo método de Kaplan-Meier em pacientes com metástases hepáticas de adenocarcinoma colorretal submetidos a tratamento cirúrgico com intenção curativa..... **37**
- Figura 3** – Curva de sobrevida livre de doença pelo método de Kaplan-Meier em pacientes com metástases hepáticas de adenocarcinoma colorretal submetidos a tratamento cirúrgico com intenção curativa..... **38**
- Figura 4** – Curvas de sobrevida em relação a diferenciação histológica ($p=0,050$), invasão angiolinfática ($p=0,021$), classificação da metástase ($p=0,020$) e número de nódulos hepáticos ($p=0,004$) pelo método de Kaplan-Meier em pacientes com metástases hepáticas de adenocarcinoma colorretal submetidos a tratamento cirúrgico com intenção curativa. Teste de igualdade entre curvas de log-rank..... **42**

LISTA DE TABELAS

| | |
|---|-----------|
| Tabela 1 – Variáveis clinicodemográficas dos pacientes com metástases hepáticas de adenocarcinoma colorretal submetidos a tratamento cirúrgico com intenção curativa..... | 31 |
| Tabela 2 – Variáveis relativas ao tumor primário dos pacientes com metástases hepáticas de adenocarcinoma colorretal submetidos a tratamento cirúrgico com intenção curativa..... | 32 |
| Tabela 3 – Variáveis relativas aos nódulos hepáticos dos pacientes com metástases hepáticas de adenocarcinoma colorretal submetidos a tratamento cirúrgico com intenção curativa..... | 33 |
| Tabela 4 – Variáveis relativas aos aspectos operatórios dos pacientes com metástases hepáticas de adenocarcinoma colorretal submetidos a tratamento cirúrgico com intenção curativa..... | 35 |
| Tabela 5 – Variáveis relativas aos aspectos pós-operatórios e patológicos dos pacientes com metástases hepáticas de adenocarcinoma colorretal submetidos a tratamento cirúrgico com intenção curativa..... | 36 |
| Tabela 6 – Análise univariada de fatores prognósticos relacionados ao tumor primário para a sobrevida mediana e sobrevida global em 5 anos em pacientes com metástases hepáticas de adenocarcinoma colorretal submetidos a tratamento cirúrgico com intenção curativa..... | 40 |
| Tabela 7 – Análise univariada de fatores prognósticos relacionados às metástases hepáticas para a sobrevida mediana e sobrevida global em 5 anos em pacientes com metástases hepáticas de adenocarcinoma colorretal submetidos a tratamento cirúrgico com intenção curativa..... | 41 |

Tabela 8 – Análise multivariada de fatores prognósticos para sobrevida global em pacientes com metástases hepáticas de adenocarcinoma colorretal submetidos a tratamento cirúrgico com intenção curativa..... **44**

Tabela 9 – Comparação de fatores prognósticos de sobrevida global em 5 anos após análise multivariada do presente estudo e de demais trabalhos avaliados..... **57**

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

AC Camargo – Hospital A.C. Camargo

AJCC – *American Joint Committee on Cancer*

ALPPS – *Associating Liver Partition and Portal Vein Ligation for Staged Hepatectomy*

CEA – Antígeno carcinoembrionário

COEP – Comitê de Ética em Pesquisa

FOLFOX – 5-fluoracil, leucovorin e oxaliplatina

HC-UFMG – Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais

MSKCC – *Memorial Sloan Kettering Cancer Center*

PMC – *Pittsburgh Medical Center*

TNM – Tumor (T), linfonodos (N) e metástase (M)

® – Marca registrada

H0 – Hipótese nula

pr – Proporção

HR – *Hazard ratio*

OR – *Odds ratio*

IC – Intervalo de confiança

ng/ml – Nanograma por mililitro

P25 – Percentil 25

P75 – Percentil 75

cm – Centímetros

mm – Milímetros

vs – Versus

SUMÁRIO

| | |
|--|-----------|
| 1 INTRODUÇÃO..... | 19 |
| 2 OBJETIVOS..... | 21 |
| 2.1 Objetivo geral..... | 21 |
| 2.1 Objetivos específicos..... | 21 |
| 3 MÉTODO..... | 22 |
| 3.1 Desenho do estudo..... | 22 |
| 3.2 Aspecto éticos..... | 22 |
| 3.3 Casuística..... | 22 |
| 3.4 Critérios de inclusão..... | 25 |
| 3.5 Critérios de exclusão..... | 25 |
| 3.6 Definições..... | 25 |
| 3.7 Ressecabilidade e quimioterapia..... | 26 |
| 3.8 Variáveis..... | 27 |
| 3.9 Análise histopatológica..... | 28 |
| 3.10 Análise estatística..... | 28 |
| 4 RESULTADOS..... | 30 |
| 4.1 Dados demográficos..... | 28 |
| 4.2 Neoplasia primária..... | 31 |
| 4.3 Metástase hepática..... | 33 |
| 4.4 Operações e resultados peroperatórios..... | 34 |
| 4.5 Análise da Sobrevida..... | 37 |
| 4.6 Análise univariada..... | 39 |
| 4.7 Análise multivariada..... | 43 |

| | |
|--|-----------|
| 5 DISCUSSÃO..... | 45 |
| 6 CONCLUSÃO..... | 58 |
| 7 REFERÊNCIAS..... | 59 |
| 8 ANEXOS..... | 68 |
| 8.1 Anexo 1 – Classificação TNM para câncer colorretal (AJCC, 2017, 8ª edição)..... | 68 |
| 8.2 Anexo 2 – Classificação das Complicações Cirúrgicas de Clavien-Dindo..... | 70 |

1 INTRODUÇÃO

O adenocarcinoma colorretal é uma das neoplasias mais frequentes, representando a segunda mais incidente em homens e a terceira em mulheres¹. No Brasil, a incidência prevista para o ano de 2018 é de 36.360 novos casos, representando a quarta causa de mortalidade por câncer no país, atrás apenas das neoplasias de pulmão, mama e estômago². Estima-se que metade desses pacientes irá desenvolver metástases hepáticas, sendo 20% ao diagnóstico e, o restante, durante o período de acompanhamento, após o tratamento do tumor primário^{3,4,5,6}.

James H. Foster, em 1978, foi o primeiro a demonstrar os potenciais benefícios da metastasectomia hepática para tumores colorretais, com sobrevida em 5 anos de até 24% em casos selecionados⁷. De fato, desde essa publicação, estudos relatam sobrevida global em 5 anos que varia de 24% a 64%, com mortalidade cirúrgica inferior a 5%⁸⁻¹⁷. Em comparação, os esquemas atuais de quimioterapia sistêmica, isoladamente, proporcionam sobrevida em 5 anos de apenas 10% a 11%⁶.

Em função do progresso dos regimes de quimioterapia e da melhoria das técnicas e cuidados peroperatórios, a definição de ressecabilidade hepática se expandiu nas últimas décadas. Atualmente, metástases hepáticas são classificadas como ressecáveis caso as lesões sejam tecnicamente abordáveis, o remanescente funcional do fígado seja suficiente, e com nenhuma ou pouca evidência de doença extra-hepática¹⁵. Cerca de 10% a 20% dos pacientes com doença inicialmente classificada como irressecável podem ser convertidos após quimioterapia neoadjuvante^{18,19}.

Entretanto, de maneira geral, apenas cerca de 20% dos pacientes com doença hepática metastática serão candidatos para ressecção hepática potencialmente curativa⁵.

Apesar de os pacientes com metástases hepáticas serem classificados como estadio IV pela AJCC, eles compõem um grupo muito heterogêneo²⁰. Para melhor prever o prognóstico e, conseqüentemente, otimizar o tratamento, foram avaliadas diversas variáveis e, baseado nesses achados, desenvolveram-se escores clínicos prognósticos. As variáveis preditoras clássicas são, portanto, fundamentadas nos achados desses escores, que foram construídos com base em séries de casos desde a década de 60. Em função dos grandes avanços na condução desses pacientes, especialmente dos regimes de quimioterapia, melhora das técnicas cirúrgicas e ampliação dos critérios de ressecabilidade, trabalhos atuais, com casuísticas mais recentes, falharam em demonstrar adequada estratificação prognóstica dos escores clínicos clássicos^{15,16}.

Frente ao exposto, o presente trabalho visa demonstrar a sobrevida de pacientes com adenocarcinoma colorretal submetidos a ressecção de metástases hepáticas em uma instituição de referência brasileira e descrever fatores clínicos e patológicos prognósticos relacionados.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Analisar o impacto da ressecção de metástases hepáticas na sobrevida global de pacientes com diagnóstico de adenocarcinoma de cólon.

2.1 Objetivos específicos

Descrever os fatores clinicodemográficos, relativos ao tumor primário, relativos às metástases hepáticas, per e pós-operatórios e histopatológicos dos pacientes.

Analisar o impacto dessas variáveis na sobrevida dos pacientes.

3 MÉTODO

3.1 Desenho do estudo

Estudo longitudinal, com coleta prospectiva de dados de Janeiro de 2007 a Agosto de 2018, em instituição terciária do sistema de saúde público brasileiro, realizada por meio do preenchimento de protocolos específicos, análise de prontuários e acompanhamento clínico.

