



INVASÃO ANGIOLINFÁTICA NO TUMOR PRIMÁRIO COMPROMETE A SOBREVIDA APÓS RESSECÇÃO DE METÁSTASES HEPÁTICAS COLORRETAIS?

Primary tumor lymphovascular invasion negatively affects survival after colorectal liver metastasis resection?

Renato Gomes **CAMPANATI**¹, João Bernardo **SANCIO**¹, Lucas Mauro de Andrade **SUCENA**¹, Marcelo Dias **SANCHES**¹, Vivian **RESENDE**¹

RESUMO - Racional: Cerca de metade dos pacientes com adenocarcinoma colorretal apresentará metástases hepáticas. Apesar da superioridade do tratamento cirúrgico, os pacientes com elas compõem um grupo muito heterogêneo. **Objetivo:** Descrever o impacto de fatores relacionados ao tumor primário e ao secundário na sobrevida após ressecção de metástases hepáticas colorretais. **Métodos:** Análise retrospectiva de base de dados mantida prospectivamente de pacientes operados. **Resultados:** Foram realizadas 84 hepatectomias para ressecção de metástases hepáticas de adenocarcinoma colorretal em 73 pacientes no período. A sobrevida global e livre de doença em cinco anos foram de 48,8 e 27,5%, respectivamente. Os principais preditores de sobrevida foram grau de diferenciação ($p=0,050$) e invasão angirolinfática ($p=0,021$) do tumor primário, metástases sincrônicas ($p=0,020$), número ($p=0,004$), distribuição bilobar ($p=0,019$) e diâmetro máximo maior que 50 mm ($p=0,027$) dos nódulos hepáticos. Foram significativos a presença de invasão angirolinfática (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; $p=0,033$). **Conclusão:** A ressecção de metástases hepáticas de adenocarcinoma colorretal proporciona melhora da sobrevida e os principais fatores prognósticos foram a invasão angirolinfática no tumor primário, metástases sincrônicas e quatro ou mais nódulos hepáticos.

DESCRITORES - Neoplasias colorretais. Metástase neoplásica. Prognóstico. Análise de sobrevida.

ABSTRACT - Background: About 50% of the patients with colorectal adenocarcinoma will present with liver metastasis and 20% are synchronous. Liver resection is associated with improvement in survival in comparison to chemotherapy alone. **Aim:** To analyze the overall survival in patients submitted to liver resection of colorectal cancer metastasis and prognostic factors related to the primary and secondary tumors. **Methods:** A retrospective analysis of a prospectively maintained database regarding demographic, primary tumor and liver metastasis characteristics. **Results:** There were 84 liver resections due to colorectal cancer metastasis in the period. The 5-year disease-free and overall survivals were 27.5% and 48.8% respectively. The statistically significant factors for survival were tumor grade ($p=0.050$), lymphovascular invasion ($p=0.021$), synchronous metastasis ($p=0.020$), as well as number ($p=0.004$), bilobar distribution ($p=0.019$) and diameter of the liver metastasis over 50 mm ($p=0.027$). Remained as independent negative predictive factors: lymphovascular invasion (HR=2.7; CI 95% 1.106-6.768; $p=0.029$), synchronous metastasis (HR=2.8; CI 95% 1.069-7.365; $p=0.036$) and four or more liver metastasis (HR=1.7; CI 95% 1.046-2.967; $p=0.033$). **Conclusion:** The resection of liver metastasis of colorectal adenocarcinoma leads to good survival rates. Lymphovascular invasion was the single prognostic factor related to the primary tumor. Synchronous disease and four or more metastasis were the most significant factors related to the secondary tumor.

