



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

JOÃO PEDRO CORREIA LAGES DOS SANTOS

***Padrão Histológico De Metástases De Carcinoma Colorretal –
Conseguimos Prever As Metástases Hepáticas?***

ARTIGO CIENTÍFICO ORIGINAL

ÁREAS CIENTÍFICAS DE ANATOMIA PATOLÓGICA E CIRURGIA GERAL

Trabalho realizado sob a orientação de:

DR. RUI PEDRO CAETANO MOREIRA DE OLIVEIRA

PROFESSOR DOUTOR HENRIQUE MIGUEL MARQUES BOM BORGES ALEXANDRINO

ABRIL/2021

Índice

Página de Título	4
Resumo	5
Introdução	8
Materiais e Métodos	9
Resultados	16
Discussão	22
Referências bibliográficas	24
Material Suplementar	27
Agradecimentos	32

Título

Padrão Histológico De Metástases De Carcinoma Colorretal – Conseguimos Prever As Metástases Hepáticas?

Autores

João Lages dos Santos (1), Henrique Alexandrino (3) (4), Rui Caetano Oliveira (2)

Afiliações

(1) Estudante do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Coimbra 3000-548, Portugal;

(2) Serviço de Anatomia Patológica, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra 3000-075, Portugal;

(3) Serviço de Cirurgia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra 3000-075, Portugal

(4) Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal;

Endereço do autor correspondente

Rui Caetano Oliveira

Serviço de Anatomia Patológica, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra 3000-075, Portugal;

ruipedrocoliveira@hotmail.com

Apresentações realizadas no contexto deste trabalho

- Póster apresentado com atribuição de menção honrosa na competição “Post N’Speak” na X edição do congresso In4Med, 29 de fevereiro de 2020, Coimbra.
- Comunicação Oral apresentada na XL Edição do Congresso Nacional de Cirurgia em 26 de janeiro de 2021 (realizada em formato de webinar face às restrições condicionada pela pandemia por SARS-Cov-2) e selecionada para apresentação na Sessão Especial das Melhores Comunicações Orais do XL Congresso Nacional de Cirurgia (em data a definir).

Abreviaturas utilizadas

HGP – Do inglês “*Histological Growth Patterns*”, Padrões Histológicos de Crescimento

RH – Rehepatectomia

CRC – Do inglês “*Colorectal Cancer*”, Cancro Colorretal

CRCLM – Do inglês “*Colorectal Cancer Liver Metastasis*”, Metástases Hepáticas de Carcinoma Colorretal

TNM – Do inglês “*tumor-node-metastasis*”

H&E – Hematoxilina e Eosina

OS – Do inglês “*Overall Survival*”, Sobrevivência Global

DFS – Do inglês “*Disease Free Survival*”, Sobrevivência Livre de Doença

HDFS – Do inglês “*Hepatic Disease Free Survival*”, Sobrevivência Livre de Doença Hepática

EHRI – Do inglês “*Extra-Hepatic Recurrence Interval*”, Intervalo Livre de Recorrência Extra-Hepática

Resumo

Introdução

O Padrão de Crescimento Histológico (HGP) de metástases hepáticas de carcinoma colorretal (CRCLM) tem fortes implicações no prognóstico. Poucos estudos abordaram a manutenção do HGP após a recorrência hepática e o seu impacto após a rehepatectomia (RH). O nosso objetivo foi analisar e comparar o HGP da primeira CRCLM em doentes submetidos a hepatectomia com o HGP na RH, a existência de associações entre o HGP e o local ou momento da recorrência, e o efeito na sobrevivência global (OS) e na sobrevivência livre de doença (DFS).

Materiais e Métodos

Análise retrospectiva de 29 pacientes submetidos a rehepatectomia por metástase hepática de carcinoma colorretal entre fevereiro de 2013 e junho de 2018: 17 homens, 12 mulheres, com média de idades de $62 \pm 12,7$ anos (34-80). Recidiva hepática detetada após uma mediana de $10 \pm 14,13$ meses (1-54); intervalo mediano entre hepatectomias de 14 ± 14 meses (5-54). Recidiva extra-hepática em 20 pacientes, nove das quais eram pulmonares.

Resultados

Os HGP iniciais foram: três desmoplásicos (D), três expansivos (P), 11 infiltrativos (R) e 12 mistos (M). Os HGP na RH foram: seis D, sete P, sete R, nove M. Dezanove pacientes apresentaram alteração no HGP, sem associação com quimioterapia neoadjuvante para a segunda metástase. Não foi encontrada qualquer correlação entre o HGP da primeira metástase hepática e da segunda. Os pacientes que apresentaram uma alteração no HGP tiveram OS e DFS semelhantes aos pacientes com manutenção do HGP. Um HGP inicial expansivo apresentou uma recorrência extra-hepática precoce em comparação com os outros HGP (1 mês vs. $16 \pm 1,85$ meses, $p=0,023$), bem como DFS mais curta em comparação com HGP inicial misto ($p=0,028$). Um HGP inicial infiltrativo apresentou uma OS mais curta em comparação com um HGP inicial misto ($p=0,024$).

Discussão

O padrão expansivo apresentou um comportamento tumoral mais agressivo, consistente com o descrito na literatura atual, tendo apresentado intervalos de recidiva mais curtos, mais concretamente a nível extra-hepático. O HGP das metástases hepáticas de cancro colorretal revela-se uma poderosa ferramenta de prognóstico, e não incorre em custos adicionais, uma vez que a análise de HGP faz parte do exame histológico de rotina da peça cirúrgica.

Conclusão

O padrão expansivo está associado a recorrências hepática e extra-hepática mais precoces, pelo que os pacientes que apresentam um HGP expansivo numa primeira metástase hepática podem beneficiar de programas de seguimento mais agressivos.

Palavras-Chave (DeCS)

Cirurgia Geral

Neoplasias Colorretais

Metástase

Fígado

Hepatectomia

Abstract

Introduction

The Histological Growth Pattern (HGP) of hepatic metastases of Colorectal carcinoma (CRCLM) has strong implications on prognosis. Few studies have approached the maintenance of HGP upon hepatic recurrence and its impact after rehepatectomy (RH). Our objective was to analyse and compare the HGP of the first CRCLM in patients submitted to hepatectomy with the HGP upon RH, the existence of associations between HGP and recurrence site or timing, and the effect on overall survival (OS) and disease-free survival (DFS).

Materials and Methods

We conducted a retrospective analysis of 29 patients submitted to rehepatectomy for hepatic metastasis (February 2013-June 2018): 17 male, 12 female, with mean age of 62 ± 12.7 years (34-80). Hepatic recurrence detected after a median of 10 ± 14.13 months. (1-54); median between hepatectomies of 14 ± 14 months (5-54). Extra-hepatic recurrence in 20 patients, nine of which were pulmonary.

Results

The initial HGP were: three desmoplastic (D), three pushing (P), 11 replacement (R) and 12 mixed (M). The HGP upon RH were: six D, seven P, seven R, nine M. Nineteen patients presented change in HGP, without association with neoadjuvant chemotherapy for the second metastasis. No correlation was found between the HGP on the first hepatic metastasis and the second. Patients who presented a change in HGP had similar OS and DFS as patients with HGP maintenance. An initial Pushing HGP presented shorter extra-hepatic recurrence compared with the other HGPs (1 month vs. $16 \pm 1,85$ months $p=0.023$), while also presenting shorter DFS in comparison with an initial mixed HGP ($p=0.028$). An initial replacement HGP presented shorter OS compared with an initial mixed HGP ($p=0.024$).

Discussion

The pushing group presented a more aggressive tumor behavior consistent with current literature, having presented shorter recurrence intervals, specifically at extra-hepatic sites. The HGP of hepatic metastasis of colorectal cancer is emerging as a powerful prognostic tool and incurs no extra costs since HGP analysis is part of the routine histological examination of a surgical piece.

Conclusion

The pushing pattern is associated with shorter hepatic and extra-hepatic recurrence, therefore patients presenting a pushing HGP on a first hepatic metastasis may benefit from more aggressive follow-up programs.

Keywords (MeSH)

General Surgery

Colorectal Neoplasms

Metastasis

Liver

Hepatectomy

Introdução

O cancro colorretal (CRC) é um grande problema de saúde pública, sendo o terceiro cancro mais frequente e o segundo com maior mortalidade [1]. Em 2018, registaram-se quase 150 000 novos casos de CRC nos EUA e 50 000 mortes [2] e, na Europa, foram registados cerca de 450 000 novos casos e 215 000 mortes [3]. O número estimado de novos casos nos EUA para 2021 é de 149 500 e o número estimado de mortes é de 52 980 [1]. As metástases hepáticas do cancro colorretal (CRCLM), síncronas ou metácronas, são um evento comum em mais de 50% dos doentes com CRC, mesmo com terapia adjuvante após a ressecção primária do tumor [4], e têm um impacto significativo na mortalidade por CRC, uma vez que representam a causa de morte para mais de dois terços dos doentes com CRC [5].

A cirurgia de ressecção hepática é ainda a única opção curativa e tem sido um fator que tem contribuído para os ganhos de sobrevivência observados em doentes com doença metastática [6]. O desenvolvimento de novas metodologias cirúrgicas como a embolização da veia porta, a cirurgia conservadora de parênquima e a hepatectomia a dois tempos pelo método "*Associating Liver Partition and Portal vein Ligation for Staged hepatectomy*" (ALPPS), e mesmo o transplante hepático, expandiram o número de pacientes que podem ser selecionados para cirurgia com intenção curativa [7], [8]. Consequentemente, a seleção correta dos pacientes é obrigatória para se alcançar o sucesso.