3.2 Aspecto éticos

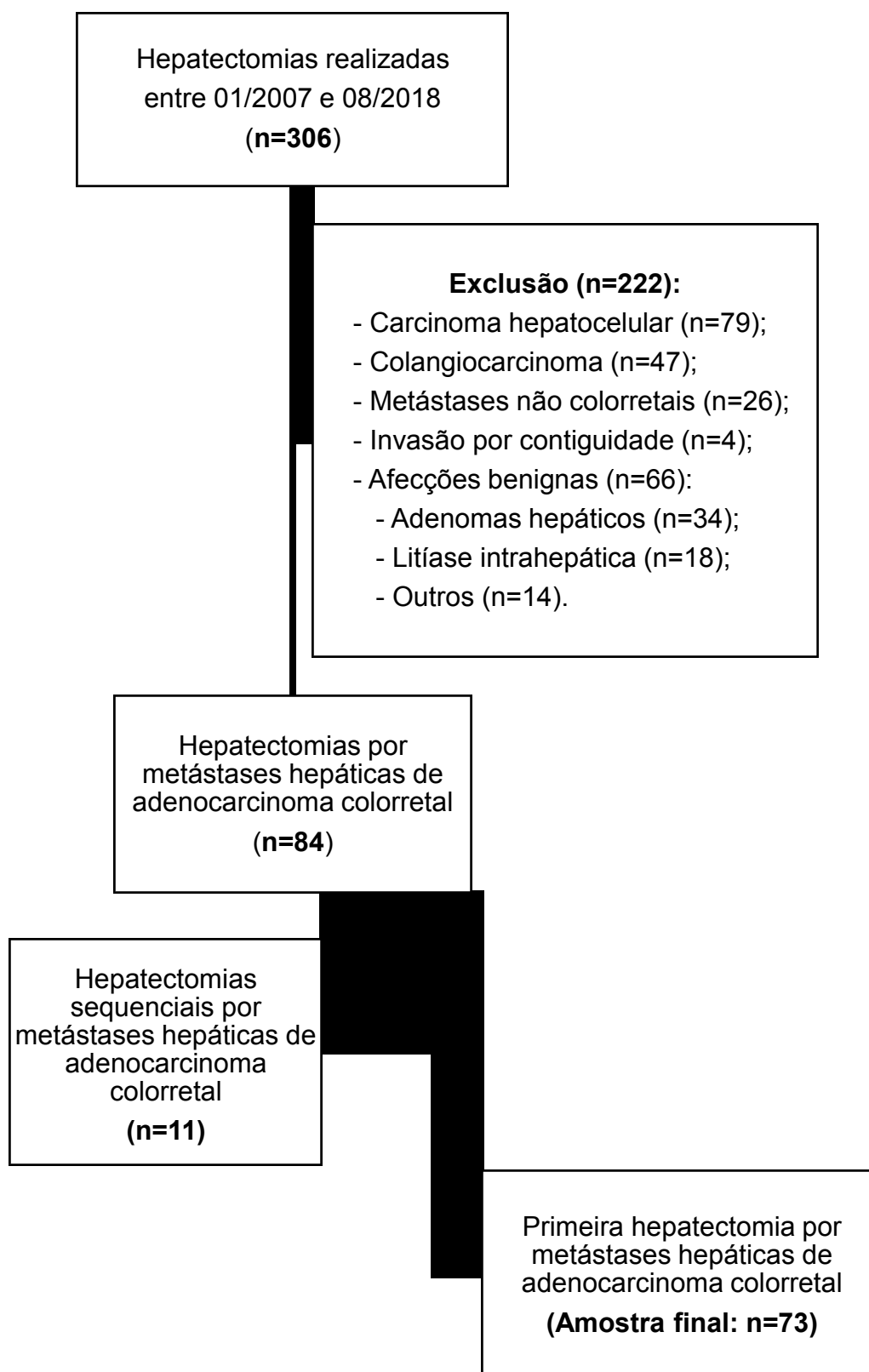
O protocolo de pesquisa foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais, com número de protocolo CAAE – 09135912600005149.

3.3 Casuística

Foram incluídos pacientes com diagnóstico de metástases hepáticas de adenocarcinoma colorretal submetidos a tratamento cirúrgico com intenção curativa pelo grupo de Fígado, Vias Biliares, Pâncreas e Baço do Instituto Alfa de Gastroenterologia da UFMG.

Todos os pacientes foram submetidos a ressecção da neoplasia primária com intenção curativa, sendo a grande maioria pelo grupo de Coloproctologia e Intestino Delgado do Instituto Alfa de Gastroenterologia da UFMG. Incluíram-se, também, pacientes operados em demais instituições do estado de Minas Gerais que foram referenciados ao HC-UFMG.

Selecionaram-se, inicialmente, 306 pacientes submetidos a hepatectomias no período, conforme **figura 1** abaixo, com amostra final de 73 pacientes.

Figura 1 – Casuística e aplicação dos critérios de inclusão e exclusão.

3.4 Critérios de inclusão

Pacientes portadores de metástases hepáticas de adenocarcinoma colorretal submetidos a cirurgia com intenção curativa, tanto da neoplasia primária quanto da metástase hepática.

3.5 Critérios de exclusão

Pacientes com metástases hepáticas de outros tipos histológicos que não adenocarcinoma colorretal, aqueles que foram submetidos a cirurgia do tumor primário ou secundários de maneira não oncológica e pacientes submetidos a ressecções hepáticas em função de extensão contígua da neoplasia colônica.

3.6 Definições

As neoplasias colônicas foram subdivididas tendo como referência a localização em relação a flexura esplênica do cólon. Tumores à direita foram aqueles do ceco, cólon ascendente e transverso e, à esquerda, do cólon descendente, sigmoide e reto. A classificação da *American Joint Committee on Cancer* (AJCC, 8ª edição, 2017) foi utilizada para o estadiamento tumoral e linfonodal (**Anexo 1**)²⁰. A classificação histopatológica foi realizada conforme protocolo institucional por meio da determinação do grau de diferenciação tumoral (bem diferenciado, moderadamente diferenciado e pouco diferenciado, incluindo-se tumores mucinosos e de células em anel de sinete), invasão angiolinfática, perineural e perfuração tumoral.

As metástases hepáticas foram classificadas como sincrônicas quando diagnosticadas em até seis meses desde o diagnóstico do tumor primário. Os

nódulos foram descritos quanto ao número de lesões ressecadas e tamanho dos mesmos conforme mensuração em descrição histopatológica.

A nomenclatura utilizada foi aquela descrita por Starzl et al. que define a trisegmentectomia direita como a ressecção dos segmentos de Couinaud de IV a VIII e a esquerda como a ressecção dos segmentos II,III,IV,V e VIII^{21,22}. A hepatectomia direita consistiu na ressecção dos segmentos de V a VIII e a esquerda dos segmentos de II a IV. Considerou-se ressecções não anatômicas aquelas cujos limites de secção não respeitavam a segmentação hepática de Couinaud. A definição de hepatectomia maior foi a ressecção de quatro ou mais segmentos, sendo que ressecções não anatômicas com retirada de mais de 30% do parênquima hepático também foram classificadas dessa maneira²³. A presença de nódulos a direita e a esquerda da veia hepática média foi considerada como doença bilobar. Foi descrita como hepatectomia em dois tempos a realização de ALPPS (*Associating Liver Partition and Portal Vein Ligation for Staged Hepatectomy*) e a enucleação ou segmentectomia hepática concomitantemente à ligadura ou embolização de ramo portal, seguido de hepatectomia direita ou esquerda.

3.7 Ressecabilidade e quimioterapia

A ressecabilidade das lesões hepáticas foi avaliada e definida em reunião multidisciplinar composta por cirurgiões hepatobiliopancreáticos, radiologistas, hepatologistas e oncologistas. Em casos específicos, houve a participação de coloproctologistas.

A indicação de quimioterapia neoadjuvante e adjuvante foi definida em discussão clínica de acordo com protocolo institucional, com esquemas

baseados em 5-fluoracil, leucovorin e oxaliplatina ou irinotecano. Em alguns casos foram utilizados os imunobiológicos cetuximabe e bevacizumabe, seguindo protocolo clínico institucional e em associação à quimioterapia convencional.

3.8 Variáveis

Foram coletados os seguintes dados:

- Clinicodemográficos: idade, gênero, comorbidades, tabagismo, etilismo e história familiar de câncer colorretal.
- Neoplasia primária: localização, estadiamento tumoral e linfonodal, grau de diferenciação histológica, invasão angiolinfática ou perineural, perfuração tumoral e níveis de antígeno carcinoembrionário pré-ressecção hepática (CEA, em ng/mL).
- Metástases hepáticas: tempo até o diagnóstico, número, tamanho e distribuição dos nódulos.
- Per e pós-operatórios: quimioterapia neoadjuvante, tipo de operação, hepatectomia em dois tempos, ressecção colorretal simultânea, transfusão sanguínea peroperatória, complicações pós-operatórias (**Anexo 2**), tempo de internação, margens cirúrgicas e hepatectomias sequenciais.

Os dados referentes à sobrevida foram obtidos durante o acompanhamento ambulatorial, consulta aos prontuários ou via contato telefônico a familiares quando as consultas foram interrompidas sem notificação do óbito.

3.9 Análise histopatológica

O estadiamento seguiu os padrões preconizados de acordo com o *American Joint Committee on Cancer* para câncer de cólon e reto, 8ª edição²⁰. A classificação TNM detalhada encontra-se no **Anexo 1**. O procedimento cirúrgico foi classificado como R0, quando as margens cirúrgicas encontravam-se livres, como R1, quando distavam menos de 1mm da margem de ressecção, e como R2, na presença de doença macroscópica na borda de transecção hepática.

3.10 Análise estatística

A análise estatística teve como objetivo caracterizar os fatores prognósticos definidos como variáveis e estudar a sobrevida nos pacientes de acordo com as variáveis de interesse. As análises foram realizadas no *software* IBM SPSS® (Chicago, IL, USA) versão 23 para MAC (Macintosh®).

O estudo estatístico foi iniciado com a análise descritiva dos dados por meio de medidas de tendência central, dispersão e amplitude para variáveis contínuas – média e desvio padrão; mediana (percentil 50) e intervalo interquartilício (percentis 25 e 75); valores mínimo e máximo. A análise descritiva das variáveis categóricas foi realizada por meio de distribuição das frequências absolutas e relativas em cada categoria. Com a finalidade de testar a homogeneidade nas categorias de cada variável estudada, foi efetuado o teste de Qui-quadrado ($n > 4$) ou teste exato de Fisher ($n < 5$), considerando a existência de igualdade nas categorias das variáveis como hipótese nula (H_0). Assim, para variáveis com duas categorias, a hipótese nula considerada foi que haveria proporção (pr) igual a 50% em cada

categoria ($H_0: pr=0,5$); para três categorias, $H_0: pr=0,33$; para quatro categorias, $H_0: pr=0,25$.

O tempo mediano de sobrevida e o respectivo intervalo interquartil (IIQ) foram obtidos para os pacientes em geral e por categorias. A análise de sobrevida foi obtida pelo método de Kaplan-Meier, e teve como variável dependente a ocorrência de óbito em relação ao tempo, o qual foi mensurado em meses. Com a finalidade de aferir se havia diferença entre as curvas de sobrevivência foi utilizado o teste de log-rank. Obteve-se a sobrevida global aos 12, 36 e 60 meses.

Um modelo de regressão multivariado foi gerado para quantificar a relação entre um ou mais fatores de interesse na sobrevida dos pacientes. Com base nos resultados da análise univariada, selecionaram-se as variáveis cujos valores de p foram iguais ou inferiores a 0,20 ($p \leq 0,20$) como candidatas à composição da análise multivariada final. Utilizou-se a regressão de Cox para obtenção do modelo multivariado. Para a análise da sobrevida, o estimador obtido foi a razão de risco ou *hazard ratio* (HR), ou seja, a chance de óbito dividida pela chance de sobreviver ao longo de todo o espectro da curva de sobrevivência. Em todas as análises, o nível de significância considerado foi de 5% ($p < 0,05$).

4 RESULTADOS

4.1 Dados demográficos

Na **Tabela 1** estão representados os dados demográficos. Durante o período do estudo, foram realizadas 84 ressecções hepáticas por metástases secundárias a adenocarcinomas colorretais, em um total de 73 pacientes. A mediana de tempo de acompanhamento foi de 44 meses (3 – 140 meses). Houve predominância do sexo feminino (n=50; 68,5%), com mediana da idade de 54 anos (28 – 80 anos), de pacientes não tabagistas (n=59; 80,8%) e de não etilistas (n=65; 89,0%), com comorbidades (n=37; 50,7%) e sem história familiar de câncer colorretal em 82,2% (n=60).