HEADINGS: Colorectal neoplasms. Neoplasm metastasis. Prognosis. Survival analysis.

| Variável | HR | IC 95% | p |
|-------------------------|-----|---------------|-------|
| Tumor primário | | | |
| Invasão angirolinfática | - | - | - |
| · Não | - | - | - |
| · Presente | 2,7 | 1,106 - 6,768 | 0,029 |
| Tumor secundário | | | |
| Metástases hepáticas | | | |
| · Sincrônicas | 2,8 | - | - |
| · Metacrônicas | - | 1,069 - 7,365 | 0,036 |
| Número de nódulos | | | |
| · < 4 | - | - | - |
| · >= 4 | 1,7 | 1,046 - 2,967 | 0,033 |

Fatores prognósticos em pacientes submetidos a ressecção de metástases hepáticas colorretais após análise multivariada

Mensagem central

A presença de invasão angirolinfática no tumor primário é o principal fator de pior prognóstico relacionado ao tumor primário em pacientes submetidos a tratamento cirúrgico de metástases hepáticas colorretais.

Perspectiva

A seleção adequada dos pacientes para tratamento cirúrgico de metástases colorretais é imperativa para resultados oncológicos satisfatórios. A maioria dos fatores prognósticos descritos são relacionados ao tumor secundário, enquanto que a definição de variáveis concernentes ao tumor primário são necessárias. O presente estudo demonstrou que a presença de invasão angirolinfática é o principal fator prognóstico relacionado ao tumor primário e demais estudos podem demonstrar novos marcadores.



www.facebook.com/abcdrevista



www.instagram.com/abcdrevista



www.twitter.com/abcdrevista

Trabalho realizado no Departamento de Cirurgia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil

Como citar esse artigo: Campanati RG, Sancio JB, Sucena LMA, Sanches MD, Resende V. Invasão angirolinfática no tumor primário compromete a sobrevida após ressecção de metástases hepáticas colorretais? ABCD Arq Bras Cir Dig. 2021;34(1):e1578. DOI: /10.1590/0102-672020210001e1578

Correspondência:

Renato Gomes Campanati
E-mail: renatogcampanati@gmail.com
campanati@ufmg.br

Fonte de financiamento: não há
Conflito de interesse: não há
Recebido para publicação: 21/07/2020
Aceito para publicação: 09/10/2020

INTRODUÇÃO

Aproximadamente 50% dos pacientes com adenocarcinoma colorretal irão apresentar metástases hepáticas, sendo 20% diagnosticados simultaneamente ao tumor primário^{6,8,28}. Quando factível, a ressecção hepática determina sobrevida global em cinco anos entre 24-64% em comparação a cerca de 10-11% daqueles tratados com quimioterapia isoladamente^{1,9,10,13,19,21,22,23,30}. Sendo assim, pacientes com nódulos tecnicamente ressecáveis, remanescente hepático suficiente, ausência ou mínima quantidade de doença extra-hepática e com condição clínica para realização de operação abdominal de grande porte são candidatos ao tratamento cirúrgico, apesar disso representar apenas cerca de 20% dos pacientes com tumores metastáticos^{22,27}.

Os principais fatores prognósticos de sobrevida após o tratamento cirúrgico de metástases hepáticas colorretais são baseados em trabalhos publicados desde 1960 até o os anos 2000^{9,10,13,18,21}. Contudo, publicações mais recentes demonstraram a perda de acurácia de algumas dessas variáveis na análise de populações atualmente^{13,21,27}. Essas diferenças se devem a melhoria e ampliação da oferta de esquemas de quimioterapia nas últimas décadas, melhor seleção de candidatos ao tratamento cirúrgico e melhoria das técnicas operatórias. Além disso, ressalta-se que os principais fatores preditivos descritos concernem à extensão da doença hepática e não ao tumor primário.

O objetivo desse trabalho foi descrever a sobrevida global em pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico de metástases hepáticas colorretais e definir variáveis prognósticas associadas ao tumor primário e doença metastática.

MÉTODO

Foi realizada análise retrospectiva de uma base de dados mantida prospectivamente de pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico com intenção curativa de metástases hepáticas colorretais desde janeiro de 2007 a agosto de 2018 no Departamento de Cirurgia de Fígado, Pâncreas, Baço e Vias Biliares do Instituto Alfa de Gastroenterologia, Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil. Esse estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da universidade (CAAE – 091351260000).