Nos últimos anos, o Padrão de Crescimento Histológico (HGP) das metástases hepáticas surgiu como uma ferramenta poderosa para prever o prognóstico do paciente, não só para o CRC como também para outras neoplasias [9],[10]. Os três principais padrões histológicos descritos são os padrões desmoplásico, expansivo e infiltrativo, tendo sido identificadas em estudos recentes diferenças importantes no comportamento tumoral com impacto no prognóstico. Estas implicações biológicas, que associam HGP distintos com mecanismos de cooptação vascular e angiogénese, tornam-nos um alvo terapêutico atrativo, uma vez que a análise de HGP faz parte do exame histológico de rotina de uma peça cirúrgica [11]. A possibilidade de prever o HGP antes da cirurgia é da maior importância e, uma vez que a maioria das CRCLM exibem o mesmo HGP, é de esperar que em pacientes com recidiva intra-hepática apresentem o mesmo HGP da primeira metástase hepática [12]. Contudo, ainda existe controvérsia em torno deste tema.

O objetivo do nosso trabalho foi avaliar a manutenção do HGP entre hepatectomias e as suas implicações clínicas.

Materiais e Métodos

Desenho do estudo

Realizámos uma análise retrospectiva dos dados clínicos e histopatológicos obtidos de 31 pacientes submetidos a pelo menos duas ressecções hepáticas para metástases hepáticas de cancro colorretal entre fevereiro de 2013 e junho de 2018, realizadas no Serviço de Cirurgia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC) (Diretor: Prof. Dr. José Guilherme Tralhão) - um centro terciário de referência para cancro digestivo. Foram excluídos os doentes submetidos a hepatectomias em duas fases ou com informação clínica insuficiente (dois casos).

Este estudo cumpriu os Princípios de Helsínquia e foi aprovado pela comissão de ética do CHUC (CHUC-127-19).

Todas as decisões de gestão clínica foram tomadas em ambiente multidisciplinar.

Pacientes

A amostra deste trabalho consistiu numa coorte final de 29 pacientes submetidos a pelo menos duas hepatectomias para metástases hepáticas entre fevereiro de 2013 e junho de 2018, compreendendo 17 homens e 12 mulheres, com uma idade média à data da segunda hepatectomia de $62 \pm 12,7$ anos (34-80).

Informação clínica

Os dados clínicos foram recolhidos dos registos clínicos dos pacientes, consultados pela última vez em novembro de 2020. Foram registadas a localização primária do tumor e a classificação de TNM (*tumor-node-metastasis*), as datas de diagnóstico e intervenções cirúrgicas do tumor primário e todas as metástases hepáticas e extra-hepáticas subsequentes, o uso de quimioterapia, o regime escolhido para a mesma e o tempo de seguimento de cada doente.

A Sobrevivência Livre de Doença (DFS, do inglês "*Disease-Free Survival*") foi calculada desde a data da primeira ressecção hepática até à data de recorrência (a recorrência foi definida como a deteção de uma lesão neoplásica suspeita através de um exame de imagem ou histologia).

A Sobrevivência Livre de Doença Hepática (HDFS, do inglês "*Hepatic Disease-Free Survival*") foi definida como o intervalo entre a data da primeira hepatectomia e a data do diagnóstico da segunda metástase hepática.

O Intervalo de Recorrência Extra-hepática (EHRI, do inglês "*Extra-Hepatic Recurrence Interval*") foi definido como o intervalo entre a data do diagnóstico da primeira metástase extra-hepática e a data da primeira ressecção hepática.

A Sobrevivência Global (OS, do inglês "*Overall Survival*") foi calculada desde a data da segunda ressecção hepática até à data da morte ou do último seguimento.

Tumor primário

A localização primária do tumor foi classificada como Cólon Direito, Cólon Esquerdo e Reto. Cólon direito foi definido como o comprimento do cólon desde a válvula íleo-cecal até ao cólon transversal distal; Cólon esquerdo como o comprimento desde a flexura esplénica até à transição retossigmoideia; e o Reto desde a transição retossigmoideia até ao anel anorretal.

O local do tumor primário foi o cólon direito em oito pacientes (27,6%), o cólon esquerdo em 11 pacientes (37,9%), e o reto em dez pacientes (34,5%).

Quanto ao estadiamento do tumor primário de acordo com a classificação TNM, 19 pacientes (65,6%) apresentaram invasão da *muscularis propria* (T2) e subserosa (T3) e nove (31%) apresentaram invasão do peritoneu e/ou órgãos adjacentes (T4). Três pacientes (10,3%) não apresentaram propagação aos gânglios linfáticos regionais (N0), 11 pacientes (37,9%)

apresentaram positividade dos gânglios linfáticos em até três gânglios linfáticos regionais (N1), e 14 (48,3%) apresentaram entre quatro a sete gânglios linfáticos positivos (N2). Não foi possível recolher informação sobre o estadiamento de um paciente que foi submetido a cirurgia para o tumor primário fora do nosso centro.

Metástases Hepáticas

A primeira metástase hepática foi síncrona ao tumor primário em 18 pacientes (62,1%) e metácrona em 11 (37,9%). O intervalo mediano entre o tumor primário e a primeira metástase hepática foi de nove \pm 11,25 meses. Obviamente todas as metástases hepáticas recorrentes foram metácronas.

Quimioterapia

De forma a estudar a influência do esquema de quimioterapia neoadjuvante na manutenção do HGP na recorrência hepática, foram recolhidas informações sobre o tratamento de quimioterapia antes da segunda hepatectomia. Dos 29 pacientes da nossa amostra, 23 (79,3%) foram submetidos a tratamento neoadjuvante antes da segunda hepatectomia. O regime de quimioterapia escolhido foi o seguinte: esquema à base de oxaliplatina (FOLFOX) em cinco (21,7%) pacientes, à base de irinotecano (FOLFIRI) em 18 (78,3%) pacientes. Em cinco destes pacientes (21,7%) foi adicionado Bevacizumab ao esquema terapêutico, e Cetuximab foi adicionado em 11 (47,8%).

Foram recolhidas informações sobre o uso de quimioterapia adjuvante para a metástase hepática recorrente e o regime escolhido para cada paciente. Vinte dos 29 pacientes da nossa coorte foram submetidos a tratamento com quimioterapia adjuvante após a ressecção da segunda metástase hepática. Os regimes utilizados foram os seguintes: regime à base de oxaliplatina (FOLFOX) em seis (30%) pacientes, à base de irinotecano (FOLFIRI) em dez (50%) pacientes, e outros regimes foram utilizados nos restantes quatro casos (20%). Bevacizumab foi adicionado ao regime de tratamento de seis destes pacientes (30%), e Cetuximab foi adicionado em seis casos (30%).

Os dados clínicos da população em estudo estão detalhados na Tabela 1.

Tabela 1: Sexo, idade, localização primária do tumor, momento do diagnóstico das primeiras metástases hepáticas e metástases extra-hepáticas, uso de quimioterapia neoadjuvante e adjuvante para a segunda metástase hepática e regimes de quimioterapia

utilizados na população estudada (N=29 pacientes submetidos a rehepatectomia por metástases hepáticas de cancro colorretal)

Caraterísticas	Número de doentes (%) (n=29)
Doentes	
Sexo	
Masculino	12 (41,4)
Feminino	17 (58,6)
Idade mediana (anos)	62 ± 12 (<i>range</i> 34-80)
Localização do tumor primário	
Cólon Direito ^a	8 (27,6)
Cólon Esquerdo ^b	11 (37,9)
Reto	10 (34,5)
Diagnóstico da primeira metástase hepática	
Síncrono	18 (62,1)
Metácrono	11 (37,9)
Metástases extra-hepáticas	
Pulmão	9 (31,0)
Ganglionar	6 (20,7)
Peritoneu	3 (10,3)
Outro	4 (13,7)
Quimioterapia Neoadjuvante para a segunda metástase hepática	
Não	6 (20,7)
Sim	23 (79,3)
FOLFOX	3 (13,0)
FOLFOX + Bevacizumab	2 (8,7)
FOLFIRI	4 (17,4)
FOLFIRI + Cetuximab	11 (47,8)
FOLFIRI + Bevacizumab	3 (13,0)
Quimioterapia Adjuvante para a segunda metástase hepática	
Não	9 (31,0)
Sim	20 (69,0)
FOLFOX	2 (10,0)

FOLFOX + Bevacizumab	4 (20,0)
FOLFIRI	2 (10,0)
FOLFIRI + Cetuximab	6 (30,0)
FOLFIRI + Bevacizumab	2 (10,0)
Outro	4 (20,0)

^aDesde a válvula ileo-cecal até ao colon transverso distal; ^bdesde a flexura esplénica do cólon até à transição rectossigmoideia

Dados Histológicos

O HGP foi definido para cada paciente com base na metástase maior, em lâminas histológicas coradas por Hematoxilina e Eosina (H&E) por dois patologistas hepáticos experientes, e classificado como desmoplásico, infiltrativo, e expansivo, como definido por Falcão *et al.* [13]. Foi considerado um HGP Desmoplásico sempre que estava presente uma borda tumoral de tecido conjuntivo com linfócitos; um HGP Expansivo se as metástases comprimissem os hepatócitos adjacentes, sem uma cápsula fibrosa; um HGP Infiltrativo se as células tumorais se infiltrassem nos hepatócitos, nas trabéculas hepáticas ou nos espaços sinusoidais. O HGP foi definido se estivesse presente em mais de 70% da metástase; nos casos em que dois ou mais padrões estavam presentes, nenhum mais de 70%, o HGP foi definido como Misto.

As imagens histológicas dos padrões desmoplásico, expansivo e infiltrativo podem ser vistas na Figura 1.