Tabela 1 – Variáveis clinicodemográficas dos pacientes com metástases hepáticas de adenocarcinoma colorretal submetidos a tratamento cirúrgico com intenção curativa.

| Variável | N (%) | Valor p* |
|--|------------|----------|
| Idade | | |
| Mediana (min-max) | 54 (28-80) | 0,058 |
| Gênero | | |
| Feminino | 50 (68,5) | 0,089 |
| Masculino | 23 (31,5) | |
| Comorbidades | | |
| Não | 36 (49,3) | 0,632 |
| Sim | 37 (50,7) | |
| Etilismo | | |
| Não | 65 (89,0) | 0,0001 |
| Sim | 8 (11,0) | |
| Tabagismo | | |
| Não | 59 (80,8) | 0,084 |
| Sim | 14 (19,2) | |
| História familiar de neoplasia colorretal | | |
| Nao | 60 (82,2) | 0,835 |
| Sim | 13 (17,8) | |

* teste de homogeneidade entre categorias.

4.2 Neoplasia primária

A **tabela 2** mostra os resultados em relação à neoplasia primária. Os tumores à esquerda foram mais frequentes (n=54; 73,9%). Houve predomínio de neoplasias estadio T3 (n=44; 60,3%) com linfonodos positivos (n=46; 63,0%). Tumores bem ou moderadamente diferenciados foram os mais frequentes (n=60; 82,2%). Invasão angiolinfática esteve presente em 34 casos (46,6%), invasão perineural em 36 (49,3%) e tumores não perfurados em 57 casos (78,1%). A mediana do CEA foi igual a 11ng/mL (0,2 – 489).

Tabela 2 – Variáveis relativas ao tumor primário dos pacientes com metástases hepáticas de adenocarcinoma colorretal submetidos a tratamento cirúrgico com intenção curativa.

| Variável | N (%) | Valor p* |
|------------------------------------|--------------|-----------------|
| Localização | | |
| Cólon ascendente e transverso | 19 (26,1) | 0,111 |
| Cólon descendente, sigmoide e reto | 54 (73,9) | |
| Estadio T | | |
| T0 | 1 (1,4) | 0,214 |
| T1 | 1 (1,4) | |
| T2 | 8 (11,0) | |
| T3 | 44 (60,3) | |
| T4 | 16 (21,8) | |
| Faltantes | 3 (4,1) | |
| Estadio N | | |
| N0 | 21 (28,8) | 0,970 |
| N1 | 23 (31,5) | |
| N2 | 23 (31,5) | |
| NX | 3 (4,1) | |
| Faltantes | 3 (4,1) | |
| Diferenciação | | |
| Baixo/moderado | 60 (82,2) | 0,121 |
| Mucinoso/ Anel de sinete | 6 (8,2) | |
| Faltantes | 7 (9,6) | |
| Invasão angiolinfática | | |
| Não | 28 (38,4) | 0,078 |
| Sim | 34 (46,6) | |
| Faltantes | 11 (15,1) | |
| Invasão perineural | | |
| Não | 36 (49,3) | 0,042 |
| Sim | 26 (35,6) | |
| Faltantes | 11 (15,1) | |
| Perfuração | | |
| Não | 57 (78,1) | 0,441 |
| Sim | 5 (6,8) | |
| Faltantes | 11 (15,1) | |
| CEA (em ng/ml) | | |
| Mediana (min-max) | 11 (0,2-489) | 0,004 |

* teste de homogeneidade entre categorias.

4.3 Metástase hepática

Sobressaíram-se os tumores hepáticos sincrônicos (n=53; 72,6%), nódulos únicos (n=43; 58,9%), de distribuição unilobar (n=54; 74,0%) e diâmetro mediano de 40mm (1 – 110mm) (**Tabela 3**).

Tabela 3 – Variáveis relativas aos nódulos hepáticos dos pacientes com metástases hepáticas de adenocarcinoma colorretal submetidos a tratamento cirúrgico com intenção curativa.

| Variável | N (%) | Valor p* |
|-------------------------------|--------------|----------|
| Classificação | | |
| Sincrônica | 53 (72,6) | 0,007 |
| Metacrônica | 20 (27,4) | |
| Números de nódulos | | |
| 1 | 43 (58,9) | 0,012 |
| 2-3 | 17 (23,3) | |
| ≥ 4 | 13 (17,8) | |
| Distribuição | | |
| Unilobar | 54 (74,0) | 0,002 |
| Bilobar | 19 (26,0) | |
| Maior diâmetro (em mm) | | |
| Mediana (min-max) | 40 (4 – 110) | 0,066 |

* teste de homogeneidade entre categorias.

4.4 Operações e resultados peroperatórios

As **tabelas 4 e 5** mostram os resultados das variáveis peroperatórias. Quimioterapia neoadjuvante foi realizada em 65 pacientes (89,0%). Hepatectomia menor foi a ressecção mais frequente (n=38; 52,1%). A abordagem colorretal e hepática simultânea foi realizada em oito casos (11,0%) e, em sete (9,6%), a ressecção hepática foi em dois tempos. Hepatectomias sequencias foram realizadas em 11 pacientes devido a recidiva hepática isolada (15,1% dos casos), sendo que um paciente da amostra foi submetido a três hepatectomias após duas recidivas regionais.

A mediana de tempo de internação foi de cinco dias (3 – 30 dias), com baixa incidência de complicações (24,7%), não tendo ocorrido óbito pós-operatório. A ressecção com margens cirúrgicas livres foi obtida em 78,1% dos casos (n=57).

Tabela 4 – Variáveis relativas aos aspectos operatórios dos pacientes com metástases hepáticas de adenocarcinoma colorretal submetidos a tratamento cirúrgico com intenção curativa.

| Variável | N (%) | Valor p* |
|--|-----------|----------|
| Quimioterapia neoadjuvante | | |
| Não | 8 (11,0) | 0,058 |
| Sim | 65 (89,0) | |
| Hepatectomia | | |
| Menor | 40 (54,8) | 0,421 |
| Segmentectomias (até três segmentos) | 36 (49,3) | |
| Ressecções não anatômicas | 4 (5,4) | |
| Maior | 33 (45,2) | |
| Hepatectomia direita | 13 (17,8) | |
| Hepatectomia esquerda | 6 (8,2) | |
| Trissegmentectomia | 6 (8,2) | |
| Ressecções não anatômicas | 6 (8,2) | |
| Segmentectomias (quatro ou mais segmentos) | 2 (2,7) | |
| Ressecção colorretal simultânea | | |
| Não | 65 (89,0) | 0,686 |
| Sim | 8 (11,0) | |
| Hepatectomia em dois tempos | | |
| Não | 66 (90,4) | 0,245 |
| Sim | 7 (9,6) | |
| Ligadura da veia porta | 5 (6,8) | |
| Embolização portal | 1 (1,3) | |
| ALPPS† | 1 (1,3) | |

* teste de homogeneidade entre categorias. † ALPPS: *Associated Liver Partition and Portal Vein Ligation*.

Tabela 5 – Variáveis relativas aos aspectos pós-operatórios e patológicos dos pacientes com metástases hepáticas de adenocarcinoma colorretal submetidos a tratamento cirúrgico com intenção curativa.

| Variável | N (%) | Valor p* |
|---|--------------|-----------------|
| Transfusão peroperatória | | |
| Não | 66 (90,4) | 0,683 |
| Sim | 7 (9,6) | |
| Complicações pós-operatórias (Clavien-Dindo) & | | |
| 0 | 55 (75,3) | 0,316 |
| I e II | 13 (17,8) | |
| III e IV | 5 (6,8) | |
| V | 0 (0) | |
| Tempo de internação (dias) | | |
| Mediana (min-max) | 5 (3 – 30) | 0,565 |
| Classificação da operação | | |
| R0 | 57 (78,1) | 0,101 |
| R1 | 16 (21,9) | |
| R2 | 0 (0) | |
| Hepatectomias sequenciais | | |
| Não | 62 (84,9) | 0,874 |
| Sim | 11 (15,1) | |

* teste de homogeneidade entre categorias; & Classificação de Clavien Dindo

– Anexo 2.

4.5 Análise da Sobrevida

Os gráficos de Kaplan-Meier (**Figuras 2 e 3**) ilustram a sobrevida geral e a sobrevida livre de doença. A mediana de sobrevida desde a ressecção do tumor primário foi de 55 meses, desde a primeira hepatectomia de 42 meses e a mediana da sobrevida livre de doença foi de 31 meses. A sobrevida geral foi de 98,6%, 74,9% e 48,8%, em 1, 3, 5 anos, respectivamente. A sobrevida livre de doença foi de 95,5%, 44,8% e 27,5% em 1, 3, 5 anos, respectivamente.

Figura 2 – Curva de sobrevida geral pelo método de Kaplan-Meier em pacientes com metástases hepáticas de adenocarcinoma colorretal submetidos a tratamento cirúrgico com intenção curativa.

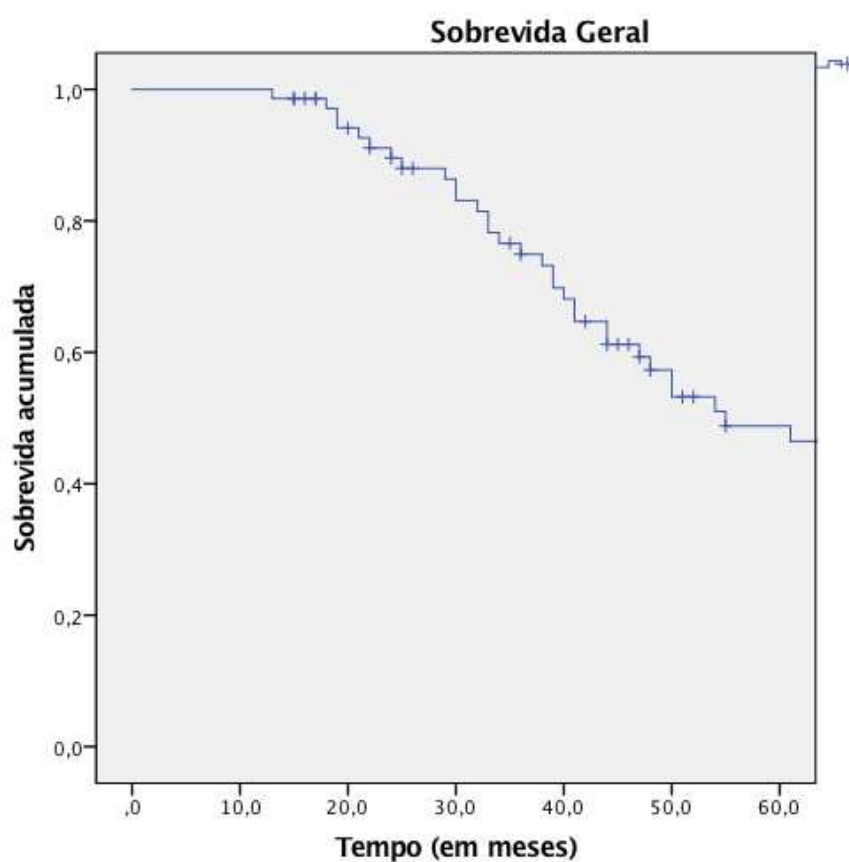
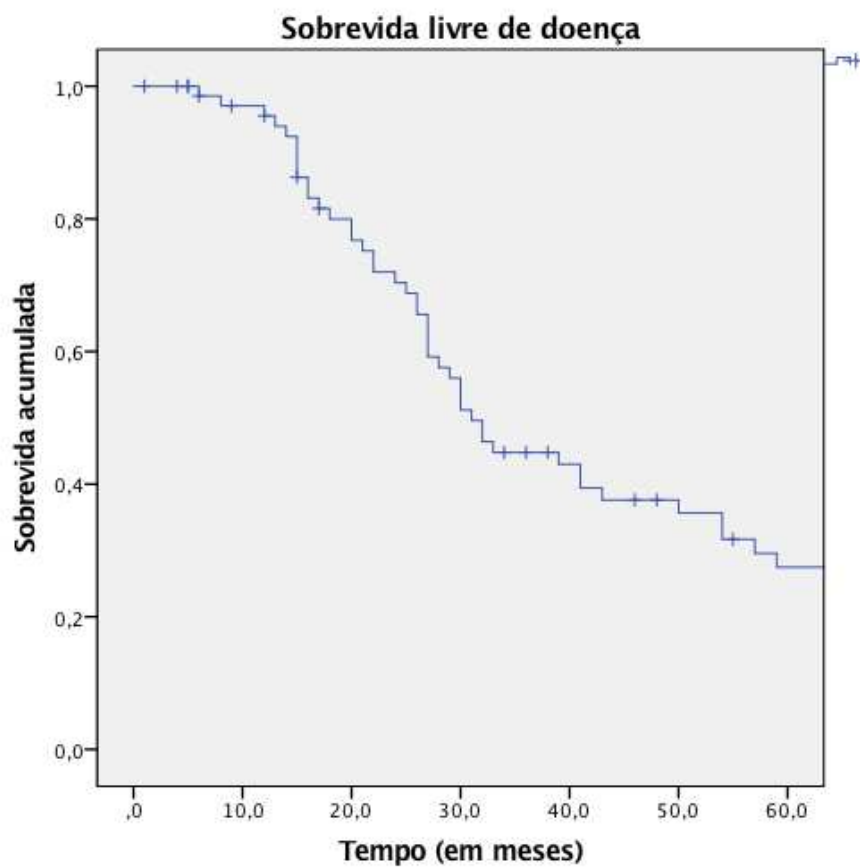