Os critérios de exclusão foram quaisquer tipos histológicos que não adenocarcinoma, ressecções hepáticas por extensão tumoral por contiguidade e pacientes submetidos a ressecções cirúrgicas sem intenção curativa.

A classificação da American Joint Committee on Cancer (AJCC, 8ª edição, 2017) foi utilizada para estadiamento do tumor primário, assim como foram descritos grau de diferenciação tumoral, perfuração tumoral, presença de invasão angiolinfática ou perineural. Metástases sincrônicas foram aquelas diagnosticadas simultaneamente ou em até seis meses do diagnóstico da neoplasia primária e seu respectivo tamanho foi considerado de acordo com a mensuração anatomopatológica²⁴. A ressecção de quatro ou mais segmentos hepáticos foi considerada hepatectomia maior e as complicações pós-operatórias foram descritas de acordo com a classificação de Clavien-Dindo.

Análise estatística

Variáveis categóricas foram descritas quanto a frequência, enquanto as contínuas expressas o mínimo e máximo, média, mediana, desvio-padrão e intervalo interquartilico. Os testes de qui-quadrado e exato de Fisher foram utilizados para testar a homogeneidade entre as variáveis. A análise de sobrevida foi feita de acordo com o método de Kaplan-Meier e o log-rank foi o teste para comparação das diferenças entre as curvas. Para determinar a correlação das variáveis com a sobrevida, expresso através do Hazard Ratio (HR) foi realizada análise multivariada de todos os

fatores com $p < 0,20$ na análise univariada. A análise estatística foi realizada com o software IBM SPSS® v23.0 (Chicago, IL, USA).

RESULTADOS

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), com predominância do sexo feminino ($n=50$; 68,5%), com mediana da idade de 54 anos (28-80) e sem história familiar de câncer colorretal em 82,2% ($n=60$). A sobrevida livre de doença e global em cinco anos foram 27,5% e 48,8%, respectivamente, com mediana de sobrevida de 55 meses.

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%), com invasão angiolinfática em 34 casos (46,6%) e invasão perineural em 36 (49,3%, Tabela 1).

Quanto às metástases hepáticas, preponderaram 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 40 mm (1-110, Tabela 1).

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%) e, em outros sete (9,6%), a ressecção hepática foi em dois tempos. A mediana de tempo de internação foi de cinco dias (3-30), com incidência de complicações totais de 24,7%, a maioria sendo classificada como complicação menor (17,8%) e sem mortalidade pós-operatória (Tabela 2).

Os principais fatores prognósticos após análise univariada foram: grau de diferenciação tumoral ($p=0,050$) e presença de invasão angiolinfática ($p=0,021$) no tumor primário e metástases sincrônicas (0,020), quatro ou mais nódulos hepáticos ($p=0,004$), distribuição bilobar ($p=0,019$) e diâmetro igual ou maior do que 50 mm ($p=0,027$) das metástases hepáticas (Tabela 3).

Após análise multivariada o único fator que permaneceu estatisticamente significativo relacionado ao tumor primário foi a presença de invasão angiolinfática (HR 2,7; IC 95% 1,106-6,768; $p=0,029$). Com relação às metástases hepáticas destacaram-se a classificação como sincrônica e a presença de quatro ou mais nódulos (Tabela 4).

DISCUSSÃO

A sobrevida global em cinco anos após a ressecção hepática de metástases de adenocarcinoma colorretal melhorou desde 24% até 64% nas últimas décadas, sendo que o presente trabalho corrobora esses números demonstrando a sobrevida global em cinco anos de 48,8%^{1,9,10,13,19,21,22,23,30}. Diversos fatores influenciam no prognóstico, especialmente a invasão angiolinfática no tumor colônico, o tempo de diagnóstico dos nódulos hepáticos em relação à neoplasia primária e a presença de quatro ou mais metástases hepáticas.