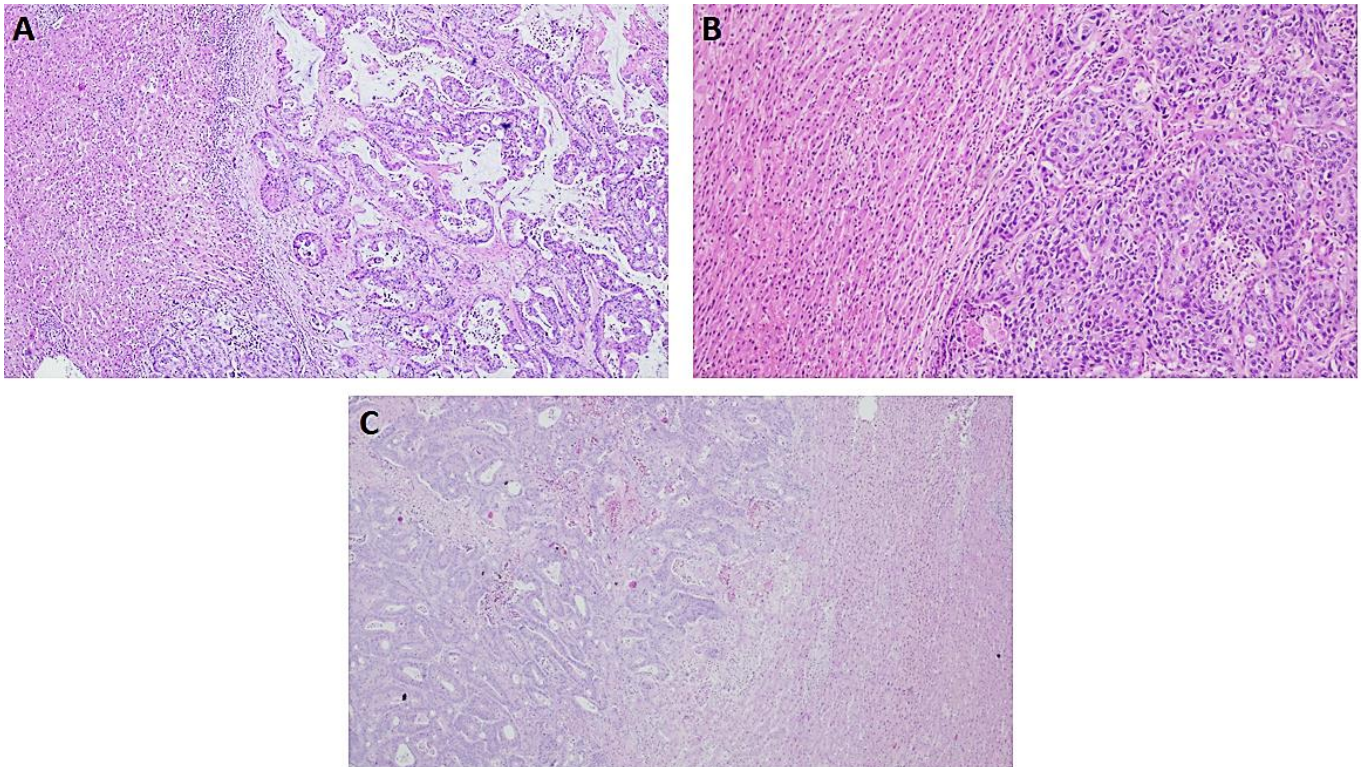


Figura 1. Imagens do estudo histológico: A- Padrão Desmoplásico, H&E 40x; B- Padrão Expansivo, H&E 100x; C- Padrão Infiltrativo, H&E 100x

Como o HGP desmoplásico foi identificado como um marcador de melhor prognóstico [14], [15], considerámos também uma classificação de HGP dicotomizada como Desmoplásico vs. Não-Desmoplásico (Expansivo, Infiltrativo ou Misto).

Os dados relativos às dimensões, localização e número de metástases também foram recolhidos.

As amostras foram observadas num microscópio ótico – Nikon Eclipse 50i e as imagens foram obtidas utilizando uma câmara Nikon-Digital Sight DS-Fi1.

Dados da primeira metástase hepática

O número médio de lesões na primeira hepatectomia foi de 4 ± 3 (intervalo 1-13), apresentando comprimento de maior eixo de $4,1 \pm 3,9$ cm (intervalo 1-22). A localização destas lesões foi unilobar em 13 (44,8%) e bilobar em 16 (55,1%).

A resposta patológica tumoral foi analisada e classificada de acordo com a classificação Rubbia-Brandt e categorizada como respondedores (TRG1-4) ou não respondedores (TRG5).

O número de respondedores na primeira metástase foi de 18 (62,1%), e 11 foram não-respondedores (37,9%).

Dados da segunda metástase hepática

Na segunda hepatectomia, o número médio de lesões foi de 3 ± 2 (intervalo 1-8), apresentando um comprimento de maior eixo médio de $3,2 \pm 1,5$ cm (intervalo 0,6-7). A localização das lesões foi unilobar em 21 (72,4%) e bilobar em 8 (27,6%).

Relativamente à segunda metástase hepática, 19 pacientes (65,5%) foram classificados como respondentes, enquanto dez (34,5%) foram classificados como não-respondentes.

Os dados que caracterizam a primeira e segunda metástase hepática estão resumidos na Tabela 2.

Tabela 2: Número, tamanho, localização e classificação Rubbia-Brandt da resposta tumoral da primeira e segunda metástases hepáticas na população em estudo (N=29 doentes submetidos a re-hepatectomia para metástases hepáticas de cancro colorretal)

Caraterísticas	Primeira metástase hepática	Segunda metástase hepática
Número médio de metástases	4 ± 3 (range 1 - 13)	3 ± 2 (range 1 - 8)
Comprimento de maior eixo médio das metástases (cm)	4,1 ± 3,9 (range 1 - 22)	3,2 ± 1,5 (range 0,6 - 7)
Localização		
Unilobar	13 (44,8%)	21 (72,4%)
Bilobar	16 (55,2%)	8 (27,6%)
Resposta Tumoral		
TRG1-4	18 (62,1%)	19 (65,5%)
TRG5	11 (37,9%)	10 (34,5%)

Análise estatística

A análise estatística foi feita utilizando o software SPSS™, versão 23 para Windows (Armonk, NY, EUA). Os dados quantitativos foram expressos como média ± desvio padrão e intervalo quando havia uma distribuição normal e como mediana ± desvio padrão e intervalo quando

não havia uma distribuição normal. A distribuição normal dos dados foi avaliada com o gráfico de normalidade Shapiro-Wilk.

Para comparar variáveis contínuas entre grupos categóricos utilizamos o teste t de Student e ANOVA, enquanto as variáveis categóricas foram comparadas através do teste Qui-Quadrado e do teste exato de Fisher. As curvas de sobrevivência foram obtidas com o método de Kaplan-Meier e comparadas com o teste de *log-rank*. Ao comparar múltiplas curvas de sobrevivência, o teste de *log-rank* foi corrigido através da comparação dos grupos de forma emparelhada. A significância estatística foi considerada quando $p < 0,05$.

Resultados

Comparação de HGPs entre a primeira e segunda metástases hepáticas

No total, 19 (65,52%) pacientes sofreram alterações do HGP da primeira para a segunda metástase hepática enquanto 10 (34,48%) mantiveram o HGP.

A mudança dos HGP e as direções da mudança foram as seguintes: dos três desmoplásicos iniciais, dois mantiveram HGP e um alterou para expansivo. Dos três expansivos iniciais, dois mantiveram e um mudou para misto. Dos 11 pacientes que apresentaram um padrão infiltrativo na primeira metástase, três mantiveram o HGP, dois mudaram para desmoplásico, um mudou para expansivo, e cinco mudaram para misto. Dos 12 inicialmente com HGP misto, três mantiveram o padrão, dois mudaram para desmoplásico, três mudaram para expansivo, e quatro mudaram para infiltrativo.

Os HGP da primeira metástase hepática e da recorrente na população em estudo estão representados na Tabela 3.

Tabela 3 Distribuição dos Padrões de Crescimento Histológico (HGP) na primeira e segunda metástases hepáticas na população em estudo (N=29 pacientes submetidos a re hepatectomia para metástases hepáticas de cancro colorretal)

Padrões Histológicos	Primeira metástase hepática	Segunda metástase hepática
HGP		
Desmoplásico	3 (10.3%)	6 (20.7%)
Infiltrativo	11 (37.9%)	7 (24.1%)

Expansivo	3 (10.3%)	7 (24.1%)
Misto	12 (41.4%)	9 (31%)
HGP (Dicotomizado)		
Desmoplásico	3 (10.3%)	6 (20.7%)
Não-Desmoplásico	26 (89.7%)	23 (79.3%)

Do grupo desmoplásico inicial, um paciente (33,33%) apresentou um HGP não-desmoplásico na segunda metástase, enquanto os dois restantes (66,66%) se mantiveram. No grupo dos Não-Desmoplásicos iniciais observámos que quatro pacientes (15,38%) que inicialmente apresentavam um tumor Não-Desmoplásico tinham um HGP Desmoplásico no segundo tumor, observando-se manutenção de HGP nos restantes 22 (84,62%) (Figura 2).

Para comparar o HGP em ambas as metástases utilizámos o teste exato de Fisher, que não revelou associação significativa entre o HGP das primeira e segunda metástases ($p=0,100$).