Figura 3 – Curva de sobrevida livre de doença pelo método de Kaplan-Meier em pacientes com metástases hepáticas de adenocarcinoma colorretal submetidos a tratamento cirúrgico com intenção curativa.



4.6 Análise univariada

O resultado da análise univariada referente a cada variável está representado nas **tabelas 6 e 7**. Subtipos histológicos indiferenciados, como células em anel de sinete e tipo mucinoso, foram fatores de pior prognóstico (sobrevida global de 22,2% em 5 anos) quando comparados aos tipos bem ou moderadamente diferenciados (sobrevida global de 49,6% em 5 anos; $p=0,050$). Outro fator relevante foi a presença de invasão angiolinfática (sobrevida global em 5 anos 34,6% vs 71,7%; $p=0,021$) (**Figura 4**).

Pacientes com tumores sincrônicos, presença de quatro ou mais nódulos, acometimento bilobar e maior nódulo com diâmetro igual ou superior a 50mm também comprometeram significativamente a sobrevida global.

Em relação à ressecção hepática, não apresentaram significância estatística a realização de quimioterapia neoadjuvante, a extensão da hepatectomia, transfusões ou complicações peroperatórias. Além disso, margens cirúrgicas positivas também não impactaram de forma significativa a sobrevida global. Pacientes submetidos a ressecções hepáticas e colorretais simultâneas não apresentaram prejuízo na evolução a longo prazo ($p=0,208$), enquanto aqueles que realizaram hepatectomias sequencias evoluíram com maior sobrevida (sobrevida global em 5 anos 72,7% vs 42,9%; $p=0,043$).

Tabela 6 – Análise univariada de fatores prognósticos relacionados ao tumor primário para a sobrevida mediana e sobrevida global em 5 anos em pacientes com metástases hepáticas de adenocarcinoma colorretal submetidos a tratamento cirúrgico com intenção curativa.

| Variável | Sobrevida (meses) (P25; P75) | SG 5 anos (%) | Valor p* |
|--------------------------------------|-------------------------------------|----------------------|-----------------|
| Localização | | | |
| Cólon ascendente e transverso | 41 (27-54) | 40,1% | 0,282 |
| Cólon descendente, sigmoide e reto | 61 (29-92) | 52,7% | |
| Estadio T | | | |
| T0-T2 | 89 (60-119) | 70,0% | 0,186 |
| T3-T4 | 54 (44-63) | 44,7% | |
| Estadio N | | | |
| N0 | 88 (38-117) | 64,0% | 0,228 |
| N+ | 50 (38-61) | 40,9% | |
| Diferenciação | | | |
| Baixo/moderado | 55 (23-86) | 49,6% | 0,050 |
| Mucinoso/Anel de sinete | 39 (3-74) | 22,2% | |
| Invasão angiolinfática | | | |
| Não | 77 (62-103) | 71,7% | 0,021 |
| Sim | 48 (24-61) | 34,6% | |
| Invasão perineural | | | |
| Não | 83 (44-121) | 59,4% | 0,346 |
| Sim | 48 (35-60) | 37,5% | |
| Perfuração | | | |
| Não | 61 (29-92) | 50,4% | 0,704 |
| Sim | 48 (37-58) | 37,5% | |
| Ressecção hepática simultânea | | | |
| Não | 55 (26-83) | 49,5% | 0,208 |
| Sim | 30 (5-54) | 42,9% | |

* teste de log-rank para diferenças entre curvas de sobrevivência.

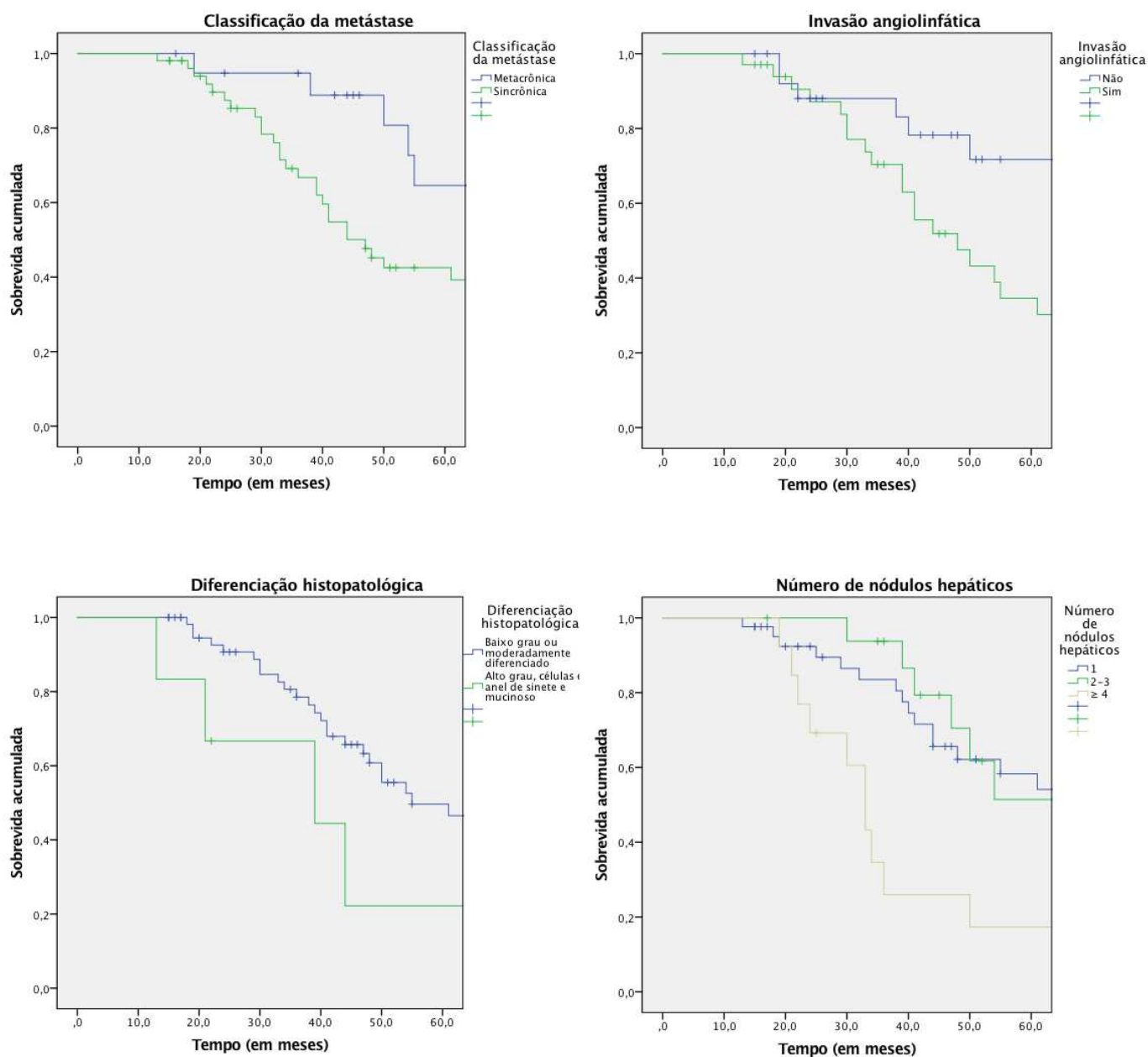
Tabela 7 – Análise univariada de fatores prognósticos relacionados às metástases hepáticas para a sobrevida mediana e sobrevida global em 5 anos em pacientes com metástases hepáticas de adenocarcinoma colorretal submetidos a tratamento cirúrgico com intenção curativa.

| Variável | Sobrevida (meses) (P25; P75) | SG 5 anos (%) | Valor p* |
|---|-------------------------------------|----------------------|-----------------|
| Classificação | | | |
| Sincrônica | 47 (38-55) | 42,5% | 0,020 |
| Metacrônica | 97 (70-123) | 64,6% | |
| Números de nódulos | | | |
| 1 | 83 (37-128) | 58,3% | 0,004 |
| 2-3 | 79 (47-110) | 51,4% | |
| ≥ 4 | 33 (28-37) | 17,3% | |
| Distribuição | | | |
| Unilobar | 83 (49-116) | 61,3% | 0,019 |
| Bilobar | 47 (32-61) | 19,8% | |
| Maior diâmetro (em mm) | | | |
| < 50mm | 61 (31-90) | 51,6% | 0,027 |
| ≥ 50mm | 41 (25-56) | 42,4% | |
| Quimioterapia neoadjuvante | | | |
| Não | 68 (57-79) | 64,3% | 0,480 |
| Sim | 55 (26-83) | 48,1% | |
| Hepatectomia | | | |
| Menor | 92 (28-115) | 52,6% | 0,190 |
| Maior | 50 (27-72) | 45,4% | |
| Hepatectomia em dois tempos | | | |
| Não | 50 (40-59) | 44,3% | 0,183 |
| Sim | 83 (74-91) | 62,5% | |
| Transfusão peroperatória | | | |
| Não | 88 (26-126) | 57,1% | 0,469 |
| Sim | 55 (27-82) | 48,5% | |
| Complicações pós-operatórias^{&} | | | |
| 0, I e II | 61 (31-90) | 50,0% | 0,300 |
| III e IV | 39 (19-58) | 40,0% | |
| Classificação da cirurgia | | | |
| R0 | 79 (46-111) | 54,2% | 0,164 |
| R1 | 44 (33-54) | 28,9% | |
| Hepatectomias sequenciais | | | |
| Não | 50 (38-61) | 72,7% | 0,043 |
| Sim | 92 (56-127) | 42,9% | |

* teste de log-rank para diferenças entre curvas de sobrevivência;

& Classificação de Clavien Dindo – **Anexo 2**.