A localização da neoplasia colorretal é considerada importante fator prognóstico tanto para pacientes com doença localizada quanto metastática, especialmente em função de particularidades genéticas e moleculares, além de diferentes taxa de resposta aos esquemas de terapia adjuvante habituais⁴. No estudo atual, a diferença de sobrevida encontrada entre os tumores à direita e à esquerda (SG-5 anos 40,1% vs. 52,7%, respectivamente) não se mostrou estatisticamente significativa após análise univariada ($p=0,282$). Apesar de uma coorte retrospectiva com 221 pacientes em 2018 ir ao encontro desse resultado, duas metanálises demonstraram pior sobrevida em neoplasias de cólon à direita, com HR de até 1,39 (IC 95 1,28-1,51; $p < 0,001$)^{12,15,25,29,31}. Por outro lado, Yamashita et al.³⁰ demonstraram que o status

TABELA 1 – Fatores demográficos e relativos ao tumor em pacientes com metástases hepáticas colorretais submetidos à ressecção com intenção curativa

| Variável | n (%) | p * |
|--|--------------|-------|
| Idade | | |
| · Mediana (min-max) | 54 (28-80) | 0,058 |
| Sexo | | |
| · Feminino | 50 (68,5) | 0,089 |
| · Masculino | 23 (31,5) | |
| Tumor primário | | |
| Localização | | |
| · Cólon direito e transverso | 19 (26,1) | 0,111 |
| · Cólon esquerdo e reto | 54 (73,9) | |
| Estágio 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) | |
| Estágio N | | |
| · N0 | 21 (28,8) | 0,970 |
| · N1 | 23 (31,5) | |
| · N2 | 23 (31,5) | |
| · NX | 3 (4,1) | |
| · Faltantes | 3 (4,1) | |
| Grau de diferenciação | | |
| · Bem/moderadamente | 60 (82,2) | 0,121 |
| · Pouco/células em anel de sinete | 6 (8,2) | |
| · Faltantes | 7 (9,6) | |
| Invasão angioliinfática | 34 (46,6) | 0,078 |
| Invasão perineural | 26 (35,6) | 0,042 |
| CEA (ng/ml) | | |
| · Mediana (min-max) | 11 (0,2-489) | 0,004 |
| Metástases hepáticas | | |
| Classificação das metástases hepáticas | | |
| · Sincrônicas | 53 (72,6) | 0,007 |
| · Metacrônicas | 20 (27,4) | |
| Número 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) | |
| Diâmetro (mm) | | |
| · Mediana (min-max) | 40 (4 - 110) | 0,066 |

*=teste de homogeneidade entre categorias; Min=mínimo; Max=máximo; CEA=antígeno carcinoembrionário; Ng/ml=nanograma/milímetro; mm=milímetro

TABELA 2 – Fatores perioperatórios em pacientes com metástases hepáticas colorretais submetidos à hepatectomia com intenção curativa

| Variável | n (%) | p * |
|---|-------------|-------|
| Quimioterapia neoadjuvante | 65 (89,0) | 0,058 |
| Hepatectomia | | |
| · Menor | 40 (54,8) | 0,421 |
| · Segmentectomia (até 3) | · 36 (49,3) | |
| · Ressecção não-anatômicas | · 4 (5,4) | |
| · Maior | 33 (45,2) | |
| · Hepatectomia direita | · 13 (17,8) | |
| · Hepatectomia esquerda | · 6 (8,2) | |
| · Trissegmentectomia | · 6 (8,2) | 0,686 |
| · Ressecções não-anatômicas | · 6 (8,2) | |
| · Segmentectomias (4 ou mais) | · 2 (2,7) | |
| Ressecção colorretal simultânea | 8 (11,0) | 0,686 |
| Transfusão perioperatória | 7 (9,6) | 0,683 |
| Complicações pós-operatórias (Classificação de 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 |
| Margens cirúrgicas | | |
| · > 1mm | 57 (78,1) | 0,101 |
| · < 1mm | 16 (21,9) | |

*=teste de homogeneidade entre categorias; Min=mínimo; Max=máximo.