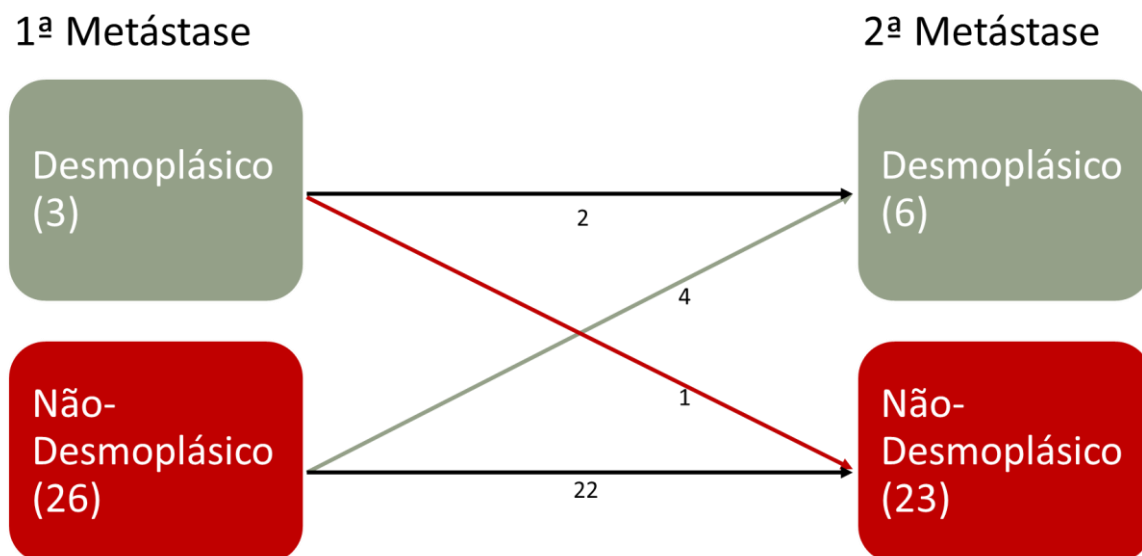


Figura 2 Alteração e manutenção do HGP da primeira para a segunda metástase (dicotomizado como desmoplásico vs. não desmoplásico) na população em estudo (N=29 pacientes submetidos a resectomia para metástases hepáticas de cancro colorrectal)

A utilização de quimioterapia neoadjuvante antes da segunda ressecção hepática não mostrou qualquer relação com o HGP do tumor ($p=0,633$), e não mostrou qualquer efeito na manutenção ou alteração do HGP ($p=0,134$). Quando considerados apenas os pacientes

submetidos a quimioterapia neoadjuvante, não foi identificada qualquer relação entre o uso de Bevacizumab e a manutenção ou alteração do HGP ($p=0,633$).

Ao comparar os pacientes que experienciaram manutenção de HGP com aqueles que sofreram uma mudança de HGP, não foi encontrada qualquer diferença estatisticamente significativa em relação à OS, DFS, HDFS ou EHRI. Adicionalmente, não foi encontrada qualquer diferença nestes mesmos resultados ao agrupar os pacientes em "manutenção do HGP", "Desmoplásico para Não-Desmoplásico", "Não Desmoplásico para Desmoplásico" e "Não-Desmoplásico para um HGP Não-Desmoplásico diferente".

Não houve impacto estatisticamente significativo da manutenção ou alteração do HGP no comprimento de maior eixo médio da segunda metástase hepática, sendo o tamanho médio do tumor de 2,6 cm para o grupo de manutenção vs 3,5 cm para o grupo de mudança ($p=0,80$).

Não houve diferença estatisticamente significativa no número médio de lesões na segunda metástase quando se compararam os doentes com manutenção de HGP vs. mudança. O número médio de lesões para o grupo de manutenção foi 2,6 e para o grupo de mudança foi 2,5 ($p=0,929$).

Sobrevivência Global

Após uma mediana de $23 \pm 17,73$ meses de seguimento após a segunda ressecção hepática (intervalo 0-71), a OS mediana foi de $23 \pm 2,01$ meses.

A percentagem de pacientes vivos aos 12 meses, 36 meses e 60 meses após a hepatectomia foi de 75,9%, 28,7% e 11,5%, respetivamente.

Não houve diferença estatística relativamente à OS em pacientes que apresentaram uma única lesão metastática na segunda hepatectomia comparado com pacientes que apresentaram múltiplas metástases ($30 \pm 9,49$ vs. $23 \pm 2,63$ meses, $p=0,385$).

O tamanho do tumor na segunda hepatectomia não teve impacto estatístico na OS. Os pacientes cujo nódulo tumoral mediam 3 cm ou mais tinham uma OS semelhante à dos pacientes com nódulos inferiores a 3 cm ($23 \pm 10,23$ vs. $23 \pm 2,77$ meses, $p=0,218$) e os pacientes com nódulo tumoral medindo 5 cm ou mais tinham uma OS semelhante à dos pacientes com nódulos inferiores a 5 cm ($52 \pm 16,09$ vs. $23 \pm 2,37$ meses, $p=0,065$).

Não houve influência da quimioterapia neoadjuvante na OS, com o grupo *quimio-naive*, observando-se uma OS de $30 \pm 4,78$ vs. $20 \pm 2,94$ no grupo tratado com quimioterapia, $p=0,833$.

O uso de quimioterapia adjuvante após resectomia mostrou influência na OS: os pacientes que foram submetidos a quimioterapia adjuvante para a segunda metástase hepática apresentaram uma OS mediana de $30 \pm 8,69$ meses, e os pacientes que não receberam tratamento pós-operatório com quimioterapia apresentaram uma OS de $9 \pm 1,84$ meses, $p=0,009$ (Figura 4).

Impacto do HGP na Sobrevivência Global

A OS mediana para cada HGP na primeira metástase foi o seguinte: Desmoplásico $18 \pm 7,35$ meses; Expansivo 23 meses; Infiltrativo $17 \pm 3,30$ meses; Misto $33 \pm 16,93$ meses. Quando comparado de forma emparelhada, o grupo com HGP inicial Infiltrativo mostrou uma OS mais curta em comparação com o grupo Misto, com significância estatística ($p=0,024$).

A comparação dicotomizada não revelou diferenças significativas na OS entre ambos os grupos na primeira metástase, com o grupo Desmoplásico a apresentar uma OS mediana de $18 \pm 7,35$ meses e o grupo Não-Desmoplásico com $23 \pm 5,01$ meses ($p=0,148$) (Figura 5).

A OS mediana para cada HGP na segunda metástase foi o seguinte: Desmoplásico $9 \pm 6,12$ meses; Expansivo $23 \pm 7,86$ meses; Infiltrativo $36 \pm 17,02$ meses; Misto $23 \pm 10,44$ meses. Ao comparar a OS de todos os HGPs de forma emparelhada, não foi encontrada nenhuma diferença estatisticamente significativa.

Ao comparar as metástases desmoplásicas com as não-desmoplásicas, o grupo com um HGP desmoplásico na segunda metástase mostrou uma OS mediana de $9 \pm 6,12$ meses, enquanto que o grupo não-desmoplásico teve uma OS de $23 \pm 1,917$ meses ($p= 0,466$) (Figura 6).

Sobrevivência Livre de Doença

A DFS mediana global foi de $10 \pm 12,70$ meses.

Os valores de DFS medianos para cada HGP inicial foram os seguintes: Desmoplásico $10 \pm 2,45$ meses; Expansivo $7 \pm 4,90$ meses; Infiltrativo $7 \pm 1,20$ meses; Misto $11 \pm 2,89$ meses. Na comparação emparelhada, o grupo Expansivo mostrou diferenças estatisticamente significativas na DFS quando comparado com o grupo Misto ($p=0,028$).

Na comparação dicotomizada, o grupo Desmoplásico tinha uma DFS mediana de $10 \pm 2,45$ meses e o grupo Não-Desmoplásico de $8 \pm 1,70$ meses, contudo não houve diferença estatisticamente significativa ($p=0,205$) (Figura 7).

Sobrevivência Livre de Doença Hepática

A Sobrevivência Livre de Doença Hepática mediana global foi de $10 \pm 14,13$ meses.

A mediana da Sobrevivência Livre de Doença Hepática para cada HGP inicial foi: Desmoplásico $10 \pm 2,45$ meses; Expansivo $7 \pm 4,90$ meses; Infiltrativo $7 \pm 2,20$; Misto $13 \pm 2,60$ meses. A comparação emparelhada identificou uma diferença estatisticamente significativa entre o grupo Expansivo e o grupo Misto ($p=0,010$).

Na análise dicotomizada, não foi encontrada diferença na Sobrevivência Livre de Doença Hepática entre o padrão histológico desmoplásico e o não-desmoplásico na primeira metástase ($10 \pm 2,45$ vs $10 \pm 1,53$ meses, $p = 0,302$) (Figura 8).

Recorrência Extra-hepática

Verificaram-se metástases extra-hepáticas em 20 doentes (68,9%).

Não houve associação entre o padrão histológico inicial e a ocorrência de metástases extra-hepáticas ($p=0,589$) no total da coorte.

A mediana do Intervalo Livre de Recorrência Extra-Hepática para cada HGP inicial foi: Desmoplásico 11 meses; Expansivo 1 mês; Infiltrativo $14 \pm 6,57$ meses; Misto $18 \pm 2,62$ meses. Na comparação emparelhada, o grupo Expansivo mostrou diferenças estatisticamente significativas no DFS quando comparado com o grupo Misto ($p=0,018$). O grupo Expansivo também apresentou metástases extra-hepáticas mais precoces do que o grupo com padrões não expansivos (1 mês vs. $16 \pm 1,85$ meses, $p=0,023$).

Na comparação dicotomizada, o grupo Desmoplásico apresentou um Intervalo Livre de Recorrência Extra-hepática mediano de 11 meses e o grupo Não Desmoplásico de $14 \pm 3,12$ meses, e não houve diferença estatisticamente significativa ($p=0,194$) (Figura 3).