Figura 4 – Curvas de sobrevida em relação a diferenciação histológica ($p=0,050$), invasão angiolinfática ($p=0,021$), classificação da metástase ($p=0,020$) e número de nódulos hepáticos ($p=0,004$) pelo método de Kaplan-Meier em pacientes com metástases hepáticas de adenocarcinoma colorretal submetidos a tratamento cirúrgico com intenção curativa. Teste de igualdade entre curvas de log-rank.



4.7 Análise multivariada

Na análise multivariada foram consideradas as seguintes variáveis: diferenciação do tumor primário, invasão angiolinfática, classificação da metástase, número de nódulos hepáticos, diâmetro do maior nódulo, tipo da hepatectomia, hepatectomia em dois tempos, margens histopatológicas e realização de hepatectomias sequenciais. A distribuição bilobar da metástase não foi levada para esta análise por apresentar colinearidade com o número de nódulos.

Três fatores independentes de pior prognóstico foram identificados: presença de invasão angiolinfática, metástases sincrônicas e número de nódulos hepáticos igual ou superior a quatro. Realização de hepatectomia em dois tempos foi fator independente de melhor prognóstico (**Tabela 8**).

Tabela 8 – Análise multivariada de fatores prognósticos para sobrevida global em pacientes com metástases hepáticas de adenocarcinoma colorretal submetidos a tratamento cirúrgico com intenção curativa.

| Variável | HR | IC 95% | Valor p |
|--|-----------|----------------|----------------|
| Diferenciação histológica | | | |
| Baixo/moderado | - | | |
| Mucinoso/Células em anel de sinete | 2,9 | 0,840 – 10,437 | 0,091 |
| Invasão angiolinfática | | | |
| Não | - | | |
| Sim | 2,7 | 1,106 – 6,768 | 0,029 |
| Classificação da metástase | | | |
| Sincrônica | 2,8 | 1,069 – 7,365 | 0,036 |
| Metacrônica | - | | |
| Números de nódulos | | | |
| < 4 | - | | |
| ≥ 4 | 1,7 | 1,046 – 2,967 | 0,033 |
| Diâmetro do maior nódulo ≥ 50mm | - | - | 0,361 |
| Hepatectomia | | | |
| Menor | | | |
| Maior | - | - | 0,443 |
| Hepatectomia em dois tempos | | | |
| Não | - | | - |
| Sim | 0,2 | 0,067 – 0,937 | 0,040 |
| Margens comprometidas | - | - | 0,230 |
| Hepatectomias sequenciais | - | - | 0,131 |

HR: Hazard ratio; IC: intervalo de confiança.

5 DISCUSSÃO

Resultados do presente trabalho corroboram os dados da literatura que a ressecção hepática de metástases de adenocarcinoma colorretal pode ser realizada de maneira segura e com sobrevida global em 5 anos de 48,8%. Diversos fatores influenciam no prognóstico desses pacientes, especialmente a invasão angiolinfática no tumor colônico, o tempo de diagnóstico dos nódulos hepáticos em relação à neoplasia primária, presença de quatro ou mais metástases hepáticas e a realização de hepatectomia em dois tempos.

Em relação à localização do tumor primário, no presente trabalho, a diferença na sobrevida entre os tumores de cólon direito e esquerdo (sobrevida global em 5 anos 40,1% vs 52,7%, respectivamente) não demonstrou significância estatística após análise univariada ($p=0,282$). A avaliação das neoplasias de cólon direito e esquerdo separadamente é atribuída ao fato de terem origem embriológica distinta e apresentarem diferenças epidemiológicas, clínicas, endoscópicas, histopatológicas e moleculares²⁴. Essas neoplasias respondem de forma diferente à quimioterapia e terapia imunobiológica, com tumores à direita mais responsivos ao anti-VEGF e aqueles à esquerda ao anti-EGFR²⁵. Séries expressivas demonstraram melhor prognóstico de lesões à esquerda, embora recente coorte retrospectiva norte-americana com 221 pacientes falhou em evidenciar essa diferença baseada na topografia da neoplasia primária^{24,26-29}. Por outro lado, Yamashita et al. evidenciaram que o status mutacional do gene KRAS se mostrava como preditor independente de sobrevida após

tratamento de metástases hepáticas, a despeito da topografia da neoplasia colônica, enquanto Sasaki et al. demonstraram o impacto prognóstico do KRAS apenas em tumores à esquerda^{29,30}. Dessa forma, não há consenso na literatura quanto ao impacto da localização do tumor primário, embora trabalhos recentes sugiram que possíveis diferenças possam residir em perfis de mutações genéticas distintas.

Outros dados importantes a serem considerados, em relação ao tumor primário, foram os estadios T e N, que também não se mostraram relevantes na predição da sobrevida global neste trabalho. Escores clínicos relevantes como os escores de Nordlinger e Fong, e o índice de Basingstoke, incluem o estadio N em seu cálculo de risco, demonstrando impacto desse fator na predição de sobrevida^{10,14,31,32}. Entretanto, diversos outros estudos e escores falharam em reproduzir tal significância, como o estudo de Reissfelder et al., que se propôs a validar cinco escores prognósticos, e os índices de Iwatsuki e da Mayo Clinic^{11,15,16}. Uma vez que o estadiamento linfonodal é influenciado por diversos fatores como a idade do paciente, resposta imunológica, estadio T, sítio primário e terapia neoadjuvante, trabalhos têm proposto a utilização da razão de linfonodos como melhor ferramenta de classificação, inclusive como preditor independente de sobrevida global e livre de doença em pacientes submetidos a ressecção hepática curativa de metástases colorretais³¹. Finalmente, assim como no caso da topografia do tumor primário, não é possível estabelecer uma definição do papel do estadio N no desfecho após tratamento de metástase hepáticas colorretais.

O nível de CEA pré-ressecção hepática também não impactou significativamente na sobrevida em diversos cenários analisados. De forma

semelhante ao estadiamento linfonodal, não há consenso na literatura acerca do impacto dessas medidas na sobrevida após a hepatectomia. Dentre os cinco escores clínicos mais difundidos, três utilizam o CEA para prever sobrevida, sendo eles o índice de Basingstoke e os escores de Nordlinger e Fong^{10,14,32}, e ambos consideram pontos de corte distintos de 60ng/dL, 30ng/dL e 200ng/dL, respectivamente. Independente dos valores utilizados, a diferença de sobrevida não foi significativa entre nossos pacientes.

A invasão angiolinfática no tumor primário foi um dos mais importantes fatores de influência na sobrevida dos pacientes no presente trabalho, com significância nas análises uni e multivariada (sobrevida global em 5 anos 34,6% vs 71,7%; $p=0,021$). Este resultado pode ser explicado pelo fato de esta invasão estar relacionada com a agressividade tumoral, grau de invasão local e recorrência oncológica. Entretanto, não foram encontradas referências na literatura do impacto deste achado histopatológico no prognóstico após ressecção de metástases hepáticas colorretais. Por outro lado, outros parâmetros de pior prognóstico como invasão perineural e perfuração tumoral não se mostraram relevantes na análise.

Quanto ao tempo de aparecimento dos nódulos hepáticos, as metástases sincrônicas apresentaram importante relação com a sobrevida. Vários autores corroboraram o impacto desse parâmetro na sobrevida, utilizando-se de diferentes períodos de tempo para definição de metástase sincrônica, como o diagnóstico simultâneo à lesão no cólon^{5,8}, em até seis meses⁵, em até 12 meses¹⁰, em até 24 meses³² e em até 30 meses^{11,16}. Em contrapartida, trabalhos que falharam em demonstrar impacto na sobrevida

também utilizaram intervalos de tempo distintos, como no momento do diagnóstico do primário¹⁵ ou em até três meses deste^{15,33}.

Apesar dessas diferenças conceituais, a constatação concomitante de metástases hepáticas à época do achado do tumor primário indica diagnóstico tardio da neoplasia ou, mais comumente, comportamento mais agressivo e biologia tumoral desfavorável, sendo, portanto, esperada pior sobrevida. Outro possível fator a se considerar é o fato de pacientes com nódulos metacrônicos possivelmente serem diagnosticados com metástases menos avançadas em comparação aos com doença sincrônica, uma vez que, após o diagnóstico do tumor de cólon, realizam rigoroso processo de acompanhamento com consultas, exames laboratoriais e de imagem periódicos. Nessa casuística, indivíduos com metástase metacrônica possuíram maior chance de apresentar nódulos únicos ($p=0,035$), embora não tenha sido demonstrada associação em apresentar nódulos menores do que 50mm ($p=0,868$) (dados não apresentados).

Quanto ao número, tamanho e distribuição das metástases hepáticas, todos foram preditores de sobrevida após análise univariada, embora apenas o número de nódulos tenha permanecido significativo após a análise multivariada. Estes fatores também indicam neoplasias mais avançadas, agressivas e com biologia tumoral desfavorável. Em relação ao número de nódulos hepáticos, Rees et al. demonstraram impacto importante na sobrevida em pacientes com mais de três nódulos (SG 5 anos 23,2% vs 37,8%, $p=0,023$), enquanto Fong et al., em análise retrospectiva de 1001 hepatectomias, evidenciaram que pacientes com mais de um nódulo apresentavam risco 1,7 vezes maior de falecer em relação àqueles com

tumores únicos (HR 1,7, $p=0,0004$)^{10,14}. Entretanto, Rees et al. e Scheele et al. também demonstraram que, se completamente ressecadas e com margens livres, a quantidade de lesões não impacta na sobrevida^{8,14}.

Com relação ao tamanho dos nódulos hepáticos, destacam-se que as maiores séries e escores clínicos consideram o diâmetro maior ou igual a 5cm como fator preditivo de menor sobrevida^{9,14,15,34}, à exceção dos trabalhos de Zakaria et al.¹⁶ e Iwatsuki et al.¹¹, que utilizaram o ponto de corte maior ou igual a 8cm. Uma vez que a grande maioria dessas publicações leva em consideração séries que incluem pacientes operados desde a década de 60, isto é, anteriormente aos atuais protocolos de quimioterapia, recentemente tem sido demonstrado que o parâmetro tamanho pode não ser tão confiável. Em uma análise retrospectiva com 432 pacientes e uma taxa de quimioterapia pré-operatória de cerca de 60%, John et al. falharam em demonstrar significância ao se utilizar número e diâmetro das metástases como fatores prognósticos, dentre outras variáveis³⁴. Uma possível explicação é que o uso mais difundido de terapias neoadjuvantes possa influenciar não só o diâmetro do nódulo, como também a indicação operatória³⁵.