TABELA 3 – Análise univariada de fatores prognósticos após ressecção de metástases hepáticas colorretais com intenção curativa

| Variável | SG (meses) (P25; P75) | SG 5 anos (%) | p * |
|---|-----------------------|---------------|-------|
| Localização | | | |
| · Cólon direito e transverso | 41 (27-54) | 40,1% | 0,282 |
| · Cólon esquerdo e reto | 61 (29-92) | 52,7% | |
| Estágio T | | | |
| · T0-T2 | 89 (60-119) | 70,0% | 0,186 |
| · T3-T4 | 54 (44-63) | 44,7% | |
| Estágio N | | | |
| · N0 | 88 (38-117) | 64,0% | 0,228 |
| · N+ | 50 (38-61) | 40,9% | |
| Grau de diferenciação | | | |
| · Bem/moderadamente | 55 (23-86) | 49,6% | 0,050 |
| · Pouco/Células em anel de sinete | 39 (3-74) | 22,2% | |
| Invasão angioliinfática | | | |
| · Não | 77 (62-103) | 71,7% | 0,021 |
| · Presente | 48 (24-61) | 34,6% | |
| Invasão perineural | | | |
| · Não | 83 (44-121) | 59,4% | 0,346 |
| · Presente | 48 (35-60) | 37,5% | |
| Ressecção colorretal simultânea | | | |
| · No | 55 (26-83) | 49,5% | 0,208 |
| · Yes | 30 (5-54) | 42,9% | |
| Classificação das metástases hepáticas | | | |
| · Sincrônicas | 47 (38-55) | 42,5% | 0,020 |
| · Metacrônicas | 97 (70-123) | 64,6% | |
| Número 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% | |
| Diâmetro (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% | |
| Transfusão perioperatória | | | |
| · Não | 88 (26-126) | 57,1% | 0,469 |
| · Sim | 55 (27-82) | 48,5% | |
| Complicações pós-operatórias (Classificação de Clavien-Dindo) | | | |
| · 0, I e II | 61 (31-90) | 50,0% | 0,300 |
| · III e IV | 39 (19-58) | 40,0% | |
| Margens cirúrgicas | | | |
| · > 1mm | 79 (46-111) | 54,2% | 0,164 |
| · < 1mm | 44 (33-54) | 28,9% | |

*=teste de log-rank; SG=sobrevida global; P=percentil; mm=milímetro

TABELA 4 - Análise multivariada de fatores prognósticos após ressecção de metástases hepáticas colorretais com intenção curativa

| Variável | HR | IC 95% | p |
|--|-----|----------------|-------|
| Grau de diferenciação | | | |
| · Bem/moderadamente | - | | 0,091 |
| · Pouco/células em anel de sinete | 2,9 | 0,840 - 10,437 | |
| Invasão angioliinfática | | | |
| · Não | - | | 0,029 |
| · Presente | 2,7 | 1,106 - 6,768 | |
| Classificação das metástases hepáticas | | | |
| · Sincrônicas | 2,8 | | 0,036 |
| · Metacrônicas | - | 1,069 - 7,365 | |
| Número de nódulos | | | |
| · < 4 | - | | 0,033 |
| · >= 4 | 1,7 | 1,046 - 2,967 | |
| Diâmetro >= 50mm | - | - | 0,361 |
| Hepatectomia | | | |
| · Menor | - | | 0,443 |
| · Maior | - | | |
| Margens cirúrgicas | | | |
| · > 1mm | - | | 0,230 |
| · < 1mm | - | | |

HR=hazard ratio; CI=intervalo de confiança; mm=milímetro

mutacional do gene KRAS é um fator prognóstico independente de sobrevida, independentemente da localização do tumor primário.