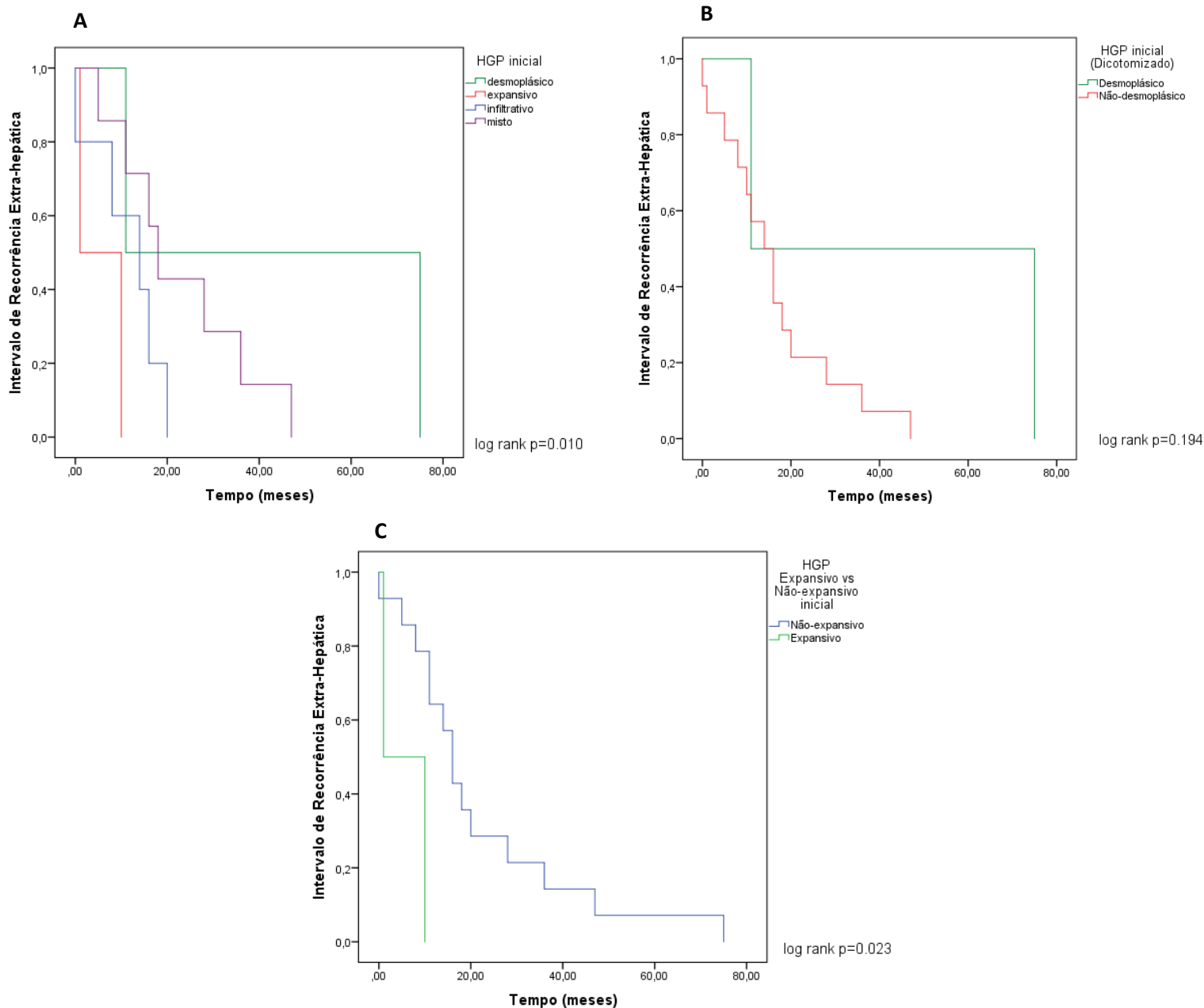


Figura 3

A: Intervalo de recorrência extra-hepática (EHRI) para cada Padrão de Crescimento Histológico (HGP) na metástase inicial. Mediana do EHRI por HGP: Desmoplásico 11 meses; Expansivo 1 mês; Infiltrativo $14 \pm 6,57$ meses; Misto $18 \pm 2,62$ meses. Significância estatística na comparação entre os grupos Expansivo e Misto ($p=0,010$).

B: Curvas de Intervalo de Recorrência Extra-Hepática para os grupos dicotomizados por HGP na metástase hepática inicial. Mediana de EHRI do grupo desmoplásico: 11 meses; Mediana de EHRI do grupo não-desmoplásico: $14 \pm 3,12$ meses ($p=0,194$).

C: Curvas de Intervalo de Recorrência Extra-Hepática agrupadas por um HGP inicial Expansivo vs. um HGP não expansivo na metástase hepática inicial. (1 mês vs. $16 \pm 1,85$ meses, $p=0,023$).

Discussão

A cirurgia é o principal tratamento para as CRCLM [16] e baseia-se na seleção correta dos pacientes em reuniões multidisciplinares [17], [18]. Com os avanços nos regimes de quimioterapia, uma segunda hepatectomia [19] e mesmo uma terceira hepatectomia são viáveis e com bons resultados [20].

A OS aos 5 anos da nossa coorte foi de 11,5%, o que é inferior aos 56,5% reportados por Hallet *et al.*[19] e aos 42,9% descritos por Matsuoka *et al.* [21]. Contudo, a OS a curto prazo da nossa coorte - 75,9% dos pacientes vivos aos 12 meses após a rehepatectomia - estava de acordo com o relatado na literatura também por Hallet *et al.* [19].

A recidiva da doença é comum em doentes após hepatectomia e mais frequente após a rehepatectomia [19], podendo verificar-se em até 70% dos doentes [22]. Na nossa coorte, sendo a recorrência da doença um objeto de estudo, selecionámos 29 pacientes com recorrência hepática, 20 dos quais também tiveram um envolvimento extra-hepático.

Alguns dos critérios utilizados para selecionar doentes para rehepatectomia são geralmente os níveis de antigénio carcinoembrionário (CEA) [23], número e tamanho de metástases [19], entre outros. Curiosamente, na nossa coorte, o tamanho e o número de metástases hepáticas não demonstraram influência na OS dos pacientes, o que leva à investigação de fatores prognósticos adicionais na seleção de pacientes para cirurgia.

O estudo do comportamento tumoral no CRC e CRCLM com o objetivo de orientar o seguimento e terapêutica numa abordagem personalizada tem sido um tema de interesse recentemente [24]. O HGP surgiu como uma ferramenta poderosa, contudo a classificação histológica variou entre estudos [25]. Com o estabelecimento de um Consenso Internacional para a Classificação Histológica das CRCLM por Van-Dam *et al.* [15] em 2017, o estudo deste tema tornou-se mais simples, uma vez que as *guidelines* permitem uma classificação histológica reprodutível e consistente das CRCLM [26].

Várias características histológicas e genéticas do CRCLM foram identificadas como marcadores de prognóstico nos últimos anos, tendo o HGP desmoplásico sido identificado consistentemente como um marcador de melhor prognóstico [14], [15], [27], e os padrões expansivo e infiltrativo apresentando uma influência negativa no prognóstico.

Até à data e de acordo com o nosso conhecimento, somos os primeiros a identificar o HGP expansivo como tendo recidiva extra-hepática mais precoce comparativamente aos outros HGP. Além disso, encontramos uma recorrência hepática mais precoce no grupo Expansivo comparativamente ao grupo Misto. O HGP expansivo já foi identificado como um HGP agressivo na literatura [28], bem como num estudo anterior realizado pelo nosso grupo [13], que descreveu a associação do padrão expansivo com uma OS e DFS mais curtas, identificando-o como um marcador independente de pior prognóstico. Eefsen *et al.* também estudaram o impacto do HGP na OS e na DFS, considerando também a interação entre o HGP e o sítio de recorrência, não tendo encontrado qualquer relação entre o HGP e o risco de metástases extra-hepáticas [29].

Como anteriormente referido, este estudo visou identificar correlações entre o HGP das CRCLM e o padrão de recorrência, com o objetivo de definir uma estratégia personalizada de tratamento e seguimento baseada no HGP e na biologia tumoral associada das metástases de cada paciente. A ideia de prever o HGP de uma metástase hepática já foi anteriormente explorada em estudos recentes [14], [29], [30]. Galjart *et al.* compararam o HGP de metástases hepáticas subsequentes agrupando os doentes pelo seu estado de quimioterapia, encontrando uma diferença estatisticamente significativa nas proporções de HGPs entre a metástase inicial e a metástase recorrente, identificando-se uma mudança significativa de um HGP inicial desmoplásico para um HGP não desmoplásico na recidiva quando os pacientes foram submetidos a tratamento com quimioterapia neoadjuvante para a primeira metástase mas foram *quimio-naive* na segunda, sem encontrarem uma correlação global estatisticamente significativa quando compararam o HGP de ambas as metástases isoladamente. O uso de quimioterapia poderá exercer um efeito seletivo que poderá potencialmente explicar a apresentação de um HGP mais agressivo numa segunda metástase hepática, no entanto, são necessários estudos adicionais nesta área para melhor compreender os fatores que podem influenciar e ajudar a prever a manutenção do HGP.

Na nossa coorte não identificámos uma correlação entre o HGP inicial e o HGP subsequente e não encontramos influência da quimioterapia neoadjuvante na alteração ou manutenção do HGP. No entanto, constatamos que parece existir uma tendência para a manutenção do HGP segundo a classificação dicotomizada. Além disso, descobrimos que a alteração do HGP entre metástases não esteve associada a resultados diferentes em OS ou DFS. Isto sugere que o HGP observado em cada metástase tem implicações mais fortes para o prognóstico do que a alteração de HGP entre metástases.

O estudo do HGP e do comportamento tumoral já forneceu marcadores de prognóstico e uma nova perspectiva da biologia das metástases hepáticas [9]. Atualmente, sabe-se que o HGP

desmoplásico está associado a um fenótipo mais angiogénico e imunitário [33] e está associado a uma melhor resposta radiológica e histológica; os doentes com o HGP desmoplásico podem beneficiar de terapia neoadjuvante e adjuvante com agentes anti-angiogénicos, tais como o Bevacizumab [14].

Os conhecimentos fornecidos pela análise do HGP na primeira hepatectomia em combinação com os resultados radiológicos [31], [32] podem permitir a previsão do HGP com alguma precisão. À medida que o estudo do HGP das CRCLM e as suas implicações prognósticas progride, o interesse de identificar potenciais preditores do HGP é mais uma vez realçado. A possibilidade de prever o HGP de metástases subsequentes é, portanto, um objetivo desafiante e potencialmente gratificante, uma vez que permitiria tratamentos e programas de seguimento personalizados, aproximando-nos da prática de medicina personalizada.