Na presente dissertação, 89% dos pacientes foram submetidos a quimioterapia neoadjuvante para a ressecção hepática, número elevado em comparação às séries clássicas que variam de 0% a 60%^{10,14,34}. A indicação de quimioterapia nessas circunstâncias aumentou especialmente desde o ensaio prospectivo e aleatorizado de Nordlinger et al. (EORTC trial 40983), em 2008, que utilizou o esquema FOLFOX pré-operatório, com aumento da sobrevida livre de progressão da doença em 3 anos de 33,2% para 42,4%

($p=0,025$)³⁶. A mesma publicação demonstrou aumento de complicações pós-operatórias de 16% para 25% ($p=0,04$), com destaque para fístula biliar (8%), coleção intra-abdominal (7%) e insuficiência hepática (7%), taxas comparáveis às deste trabalho, em que se demonstrou incidência de complicações de 24,7%³⁵. Apesar disso, neste trabalho, a realização de quimioterapia neoadjuvante não demonstrou impacto na sobrevida, provavelmente em decorrência da alta prevalência de pacientes submetidos à quimioterapia.

A maioria dos pacientes foi submetida a hepatectomias menores (54,8%), preponderando segmentectomias de até dois segmentos (49,3%). Tais achados não apresentaram relação prognóstica após análise estatística. As maiores séries da literatura também não evidenciaram grande impacto desta variável na sobrevida. Entretanto, uma vez que ressecções maiores podem implicar em taxas de complicações mais elevadas, especialmente a insuficiência hepática pós-operatória, tem se preconizado e demonstrado a eficácia e segurança na utilização de técnicas preservadoras de parênquima, como ressecções não anatômicas e terapia com radiofrequência. Em recente revisão sistemática comparando técnicas preservadoras de parênquima e ressecções anatômicas, incluindo 2505 pacientes, não houve diferença na incidência de margens cirúrgicas comprometidas, tempo de internação e sobrevida global em 5 anos (44,7% vs 44,6%, respectivamente; $p=0,97$)³⁷.

A hepatectomia em dois tempos foi empregada em 9,6% dos casos, sendo que esses pacientes apresentaram risco de óbito 80% menor em relação ao restante da coorte (HR 0,2; IC 95% 0,067 – 0,937; $p=0,040$). O emprego da hepatectomia em dois tempos é importante alternativa a

ressecções hepáticas maiores, em casos de tumores bilobares, permitindo a hipertrofia do remanescente hepático e, conseqüentemente, reduzindo o risco de insuficiência hepática pós-operatória. Em recente publicação, Mizuno et al. compararam pacientes com metástases colorretais bilobares submetidos a ressecção em um ou dois tempos, demonstrando menor incidência de complicações pós-operatórias maiores (24% vs 16%, respectivamente; $p=0,03$) e de insuficiência hepática pós-operatória (20% vs 6%, respectivamente; $p=0,001$), além de sobrevida global em 5 anos superior desta última (24% vs 35%, respectivamente; $p=0,016$)³⁸. Dessa forma, pode-se inferir que essas técnicas não só possibilitam a abordagem cirúrgica em casos limítrofes, como também apresentam benefício de sobrevida.

A classificação de Clavien-Dindo, inicialmente proposta em 1992, revisada em 2004 e recentemente traduzida e validada para a língua portuguesa, foi utilizada na análise das complicações dessa amostra³⁹⁻⁴⁰. A taxa de complicações foi de 24,7%, sendo 17,8% complicações menores e 6,8% maiores, e essa variável não apresentou impacto na sobrevida dos pacientes. Destaca-se, no presente trabalho, a baixa necessidade de transfusão peroperatória (9,6%), o reduzido tempo de internação hospitalar (mediana 5 dias; 3 – 30 dias) e ausência de óbitos pós-operatórios. Alguns trabalhos demonstraram o impacto das complicações na sobrevida após a ressecção de metástases hepáticas colorretais, incluindo uma série brasileira que evidenciou um impacto significativo na sobrevida global em 5 anos (HR 2,7; $p=0,046$)^{18,41,42}. A transfusão peroperatória, frequentemente apontada como fator preditor em diversos cenários oncológicos, foi considerada fator prognóstico em análise retrospectiva de 662 pacientes da Mayo Clinic,

embora não tenha sido demonstrada associação em diversos outros trabalhos^{5,15,16}. Dessa forma, acredita-se que complicações e transfusões peroperatórias sugiram procedimentos tecnicamente difíceis, maiores, mais longos e, conseqüentemente, com maior impacto na sobrevida, embora essa associação não tenha sido demonstrada na presente análise, provavelmente em função da baixa incidência desses achados.

Ressecções hepáticas com margens cirúrgicas livres foram obtidas em 78,1% dos casos e essa variável não apresentou impacto na sobrevida. A taxa de margens positiva encontrada na literatura varia de 0 a 37,8%⁴⁴. Essa grande variabilidade se deve ao fato de não haver concordância na definição de margens cirúrgicas mínimas. Por exemplo, um consenso de especialistas formado pela Associação Americana Hepato-Pancreato-Biliar (*American Hepato-Pancreato-Biliary Association*), Sociedade para Cirurgia do Trato Alimentar (*Surgery of the Alimentary Tract*) e Sociedade de Cirurgia Oncológica (*Society of Surgical Oncology*), em 2006, concluiu que margens maiores que 1cm deveriam ser preconizadas^{44,45}. Outra reunião semelhante realizada em 2012 e composta pelas mesmas sociedades falhou em definir recomendações definitivas acerca do tema^{44,46}. Em 2015, o Grupo de Especialistas em Cirurgia Oncológica para o Manejo de Metástases Hepáticas (*Expert Group on OncoSurgery Management of Liver Metastases*) publicou trabalho atestando que o objetivo do tratamento são margens cirúrgicas livres, com margem mínima > 1mm considerada suficiente^{44,47}.

A fim de se avaliar essas divergências, recente meta-análise de 2017 composta de 11147 pacientes concluiu que margens > 1cm apresentam benefício de sobrevida global em 3, 5 e 10 anos em relação a margens

mínimas > 1mm (RR=0,86, p=0,39; RR=0,91, 0,003; e RR=0,94, p=0,054, respectivamente) e que essa última também apresenta benefício em relação a margens submilimétricas (RR=0,80, p=0,255, em 5 anos)⁴⁴. Por outro lado, considerando como positivas margens < 1mm, Muratore et al. também não conseguiram demonstrar a influência da ressecção R1 na sobrevida livre de doença em 5 anos (30,2% vs 37,2%, p=0,60), além de diversos outros estudos encontrados na literatura^{35,48-51}.

Esses diferentes achados podem ser explicados não só pela ausência de consenso na definição de margens positivas, como também pela grande manipulação da margem de ressecção de acordo com a técnica de transecção hepática utilizada, ocasionando não só carbonização e perda de parênquima ao redor das lesões, como também fraturas na peça por onde se penetra a tinta utilizada nos protocolos de anatomia patológica para avaliação das margens, gerando, portanto, superestimação no número de margens acometidas^{51,52}.

Além disso, recente estudo de Sasaki et al. demonstrou que as margens cirúrgicas devem ser definidas de acordo com o *status* da maior lesão hepática, uma vez que, quando comprometidas em lesões satélites, não foi evidenciado comprometimento significativo da sobrevida (HR=1,56, p=0,080)³⁵. Também deve-se mencionar que outros trabalhos sugerem que a quimioterapia adjuvante pode dirimir a influência da positividade das margens na sobrevida, como recente publicação de Miller et al. demonstrando o impacto dessas em pacientes que receberam (HR=3,32, p=0,0077) e não receberam (HR=1,0, p=0,99) terapia pós-operatória⁵³. Por fim, outro possível fator influenciador no resultado final é o *status* mutacional do gene KRAS,

uma vez que, embora margens > 1mm tenham sido firmadas como fator prognóstico em pacientes com o gene selvagem, pacientes com tumores com KRAS mutado não sofriram influência da distância do nódulo para a área de ressecção⁵⁴.

Desta forma, não há consenso do ponto de corte para se definir margens cirúrgicas mínimas para a ressecção hepática de metástases colorretais e de sua real influência na sobrevida, embora, aparentemente, diversos fatores contribuam para essa análise, como técnica operatória, análise histopatológica padronizada, relação com a maior lesão hepática, mutações genéticas e quimioterapia adjuvante.

Em relação a toda a amostra, 70,8% dos pacientes apresentaram recorrência, enquanto apenas 31,9% com recidiva hepática. A taxa de 15,1% de hepatectomias sequenciais para tratamento da recorrência hepática após a primeira ressecção apresentou impacto na sobrevida ($p=0,043$). Esses pacientes não apresentaram maior incidência de complicações ($p=0,395$), embora tenham evoluído com maior tempo de internação em comparação aos que se submeteram à primeira hepatectomia (média 6,8 vs 4,0 dias, $p=0,049$) (dados não apresentados). Em trabalho retrospectivo com 952 pacientes, a recorrência geral foi de 62%, com acometimento hepático em 26%, sendo que 27% dos pacientes que recorreram foram submetidos a cirurgia de resgate e cerca de um quarto destes mantiveram-se sem evidências de doença durante o tempo de acompanhamento⁵⁵. Existem relatos consistentes da realização de terceira hepatectomia em casos selecionados de segunda recidiva hepática isolada, como no trabalho de Adam et al. que apresenta casuística de 60 pacientes ao longo do período de

26 anos, com impacto significativo na sobrevida global em 5 anos (32% vs 5%, $p=0,0001$)⁵⁶. Conforme demonstrado, pacientes com recidiva hepática isolada se beneficiam de hepatectomias sequenciais, sem aumento do risco de complicações e com benefício de sobrevida.

Baseados nas primeiras casuísticas descritas na literatura e com o intuito de prever a sobrevida de maneira mais precisa e programar o tratamento de pacientes com metástases hepáticas de tumores colorretais, diversos escores clínicos foram propostos ao longo das últimas duas décadas. Destacam-se os escores de Nordlinger, de Fong, de Iwatsuki, da Mayo Clinic e o índice de Basingstoke^{10,11,14,16,32}. Entretanto, os quatro primeiros indicadores baseiam-se em casuísticas que variam de 1960 a 1995, não refletindo as atuais condutas terapêuticas e, conseqüentemente, de validade clínica incerta. A fim de diminuir as diferenças temporais no tratamento desses pacientes, o último índice foi proposto em 2008. Uma vez que tais escores provêm de validações prospectivas dentro de uma mesma instituição, Reissfelder et al. se propuseram, em 2009, a realizar uma validação independente, com a casuística de pacientes de 2002 a 2008, demonstrando que apenas os escores de Fong e de Iwatsuki se mantiveram como preditores de prognóstico nessa coorte específica de pacientes¹⁵. Em função da complexidade desses índices, recentemente foi proposto um método simples de estratificação levando em consideração unicamente o tamanho e a quantidade de nódulos hepáticos, denominado *Tumor Burden Score*, com excelente discriminação prognóstica ($p<0,05$)⁵⁶. A **tabela 9** expõe as diferenças de fatores prognósticos encontrados nessa análise e nos demais trabalhos avaliados.