Os estágios T e N também são corriqueiramente considerados importantes preditores de sobrevida no adenocarcinoma colorretal. O estágio nodal está presente em três clássicos escores prognósticos para o tratamento de metástases hepáticas (Nordlinger, Fong e o índice de Basingstoke); porém, trabalho de Reissfelder et al.²², que propôs validar esses índices em uma coorte de pacientes atuais, falhou em demonstrar a reprodutibilidade desse fator^{7,9,18,21}. O estágio linfonodal é um dado altamente variável de acordo com a idade do paciente, estado imunológico, sítio primário e, especialmente, tratamentos neoadjuvantes, muito mais comumente empregado atualmente⁷. Dessa forma, de maneira semelhante a localização do tumor primário, não é consensual sua relação com a sobrevida após a ressecção de metástases hepáticas colorretais. Ambos os fatores não foram significativos no presente trabalho.

A invasão angiolinfática no cólon ou reto foi o principal fator prognóstico relacionado ao tumor primário na análise, com HR de 2,7 (IC 95% 1,106-6,766; p=0,029). Esse achado anatomopatológico está usualmente relacionado ao grau de diferenciação tumoral, invasão e recorrência local, embora não frequentemente apontado como significativo em pacientes metastáticos². Estudo retrospectivo de 2012 corroborou esses achados, apontando sobrevida média de 48 meses nos com invasão angiolinfática, em comparação a 69 meses naqueles em que ela não era presente (p<0,0001)⁵.

Em relação a doença metastática, o aparecimento de nódulos hepáticos em até seis meses do diagnóstico do primário também foi fator independente de pior sobrevida. Não há consenso na literatura acerca da definição de metástases sincrônicas, já tendo sido definida como desde aquelas diagnosticadas simultaneamente, como até 30 meses após^{9,10,13,24,28}. Por conta dessa disparidade conceitual, o impacto desse fator também é variável. De maneira geral 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.

A determinação de tamanho, número e distribuição bilobar dos nódulos hepáticos também é claramente relacionada à sobrevida e se mostrou significativa após a análise univariada, apesar de apenas o número de quatro ou mais nódulos permanecerem significativos após análise multivariada. Em semelhança a discussão acima da definição de metástases sincrônicas, existe grande variabilidade nos pontos de corte desses fatores nos diversos trabalhos^{10,11,13,19,21,22}. De maneira interessante, a ampliação das terapias neoadjuvantes também impactam na relevância desses fatores para a sobrevida, uma vez que não é incomum a redução ou até mesmo o desaparecimento dos mesmos nos exames de imagem de seguimento. Em análise retrospectiva, John et al.¹¹ incluíram 432 pacientes, sendo que 60% receberam quimioterapia neoadjuvante, e falhou em demonstrar o impacto do número e tamanho dos nódulos na sobrevida. Nessa série 89% dos pacientes receberam neoadjuvância, um número muito superior ao das séries clássicas que variam entre 0-60% de toda a coorte^{17,21,30}.

Margens cirúrgicas de ressecção menores do que 1 mm foram encontradas em 21,9% dos casos; porém, não houve impacto na sobrevida. O ponto de corte de 1 mm também é mérito de debate na literatura, sendo que a incidência de margens positivas com a utilização desse critério pode chegar a 37,8%¹⁴. A avaliação anatomopatológica das margens cirúrgicas pode ser grandemente comprometida em função da carbonização e perda de parênquima circunjacente, além de fraturas da peça cirúrgica durante o processamento do material, presumivelmente gerando taxas mais altas de margens positivas¹⁹. Entretanto, uma metanálise sobre o assunto de 2017 que incluiu 11147 pacientes

demonstrou maior sobrevida em 5 e 10 anos em pacientes com margens > 1 cm (RR=0,91; p=0,003)¹⁴. Por outro lado, vários trabalhos questionam o impacto de margens submilimétricas quando levado em consideração o status mutacional do gene KRAS, quimioterapia adjuvante e o tamanho do tumor ressecado^{13,16,26}.