O nosso estudo tem algumas limitações, nomeadamente a natureza retrospectiva e o número limitado de pacientes, uma vez que a nossa coorte é constituída por um grupo de pacientes altamente selecionados (pacientes com CRC submetidos a pelo menos duas hepatectomias para CRCLM). Apesar do uso de quimioterapia poder ser um fator que influencia o HGP numa metástase hepática, em Portugal é utilizada no tratamento da maioria dos doentes com CRCLM, o que dificulta a obtenção de grupos *químio-naive*.

A importância das *Guidelines* para a Classificação do HGP das CRCLM de 2017 é mais uma vez salientada nesta matéria, uma vez que esta classificação uniforme facilita o estudo destes tumores entre centros, tornando mais fácil a realização de estudos multicêntricos. Isto permitiria uma seleção maior e uniforme de pacientes sem incorrer em custos adicionais, uma vez que a avaliação histológica da lesão metastática é um procedimento padrão após a ressecção.

Concluindo, os distintos HGP associam-se a comportamentos biológicos diferentes, e são uma ferramenta poderosa na previsão do resultado do paciente, nomeadamente na OS e na recorrência intra e extra-hepática. O grupo expansivo aparenta evidência de um comportamento tumoral mais agressivo. A inclusão da análise de HGP como fator nas reuniões multidisciplinares de decisão terapêutica e a combinação com os resultados da radiologia permitiriam personalizar o tratamento e a melhorar a seleção de pacientes para cirurgia.

Referências bibliográficas

[1] H. Sung *et al.*, “Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and

- mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries,” *CA. Cancer J. Clin.*, vol. 68, no. 6, p. caac.21660, Feb. 2021, doi: 10.3322/caac.21660.
- [2] K. Kawada *et al.*, “Molecular mechanisms of liver metastasis,” *Int. J. Clin. Oncol.*, vol. 16, no. 5, pp. 464–472, 2011, doi: 10.1007/s10147-011-0307-2.
- [3] R. P. Jones *et al.*, “Colorectal liver metastases: A critical review of state of the art,” *Liver Cancer*, vol. 6, no. 1, pp. 66–71, 2017, doi: 10.1159/000449348.
- [4] R. P. Jones *et al.*, “Systematic review and meta-analysis of follow-up after hepatectomy for colorectal liver metastases,” *Br. J. Surg.*, vol. 99, no. 4, pp. 477–486, 2012, doi: 10.1002/bjs.8667.
- [5] L. R. Zarour *et al.*, “Colorectal Cancer Liver Metastasis : Evolving Paradigms and,” *Cell. Mol. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 3, no. 2, pp. 163–173, 2017, doi: 10.1016/j.jcmgh.2017.01.006.
- [6] R. L. Siegel *et al.*, “Colorectal cancer statistics, 2020,” *CA. Cancer J. Clin.*, vol. 70, no. 3, pp. 145–164, 2020, doi: 10.3322/caac.21601.
- [7] G. Torzilli *et al.*, “Surgery of colorectal liver metastases: Pushing the limits,” *Liver Cancer*, vol. 6, no. 1, pp. 80–89, 2017, doi: 10.1159/000449495.
- [8] M. Hagness *et al.*, “Liver transplantation for nonresectable liver metastases from colorectal cancer,” *Ann. Surg.*, vol. 257, no. 5, pp. 800–806, 2013, doi: 10.1097/SLA.0b013e3182823957.
- [9] R. C. Oliveira, H. Alexandrino, M. A. Cipriano, and J. G. Tralhão, “Liver metastases and histological growth patterns: Biological behavior and potential clinical implications—another path to individualized medicine?,” *J. Oncol.*, vol. 2019, 2019, doi: 10.1155/2019/6280347.
- [10] M. J. Temido *et al.*, “Prognostic factors after hepatectomy for gastric adenocarcinoma liver metastases: Desmoplastic growth pattern as the key to improved overall survival,” *Cancer Manag. Res.*, vol. 12, pp. 11689–11699, 2020, doi: 10.2147/CMAR.S264586.
- [11] S. Frentzas *et al.*, “Europe PMC Funders Group Vessel co-option mediates resistance to anti-angiogenic therapy in liver metastases,” vol. 22, no. 11, pp. 1294–1302, 2017, doi: 10.1038/nm.4197.Vessel.
- [12] R. C. Oliveira, H. Alexandrino, M. A. Cipriano, F. C. Alves, and J. G. Tralhão, “Predicting liver metastases growth patterns: Current status and future possibilities,” *Semin. Cancer Biol.*, no. March, 2020, doi: 10.1016/j.semcancer.2020.07.007.
- [13] D. Falcão *et al.*, “Histopathologic patterns as markers of prognosis in patients undergoing hepatectomy for colorectal cancer liver metastases – Pushing growth as an independent risk factor for decreased survival,” *Eur. J. Surg. Oncol.*, vol. 44, no. 8, pp. 1212–1219, 2018, doi: 10.1016/j.ejso.2018.03.023.
- [14] B. Galjart *et al.*, “Angiogenic desmoplastic histopathological growth pattern as a prognostic marker of good outcome in patients with colorectal liver metastases,” *Angiogenesis*, vol. 22, no. 2, pp. 355–368, 2019, doi: 10.1007/s10456-019-09661-5.
- [15] P. J. Van Dam *et al.*, “International consensus guidelines for scoring the histopathological growth patterns of liver metastasis,” *Br. J. Cancer*, vol. 117, no. 10, pp. 1427–1441, 2017, doi: 10.1038/bjc.2017.334.
- [16] Ö. Akgül, E. Çetinkaya, Ş. Ersöz, and M. Tez, “Role of surgery in colorectal cancer liver metastases,” *World J. Gastroenterol.*, vol. 20, no. 20, pp. 6113–6122, 2014, doi: 10.3748/wjg.v20.i20.6113.

- [17] F. C. L. Chow and K. S. H. Chok, "Colorectal liver metastases: An update on multidisciplinary approach," *World J. Hepatol.*, vol. 11, no. 2, pp. 150–172, 2019, doi: 10.4254/wjh.v11.i2.150.
- [18] R. Adam and Y. Kitano, "Multidisciplinary approach of liver metastases from colorectal cancer," *Ann. Gastroenterol. Surg.*, vol. 3, no. 1, pp. 50–56, 2019, doi: 10.1002/ags3.12227.
- [19] J. Hallet *et al.*, "Outcomes of Rehepatectomy for Colorectal Liver Metastases: A Contemporary Multi-Institutional Analysis from the French Surgical Association Database," *Ann. Surg. Oncol.*, vol. 23, pp. 894–903, 2016, doi: 10.1245/s10434-016-5506-7.
- [20] R. Adam *et al.*, "Liver Resection for Colorectal Metastases: The Third Hepatectomy," *Ann. Surg.*, vol. 238, no. 6, pp. 871–884, 2003, doi: 10.1097/01.sla.0000098112.04758.4e.
- [21] H. Matsuoka *et al.*, "Repeat hepatectomy with systemic chemotherapy might improve survival of recurrent liver metastasis from colorectal cancer - A retrospective observational study," *World J. Surg. Oncol.*, vol. 17, no. 1, pp. 1–7, 2019, doi: 10.1186/s12957-019-1575-y.
- [22] N. B. Jones *et al.*, "Repeat hepatectomy for metastatic colorectal cancer is safe but marginally effective," *Ann. Surg. Oncol.*, vol. 19, no. 7, pp. 2224–2229, 2012, doi: 10.1245/s10434-011-2179-0.
- [23] S. Okazaki, H. Baba, N. Iwata, S. Yamauchi, and K. Sugihara, "Carcinoembryonic antigen testing after curative liver resection for synchronous liver metastasis of colorectal cancer: a Japanese multicenter analysis," *Surg. Today*, vol. 47, no. 10, pp. 1223–1229, 2017, doi: 10.1007/s00595-017-1530-x.
- [24] P. Krzyszczyk *et al.*, "The growing role of precision and personalized medicine for cancer treatment," *Technology*, vol. 06, no. 03n04, pp. 79–100, 2018, doi: 10.1142/s2339547818300020.
- [25] C. Fernández Moro, B. Bozóky, and M. Gerling, "Growth patterns of colorectal cancer liver metastases and their impact on prognosis: A systematic review," *BMJ Open Gastroenterol.*, vol. 5, no. 1, pp. 1–12, 2018, doi: 10.1136/bmjgast-2018-000217.
- [26] D. J. Höppener *et al.*, "Histopathological growth patterns of colorectal liver metastasis exhibit little heterogeneity and can be determined with a high diagnostic accuracy," *Clin. Exp. Metastasis*, vol. 36, no. 4, pp. 311–319, 2019, doi: 10.1007/s10585-019-09975-0.
- [27] T. Ao *et al.*, "Prognostic significance of histological categorization of desmoplastic reaction in colorectal liver metastases," *Virchows Arch.*, vol. 475, no. 3, pp. 341–348, 2019, doi: 10.1007/s00428-019-02580-2.
- [28] G. G. Van Den Eynden, N. C. Bird, A. W. Majeed, S. Van Laere, L. Y. Dirix, and P. B. Vermeulen, "The histological growth pattern of colorectal cancer liver metastases has prognostic value," *Clin. Exp. Metastasis*, vol. 29, no. 6, pp. 541–549, 2012, doi: 10.1007/s10585-012-9469-1.
- [29] R. L. Eefsen *et al.*, "Growth pattern of colorectal liver metastasis as a marker of recurrence risk," *Clin. Exp. Metastasis*, vol. 32, no. 4, pp. 369–381, 2015, doi: 10.1007/s10585-015-9715-4.
- [30] J. B. Wu *et al.*, "Histologic features and genomic alterations of primary colorectal adenocarcinoma predict growth patterns of liver metastasis," *World J. Gastroenterol.*, vol. 25, no. 26, pp. 3408–3425, 2019, doi: 10.3748/wjg.v25.i26.3408.