Existem limitações a serem consideradas na análise dessa dissertação. Pacientes que tiveram a cirurgia do cólon realizada em diferentes hospitais podem ter tido as análises dos laudos histopatológicos prejudicadas. Outra limitação foi não ter sido avaliado o impacto da quimioterapia adjuvante nesse cenário, entretanto esta análise não foi objetivo deste trabalho.

Estudos futuros com maior número de pacientes, com maior tempo de seguimento e avaliação prospectiva serão úteis na validação destes e de outros fatores prognósticos anteriormente propostos. Além disso, outros aspectos merecem ser abordados nessas análises, como o papel do perfil genético tumoral e a quimioterapia adjuvante nesse cenário.

O grupo de pacientes com adenocarcinoma colorretal estadio IV é muito heterogêneo, mas o tratamento cirúrgico de metástases hepáticas ressecáveis determina grande benefício de sobrevida e chance de cura. Diversos fatores prognósticos podem ser utilizados na predição de sobrevida e tomada de decisões clínicas como a invasão angiolinfática no tumor primário, o aparecimento dos nódulos em até seis meses do diagnóstico da neoplasia de cólon, o número de nódulos hepáticos e a utilização de técnicas de ressecção hepática em dois tempos.

Tabela 9 – Comparação de fatores prognósticos de sobrevida global em 5 anos após análise multivariada do presente estudo e de demais trabalhos avaliados.

| Autor | / Período | N | SG | Fatores de risco | | | | | | | | | |
|-------------------------|-----------|------|------|------------------|---------------------------|-----------|-------------------------------|------------|-------------------|----------------|---------------|----------------|--------------------------|
| Centro | | | 5 | | | | | | | | | | |
| | | | anos | | | | | | | | | | |
| | | | (%) | | | | | | | | | | |
| | | | | Idade | Pouco diferenciado | N+ | Invasão angiolinfática | CEA | Sincrônico | Tamanho | Número | Bilobar | Margens Positivas |
| Nordlinger ⁹ | 1968- | 1568 | 28 | S | N/I | S | N/I | S | S | S | S | N | S |
| 85 centros | 1990 | | | | | | | | | | | | |
| Fong ¹⁰ | 1985- | 1001 | 36 | N | N/I | S | N/I | S | S | S | S | N | S |
| MSKCC | 1998 | | | | | | | | | | | | |
| Iwatsuki ¹¹ | 1981- | 305 | 32,3 | N | N | N | N/I | N/I | S | S | S | S | N |
| PMC | 1996 | | | | | | | | | | | | |
| Zakaria ¹⁶ | 1960- | 662 | 37 | N | N | N | N/I | N | S | S | N | N | N |
| Mayo Clinic | 1995 | | | | | | | | | | | | |
| Rees ¹⁴ | 1987- | 929 | 36 | N | S | S | N/I | S | N | S | S | N | S |
| Basingstoke | 2005 | | | | | | | | | | | | |
| Ribeiro ¹⁷ | 1998- | 170 | 64,9 | N/I | N/I | N | N/I | N | N | N | N | S | N |
| AC | 2009 | | | | | | | | | | | | |
| Camargo | | | | | | | | | | | | | |
| Presente estudo | 2002- | 73 | 48,8 | N | N | N | S | N | S | N | S | N | N |
| | 2018 | | | | | | | | | | | | |
| HC-UFMG | | | | | | | | | | | | | |

N: não; S: sim. N/I: não informado

6 CONCLUSÃO

A sobrevida global dos pacientes com diagnóstico de adenocarcinoma colorretal com metástase hepáticas ressecadas foi de 98,6%, 74,9% e 48,8%, em 1, 3, 5 anos, respectivamente.

Os fatores com impacto na sobrevida após a análise univariada foram grau de diferenciação e invasão angiolinfática no tumor primário, metástases sincrônicas, número, distribuição bilobar e diâmetro máximo maior que 50mm dos nódulos hepáticos.

Na análise multivariada foram identificados três fatores independentes de pior prognóstico: presença de invasão angiolinfática no tumor primário, metástases sincrônicas, número de nódulos hepáticos igual ou superior a quatro. A realização de hepatectomia em dois tempos foi fator independente de melhor prognóstico.

7 REFERÊNCIAS

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(1):7-30.
2. Estimativa 2018. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva – INCA, Rio de Janeiro.
3. Bengmark S, Hafstrom L. The natural history of primary and secondary malignant tumors of the liver. I. The prognosis for patients with hepatic metastases from colonic and rectal carcinoma by laparotomy. *Cancer.* 1969;23:198–202.
4. Bengtsson G, Carlsson G, Hafstrom L, Jonsson PE. Natural history of patients with untreated liver metastases from colorectal cancer. *Am J Surg.* 1981;141:586–9.
5. Simmonds PC, Primrose JN, Colquitt JL, Garden OJ, Poston GJ, Rees M. Surgical resection of hepatic metastases from colorectal cancer: A systematic review of published studies. *British Journal of Cancer.* 2006;94:982–999.
6. Ferrarotto R, Pathak P, Maru D, Adarwal A, Overman M, Hoff PM, Kopetz S. Durable complete responses in metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy alone. *Clin Colorectal Cancer.* 2011;10(3):178-182.
7. Foster JH. Survival after liver resection for secondary tumors. *The American Journal of Surgery.* 1978;135:389-394.
8. Scheele J, Stang R, Altendorf-Hofmann A, Paul M. Resection of colorectal liver metastases. *World Journal of Surgery.* 1995;19:59-71.
9. Nordlinger B, Vaillant JC, Guiguet M, Balladur P, Paris F, Bachellier P, Jaeck D. Survival benefit of repeat liver resections for recurrent colorectal

- metastases: 143 cases. Association Francaise de Chirurgie. *Journal of Clinical Oncology*. 1994;12:1491–1496.
10. Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Annals of Surgery*. 1999;230:309–318.
 11. Iwatsuki S, Dvorchik I, Madariaga JR, Marsh JW, Dodson F, Bonham AC, Geller DA, Gayowski TJ, Fung JJ, Starzl TE. Hepatic resection for metastatic colorectal adenocarcinoma: a proposal of a prognostic scoring system. *Journal of American College of Surgeons*. 1999;189: 291–299.
 12. Abdalla EK, Vauthey JN, Ellis LM, Ellis V, Pollock R, Broglio KR, Hess K, Curley SA. Recurrence and Outcomes Following Hepatic Resection, Radiofrequency Ablation, and Combined Resection/Ablation for Colorectal Liver Metastases. *Annals of Surgery*. 2004;239:818–827.
 13. Wei AC, Greig PD, Grant D, Taylor B, Langer B, Gallinger S. Survival After Hepatic Resection for Colorectal Metastases: A 10-Year Experience. *Annals of Surgical Oncology*. 2006;13(5):668-676.
 14. Rees M, Tekkis PP, Welsh FKS, O'Rourke T, John TG. Evaluation of Long-term Survival After Hepatic Resection for Metastatic Colorectal Cancer: A Multifactorial Model of 929 Patients. *Annals of Surgery*. 2008;247(1):125-135.
 15. Reissfelder C, Rahbari NN, Koch M, Ulrich A, Pfeilschifter I, Waltert A, Müller SA, Schemmer P, Büchler MW, Weitz J. Validation of Prognostic Scoring Systems for Patients Undergoing Resection of Colorectal Cancer Liver Metastases. *Annals of Surgical Oncology*. 2009;16:3279–3288.
 16. Zakaria S, Donohue JH, Que FG, Farnell MB, Schleck CD, Ilstrup DM,

Nagorney DM. Hepatic Resection for Colorectal Metastases: Value for Risk Scoring Systems? *Annals of Surgery*. 2007;246:183–191.

17. Ribeiro HSC, Stevanato-Filho PR, Costa Jr WL, Diniz AL, Herman P, Coimbra FJF. Prognostic factors in patients with colorectal liver metastases: experience of a single Brazilian cancer center. *Arquivos de Gastroenterologia*. 2012;49(4):266-272.

18. Leonard GD, Brenner B, Kemeny NE. Neoadjuvant chemotherapy before liver resection for patients with unresectable liver metastases from colorectal carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23:2038–48.

19. Khatri VP, Petrelli NJ, Belghiti J. Extending the frontiers of surgical therapy for hepatic colorectal metastases: is there a limit? *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23:8490–9.

20. American Joint Committee on Cancer. Colon and Rectum. In: Amin MB, Edge S, Greene F, et al., eds. *AJCC Cancer Staging Manual*. Chicago: Springer; 2017:337-47.

21. Couinaud C. Bases anatomiques des hepatectomies gauche et droite réglées. *J Chirurgie* 1954; 70:933–966.

22. Starzl TE, Bell RH, Beart RW, Putnam CW. Hepatic trisegmentectomy and other liver resections. *Surg Gynecol Obstet* 1975; 141:429–438.

23. Reddy SK, Barbas AS, Turley RS, Steel JL, Tsung A, Marsh JW, Geller DA, Clary BM. A standard definition of major hepatectomy: resection of four or more liver segments. *HPB (Oxford)*. 2011;13(7):494-502.

24. Makowiec F, Menzel M, Bronsert P, Holzner PA, Klock A, Lang SA, Fichtner-Feigl S, Neeff HP. Does the site of primary colorectal cancer

influence the outcome after resection of isolated liver metastases? Digestive and Liver Disease. 2018. Epub Ahead of Print.

25. Arnold D, Lueza B, Douillard JY, Peeters M, Lenz HJ, Venook A, et al. Prognostic and predictive value of primary tumour side in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy and EGFR directed antibodies in six randomized trials. *Annals of Oncology*. 2017;28(8):1713-1729.

26. Dupre A, Malik HZ, Jones RP, Diaz-Nieto R, Fenwick SW, Poston GJ. Influence of the primary tumour location in patients undergoing surgery for colorectal cancer liver metastases. *European Journal of Surgical Oncology*. 2018;44:80-86.

27. Creasy JM, Sadot E, Koerkamp BG, Chou JF, Gonen M, Kemeny NE, et al. The impact of primary tumor location on long-term survival in patients undergoing hepatic resection for metastatic colon cancer. *Annals of Surgical Oncology*. 2018;25:431-438.

28. Sasaki K, Andreatos N, Margonis GA, He J, Weiss M, Johnston F, et al. The prognostic implications of primary tumor location on recurrence and overall survival in patients undergoing resection for colorectal cancer liver metastasis. *Journal of Surgical Oncology*. 2016;114:803-809.

29. Yamashita S, Brudvik KW, Kopetz SE, Maru D, Clarke CN, Passot G, et al. Embryonic origin of primary colon cancer predicts pathologic response and survival in patients undergoing resection for colon cancer liver metastases. *Annals of Surgery*. 2018;267(3):514-520.