As principais limitações desse trabalho podem ser atribuídas ao seu caráter retrospectivo e à pequena amostra de pacientes. Os regimes de quimioterapia adjuvante também não foram avaliados, possivelmente também afetando os desfechos de sobrevida. Da mesma forma, não foram descritas a resposta clínica da doença hepática em exames de imagem após a neoadjuvância. Estudos prospectivos, com maior número de pacientes, são necessários para definir consensualmente os principais fatores prognósticos de sobrevida, especialmente relacionados ao tumor primário.

CONCLUSÃO

A ressecção de metástases hepáticas de adenocarcinoma colorretal está relacionada a índices de sobrevida de até 64%. Vários fatores são relacionados com a predição de sobrevida, especialmente aqueles pertinentes às metástases hepáticas; porém, a presença de invasão angiolinfática é variável amplamente disponível e facilmente avaliável, com importante impacto prognóstico.

REFERÊNCIAS

1. 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 Metastasis. *Annals of Surgery*. 2004;239:818-827. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000128305.90650.71>.
2. Akagi Y, Adachi Y, Ohchi T, Kinugasa T, Shirouzu K. Prognostic impact of lymphatic invasion of colorectal cancer: a single-center analysis of 1616 patients over 24 years. *Anticancer Research*. 2013;33(7):2965-70.
3. Bengtsson G, Carlsson G, Hafstrom L, Jonsson PE. Natural history of patients with untreated liver metastasis from colorectal cancer. *Am J Surg*. 1981;141:586-9. [https://doi.org/10.1016/0002-9610\(81\)90057-x](https://doi.org/10.1016/0002-9610(81)90057-x).
4. Bustamante-Lopez LA, Nahas SC, Nahas CS, Pinto RA, Marques CFS, Cecconello I. Is there a difference between right and left-sided colon cancers? Does side make any difference in long-term follow-up? *ABCD Arq Bras Cir Dig*. 2019;32(4):e1479. <https://doi.org/10.1590/0102-672020190001e1479>.
5. Cardona K, Mastrodomenico P, D'Amico F, Shia J, Gönen M, Weiser MR, et al. Detailed pathologic characteristics of the primary colorectal tumor independently predict outcome after hepatectomy for metastasis. *Annals of Surgical Oncology*. 2013;20(1):148-154. <https://doi.org/10.1245/s10434-012-2540-y>.
6. Coimbra FJF, Ribeiro HSC, Marques MC, Herman P, Chojniak R, Kalil AN, et al. First Brazilian consensus on multimodal treatment of colorectal liver metastases. Module 1: Pre-treatment evaluation. *ABCD Arq Bras Cir Dig*. 2015;28(4):222-230. doi: 10.1590/S0102-6720201500040002.
7. 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. <https://doi.org/10.2147/cmar.s169029>.
8. 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. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2011.03.023>.
9. 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. <https://doi.org/10.1097/0000658-199909000-00004>.
10. 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. [https://doi.org/10.1016/s1072-7515\(99\)00089-7](https://doi.org/10.1016/s1072-7515(99)00089-7).
11. 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. <https://doi.org/10.1159/000354310>.