- [31] Y. Han *et al.*, "Identification of Predominant Histopathological Growth Patterns of Colorectal Liver Metastasis by Multi-Habitat and Multi-Sequence Based Radiomics Analysis," *Front. Oncol.*, vol. 10, no. August, pp. 1–12, 2020, doi: 10.3389/fonc.2020.01363.
- [32] E. Latacz *et al.*, "Can medical imaging identify the histopathological growth patterns of liver metastases?," *Semin. Cancer Biol.*, no. June, 2020, doi: 10.1016/j.semcancer.2020.07.002.
- [33] S. Stremitzer *et al.*, "Immune phenotype and histopathological growth pattern in patients with colorectal liver metastases," *Br. J. Cancer*, vol. 122, no. 10, pp. 1518–1524, 2020, doi: 10.1038/s41416-020-0812-z.

Material Suplementar

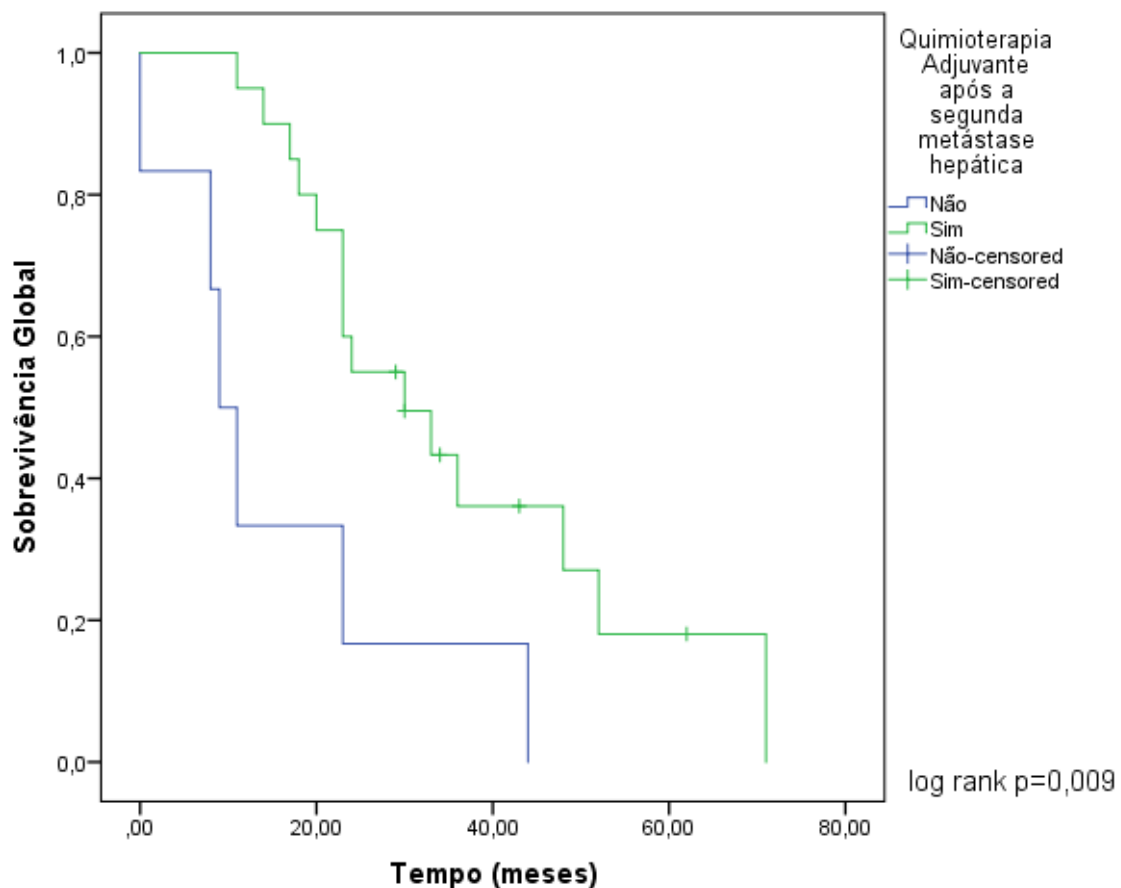


Figura 4 Curvas de sobrevivência para pacientes submetidos a quimioterapia adjuvante pós-repatectomia (OS mediana $30 \pm 8,69$ meses) vs. pacientes *quimio-naive* ($9 \pm 1,84$ meses, log rank $p=0,009$).

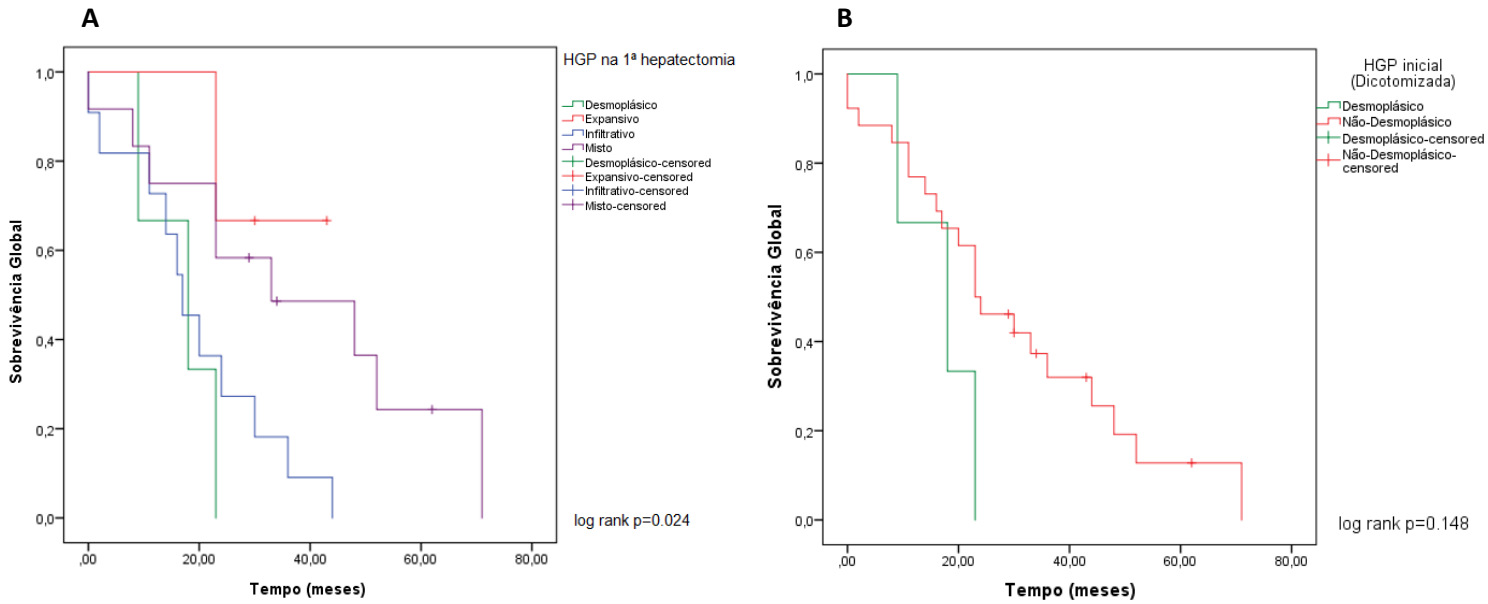


Figura 5

A: Curvas de Sobrevivência Global (OS) para cada Padrão de Crescimento Histológico (HGP) na metástase inicial. OS mediana por HGP: Desmoplásico $18 \pm 7,35$ meses; Expansivo 23 meses; Infiltrativo $17 \pm 3,30$ meses; Misto $33 \pm 16,93$ meses. Diferença estatisticamente significativa na comparação entre os grupos Infiltrativo e Misto ($p=0,024$).

B: Curvas de Sobrevivência Global para os grupos dicotomizados por HGP na metástase hepática inicial. OS mediana do grupo desmoplásico: $18 \pm 7,35$ meses; OS mediana do grupo não-desmoplásico: $23 \pm 5,01$ meses ($p=0,148$).