30. Sasaki K, Margonis GA, Wilson A, Kim Y, Buettner S, Andreatos N, Gani F, Amini N, Spolverato G, Pawlik TM. Prognostic Implication of *KRAS* Status

after Hepatectomy for Colorectal Liver Metastases Varies According to Primary Colorectal Tumor Location. *Annals of Surgical Oncology*. 2016;23(11):3736-3743.

31. Deng Y, Peng J, Zhao Y, Sui Q, Zhao R, Lu Z, Qiu M, Lin J, Pan Z. Lymph node ratio as a valuable prognostic factor for patients with colorectal liver-only metastasis undergoing curative resection. *Cancer Management and Research*. 2018;10:2083-2094.

32. Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC, et al. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. *Association Francaise de Chirurgie. Cancer*. 1996;77:1254–62.

33. Minagawa M, Makuuchi M, Torzilli G, Takayama T, Kawasaki S, Kosuge T, Yamamoto J, Imamura H. Extension of the Frontiers of Surgical Indications in the Treatment of Liver Metastases From Colorectal Cancer. *Ann Surg*. 2000;231(4):487–499.

34. John SKP, Robinson SM, Rehman S, Harrison B, Vallance A, French JJ, Jacques BC, Charnley RM, Manas DM, White SA. Prognostic Factors and Survival after Resection of Colorectal Liver Metastasis in the Era of Preoperative Chemotherapy: An 11-Year Single-Centre Study. *Digestive Surgery*. 2013;30:293-301.

35. Sasaki K, Margonis GA, Maitani K, Andreatos N, Wang J, Pikoulis E, He J, Wolfgang CL, Weiss M, Pawlik TM. The Prognostic Impact of Determining Resection Margin Status for Multiple Colorectal Metastases According to the Margin of the Largest Lesion. *Annals of Surgical Oncology*. 2017;24(9):2438-2446.

36. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston G, Schlag PM, Rougier P, Bechstein WO, et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;371:1007-1016.
37. Moris D, Ronnekleiv-Kelly S, Rahnama-Azar AA, Felekouras E, Dillhoff M, Schmidt C, Pawlik TM. Parenchymal-Sparing Versus Anatomic Liver Resection for Colorectal Liver Metastases: a Systematic Review. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2017;21(6):1076-1085.
38. Mizuno T, Cloyd JM, Omichi K, Chun YS, Conrad C, Tzeng CWD, Wei SH, Aloia TA, Vauthey JN. Two-Stage Hepatectomy vs One-Stage Major Hepatectomy with Contralateral Resection or Ablation for Advanced Bilobar Colorectal Liver Metastases. *Journal of the American College of Surgeons*. 2018;226(5):825-834.
39. Clavien P, Sanabria J, Strasberg S. Proposed classification of complication of surgery with examples of utility in cholecystectomy. *Surgery*. 1992;111:518-26.
40. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Annals of Surgery*. 2004;240(2):205-13.
41. Moreira LF, Pessa MC, Mattana DS, Schmitz FF, Volkweis BS, Antoniazzi JL, Ribeiro L. Cultural adaptation and the Clavien-Dindo surgical complications classification translated to Brazilian Portuguese. *Revista do Colegio Brasileiro de Cirurgiões*. 2016;43(3):141-8.
42. Laurent C, Sa Cunha A, Couderc P, et al. Influence of postoperative

morbidity on long-term survival following liver resection for colorectal metastases. *British Journal of Surgery*. 2003;90:1131–1136.

43. Vigano L, Ferrero A, Lo Tesoriere R, Capussotti L. Liver Surgery for Colorectal Metastases: Results after 10 Years of Follow-Up. Long-Term Survivors, Late Recurrences, and Prognostic Role of Morbidity. *Annals of Surgical Oncology*. 2008;15(9):2458-2464.

44. Margonis GA, Sergentanis TN, Ntanasis-Stathopoulos I, Andreatos N, Tzanninis IG, Sasaki K, Psaltopolou T, Wang J, Buettner S, Papalois AE, He J, Wolfgang CL, Pawlik TM, Weiss MJ. Impact of Surgical Margin Width on Recurrence and Overall Survival Following R0 Hepatic Resection of Colorectal Metastases: A Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of Surgery*. 2018;267(6):1047-1055.

45. Adams RB, Aloia TA, Loyer E, et al. Selection for hepatic resection of colorectal liver metastases: expert consensus statement. *HPB*. 2013;15:91–103.

46. Charnsangavej C, Clary B, Fong Y, et al. Selection of patients for resection of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. *Annals of Surgical Oncology*. 2006;13:1261–1268.

47. Adam R, de Gramont A, Figueras J, et al. Managing synchronous liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus. *Cancer Treatment Reviews*. 2015;41:729–741.

48. Muratore A, Ribero D, Zimmitti G, Mellano A, Langella S, Capussotti L. Resection Margin and Recurrence-Free Survival After Liver Resection of Colorectal Metastases. *Annals of Surgical Oncology*. 2010;17:1324-1329.

49. de Haas RJ, Wicherts DA, Flores E, Azoulay D, Castaing D, Adam R. R1

resection by necessity for colorectal liver metastases: is it still a contraindication to surgery? *Annals of Surgery*. 2008;248:626-37.

50. Truant S, Sequier C, Leteurtre E, et al. Tumour biology of colorectal liver metastasis is a more important factor in survival than surgical margin clearance in the era of modern chemotherapy regimens. *HPB (Oxford)*. 2015;17:176-184.

51. Pawlik TM, Scoggins CR, Zorzi D, et al. Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. *Annals of Surgery*. 2005;241:715–722.

52. Choti MA, Sitzmann JV, Tiburi MF, Sumetchotimetha W, Rangsri R, Schulick RD, Lillemoe KD, Yeo CJ, Cameron JL. Trends in Long-Term Survival Following Liver Resection for Hepatic Colorectal Metastases. *Annals of Surgery*. 2002;235(6):759-766.

53. Miller CL, Taylor MS, Qadan M, Deshpande V, Worthington S, Smalley R, Collura C, Ryan DP, Allen JN, Blaszkowsky LS, Clark JW, Murphy JE, Parikh AR, Berger D, Tanabe KK, Lillemoe KD, Ferrone CR. Prognostic Significance of Surgical Margin Size After Neoadjuvant FOLFOX and/or FOLFIRI for Colorectal Liver Metastases. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2017;21:1831-1840.

54. Margonis GA, Sasaki K, Andreatos N, et al. KRAS mutation status dictates optimal surgical margin width in patients undergoing resection of colorectal liver metastases. *Annals of Surgical Oncology*. 2017;24:264–271.

55. Butte JM, Gönen M, Allen PJ, Kingham TP, Sofocleus CT, DeMatteo RP, Fong Y, Kemeny NE, Jarnagin WR, D'Angelica MI. Recurrence after partial hepatectomy for metastatic colorectal cancer: The potentially curative role of

salvage re-resection. *Annals of Surgical Oncology*. 2015;22(8):2761-2771.

56. Adam R, Pascal G, Azoulay D, Tanaka K, Castaing D, Bismuth H. Liver Resection for Colorectal Metastases: The Third Hepatectomy. *Annals of Surgery*. 2003;238:871-884.

57. Sasaki K, Morioka D, Conci S, Margonis GA, Sawada Y, Ruzzenente A, Kumamoto T, Iacono C, Andreatos N, Guglielmi A, Endo I, Pawlik TM. The Tumor Burden Score: A New “Metro-ticket” Prognostic Tool For Colorectal Liver Metastases Based on Tumor Size and Number of Tumors. *Annals of Surgery*. 2018;267:132-141.

8 ANEXOS

8.1 Anexo 1 – Classificação TNM para câncer colorretal (AJCC, 2017, 8ª edição) [19]

T – Tumor Primário

Tx – O tumor primário não pode ser avaliado;

T0 – Sem evidências do tumor primário;

Tis – Carcinoma *in situ*, carcinoma intramucoso (envolvimento da lâmina própria sem extensão através da muscular da mucosa)

T1 – Tumor invade a submucosa;

T2 – Tumor invade a muscular própria;

T3 – Tumor invade através da muscular própria para tecidos pericólicas;

T4 – Tumor invade o peritônio visceral ou invade/aderede a estruturas adjacentes;

T4a – Tumor invade através do peritônio visceral;

T4b – Tumor invade diretamente órgãos e estruturas adjacentes.

N – Linfonodos Regionais

Nx – Linfonodos regionais não podem ser avaliados;

N0 – Ausência de metástase em linfonodos regionais;

N1 – Presença de metástase em um a três linfonodos regionais ou qualquer número de depósitos tumorais quando todos os linfonodos identificados são negativos;

N1a – Um linfonodo regional positivo;

N1b – Dois a três linfonodos regionais positivos;

N1c – Ausência de linfonodos regionais positivos, porém são identificados depósitos tumorais na subserosa, mesentério ou tecido pericólico não peritonizados ou tecido mesorretal;

N2 – Presença de metástase em quatro ou mais linfonodos regionais;

N2a – Quatro a seis linfonodos regionais positivos;

N2b – Sete ou mais linfonodos regionais positivos.

M – Metástase à distância

M0 – Ausência de metástase à distância;

M1 – Presença de metástase em um ou mais órgãos ou metástases peritoneais;

M1a – Metástase para um órgão sem metástases peritoneais;

M1b – Metástases para dois ou mais órgãos sem metástases peritoneais;

M1c – Metástases peritoneais com ou sem metástases para outros órgãos.

8.2 Anexo 2 – Classificação das Complicações Cirúrgicas de Clavien-Dindo⁴⁰

| Grau de Classificação | Definição | |
|-----------------------|--|---|
| Grau I | - Qualquer desvio do curso pós-operatório Ideal sem necessidade de tratamento farmacológico ou de intervenções cirúrgicas, endoscópicas, e radiológicas - Regimes terapêuticos permitidos são: drogas antieméticas, antipiréticos, analgésicos, diuréticos, eletrólitos, e fisioterapia. Esta categoria também inclui feridas operatórias drenadas à beira do leito | |
| Grau II | - Requer tratamento farmacológico com drogas diferentes daquelas permitidas para complicações grau I - Transfusão sanguínea e nutrição parenteral total também estão incluídas | |
| Grau III | Exige intervenção cirúrgica, endoscópica ou intervenção radiológica | III a. Intervenção sem anestesia geral III b. Intervenção sob anestesia geral |
| Grau IV | Complicação com Risco de vida (incluindo SNC) * Necessidade de UTI | IV a. Disfunção de um só órgão (incluindo diálise) IV b. Disfunção de múltiplos órgãos |
| Grau V | Morte do Paciente | |
| Sufixo "d" | Se o paciente persiste com uma complicação no momento da alta o sufixo "d" (para "Deficiência") é adicionado para o respectivo grau de complicação. Esta marca indica a necessidade de seguimento futuro para avaliar completamente a complicação | |

**Hemorragia encefálica, AVC isquêmico, sangramento subaracnoideo, mas exclui acidentes isquêmicos transitórios.*