12. Liu W, Wang HW, Wang K, Xing BC. The primary tumor location impacts survival outcome of colorectal liver metastasis after hepatic resection: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Surgical Oncology*. 2019;45(8):1349-1356. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2019.04.017>.
13. Margonis GA, Sasaki K, Andreatos N, et al. KRAS mutation status dictates optimal surgical margin width in patients undergoing resection of colorectal liver metastasis. *Annals of Surgical Oncology*. 2017;24:264-271. <https://doi.org/10.1245/s10434-016-5609-1>.
14. Margonis GA, Sergentanis TN, Ntanasis-Stathopoulos I, Andreatos N, Tzanninis IG, Sasaki K, Psaltopoulou 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 Metastasis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of Surgery*. 2018;267(6):1047-1055. <https://doi.org/10.1097/sla.0000000000002552>.
15. 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 metastasis? *Digestive and Liver Disease*. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2018.06.019>.
16. 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 Metastasis. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2017;21:1831-1840. <https://doi.org/10.1007/s11605-017-3557-0>.
17. 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 Metastasis From Colorectal Cancer. *Annals of Surgery*. 2000;231(4):487-499. <https://doi.org/10.1097/0000658-200004000-00006>.
18. Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC, et al. Surgical resection of colorectal carcinoma metastasizing to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. *Association Francaise de Chirurgie. Cancer*. 1996;77:1254-62. <https://doi.org/10.1002/%28SICI%291097-0142%2819960401%2977%3A7%3C1254%3A%3AAID-CNCR53E3.0.CO%3B2-I>.
19. Nordlinger B, Vaillant JC, Guiguet M, Balladur P, Paris F, Bachellier P, Jaeck D. Survival benefit of repeat liver resections for recurrent colorectal metastasis: 143 cases. *Association Francaise de Chirurgie. Journal of Clinical Oncology*. 1994;12:1491-1496. <https://doi.org/10.1200/jco.1994.12.7.1491>.
20. Pawlik TM, Scoggins CR, Zorzi D, et al. Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastasis. *Annals of Surgery*. 2005;241:715-722. <https://dx.doi.org/10.1097%2F01.sla.0000160703.75808.7d>.
21. 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. <https://doi.org/10.1097/sla.0b013e31815aa2c2>.
22. 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 Metastasis. *Annals of Surgical Oncology*. 2009;16:3279-3288. <https://doi.org/10.1245/s10434-009-0654-7>.
23. Ribeiro HSC, Stevanato-Filho PR, Costa Jr WL, Diniz AL, Herman P, Coimbra FJF. Prognostic factors in patients with colorectal liver metastasis: experience of a single Brazilian cancer center. *Arquivos de Gastroenterologia*. 2012;49(4):266-272. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-28032012000400007>.
24. Ribeiro HSC, Torres OJMT, Marques MC, Herman P, Kalil AN, Fernandes ESM, et al. First Brazilian consensus on multimodal treatment of colorectal liver metastases. Module 2: approach to resectable metastases. *ABCD Arq Bras Cir Dig*. 2016;29(1):9-13. doi: 10.1590/0102-6720201600010003.
25. 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 Metastasis According to the Margin of the Largest Lesion. *Annals of Surgical Oncology*. 2017;24(9):2438-2446. <https://doi.org/10.1245/s10434-017-5904-5>.
26. Simmonds PC, Primrose JN, Colquitt JL, Garden OJ, Poston GJ, Rees M. Surgical resection of hepatic metastasis from colorectal cancer: A systematic review of published studies. *British Journal of Cancer*. 2006;94:982-999. <https://dx.doi.org/10.1038%2Fsj.bjc.6603033>.
27. Wagle P, Narkhede R, Desai G, Pande P, Kulkarni DR, Varty P. Surgical Management of large hepatocellular carcinoma: the first single-center study from western india. *ABCD Arq Bras Cir Dig*. 2020;33(2):e1505.
28. Wang XY, Zhang R, Wang Z, Geng Y, Lin J, Ma K, et al. Meta-analysis of the association between primary tumour location and prognosis after surgical resection of colorectal liver metastasis. *British Journal of Surgery*. 2019;106(13):1747-1760. <https://doi.org/10.1002/bjs.11289>.
29. Wei AC, Greig PD, Grant D, Taylor B, Langer B, Gallinger S. Survival After Hepatic Resection for Colorectal Metastasis: A 10-Year Experience. *Annals of Surgical Oncology*. 2006;13(5):668-676. <https://doi.org/10.1245/aso.2006.05.039>.
30. 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 metastasis. *Annals of Surgery*. 2018;267(3):514-520. <https://doi.org/10.1097/sla.0000000000002087>.
31. Zakaria S, Donohue JH, Que FG, Farnell MB, Schleck CD, Ilstrup DM, Nagorney DM. Hepatic Resection for Colorectal Metastasis: Value for Risk Scoring Systems? *Annals of Surgery*. 2007;246:183-191. <https://doi.org/10.1097/sla.0b013e3180603039>.