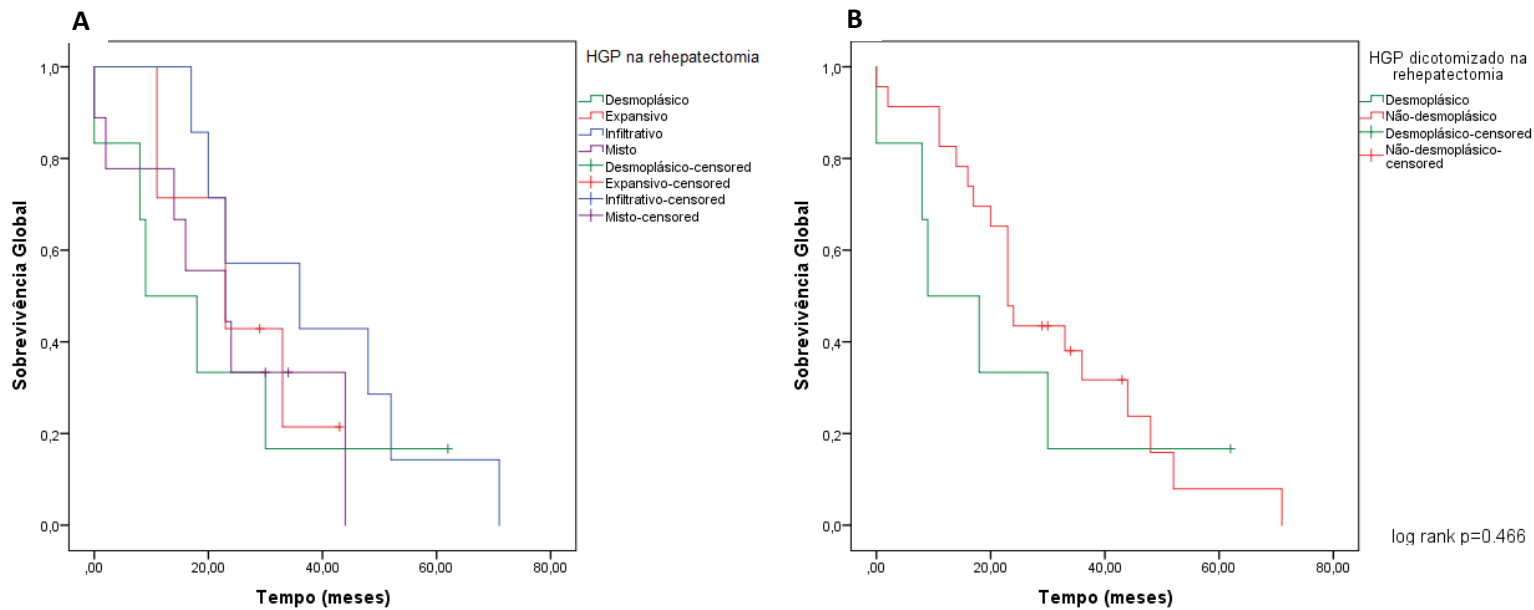


Figura 6

A: Curvas de Sobrevivência Global (OS) para cada Padrão de Crescimento Histológico (HGP) na metástase recorrente. OS mediana por HGP: Desmoplásico $9 \pm 6,12$ meses; Expansivo $23 \pm 7,86$ meses; Infiltrativo $36 \pm 17,02$ meses; Misto $23 \pm 10,44$ meses. Não foi encontrada qualquer diferença estatisticamente significativa.

B: Curvas de sobrevivência global para os grupos dicotomizados por HGP na metástase hepática recorrente. OS mediana do grupo desmoplásico: $9 \pm 6,12$ meses; OS mediana do grupo não-desmoplásico: $23 \pm 1,917$ meses ($p= 0,466$).

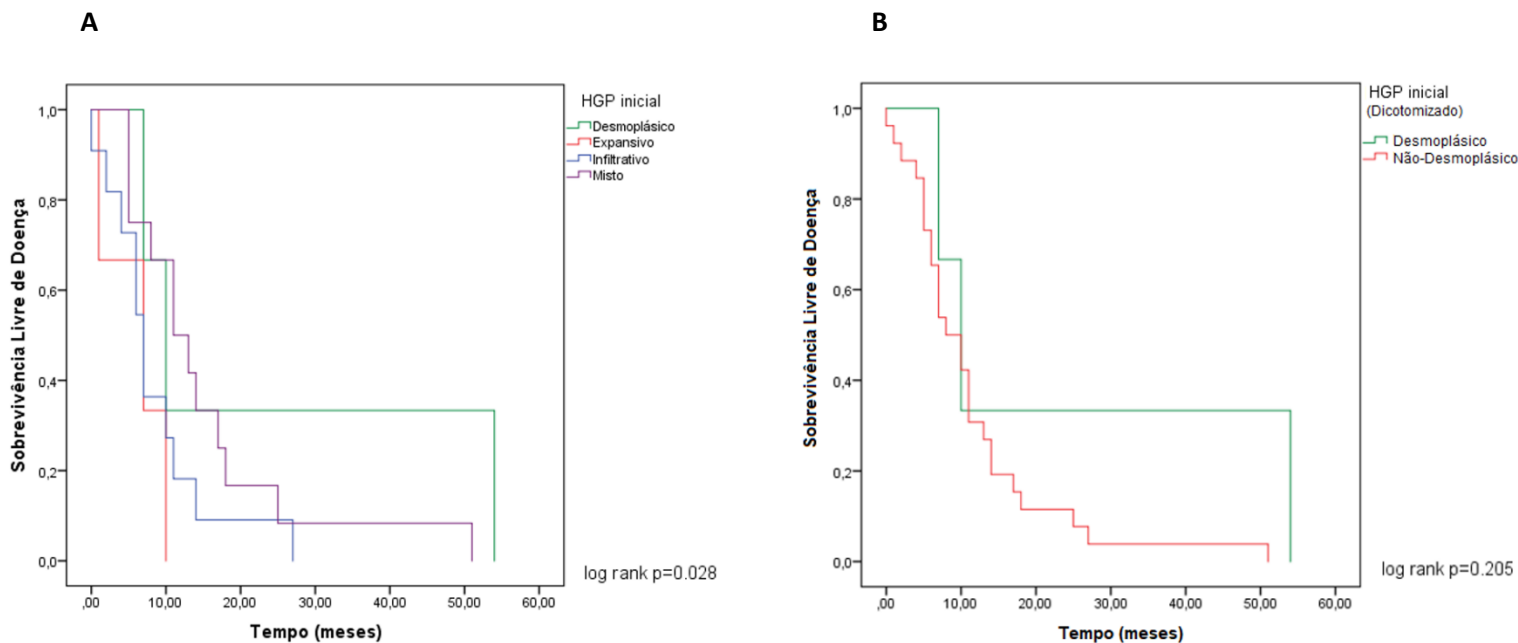


Figura 7

A: Curvas de Sobrevivência Livre de Doença (DFS) para cada Padrão de Crescimento Histológico (HGP) na metástase inicial. DFS mediana por HGP: Desmoplásico $10 \pm 2,45$ meses; Expansivo $7 \pm 4,90$ meses; Infiltrativo $7 \pm 1,20$ meses; Misto $11 \pm 2,89$ meses. Significância estatística na comparação entre os grupos Expansivo e Misto ($p=0,028$)

B: Curvas de Sobrevivência Livre de Doenças para os grupos dicotomizados por HGP na metástase hepática inicial. DFS mediana do grupo desmoplásico: $10 \pm 2,45$ meses; DFS mediana do grupo não-desmoplásico: $8 \pm 1,70$ meses ($p=0,205$).

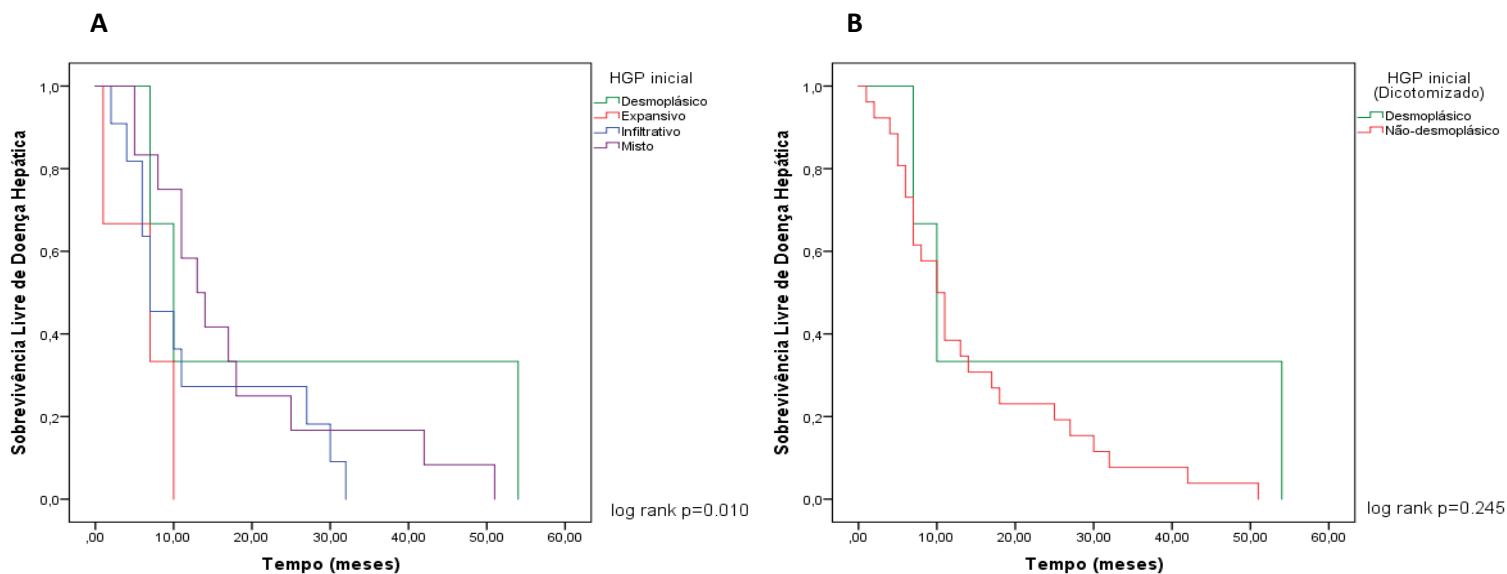


Figura 8.

A: Curvas de Sobrevivência Livre de Doença Hepática (HDFS) para cada Padrão de Crescimento Histológico (HGP) na metástase inicial. HDFS mediano por HGP: Desmoplásico $10 \pm 2,45$ meses; Expansivo $7 \pm 4,90$ meses; Infiltrativo $7 \pm 2,20$; Misto $13 \pm 2,60$ meses. Significância estatística na comparação entre os grupos Expansivo e Misto ($p=0,010$).

B: Curvas de Sobrevivência Livre de Doença Hepática para os grupos dicotomizados por HGP na metástase hepática inicial. Mediana de HDFS do grupo desmoplásico: $10 \pm 2,45$ meses; Mediana de HDFS do grupo não-desmoplásico: $10 \pm 1,53$ meses ($p=0,245$).

Agradecimentos

Agradeço a ambos os meus orientadores, a quem começo por dedicar a célebre frase de Isaac Newton: *“If I have seen further it is by standing on the shoulders of Giants”*. De facto, se me foi possível realizar este trabalho e ter sucesso nas apresentações até à data realizadas, foi pelo apoio e incentivo constantes, pelo conhecimento e rigor, científico e profissional, que me foram promovidos pelo Dr. Rui Oliveira e pelo Professor Henrique Alexandrino.

Agradeço também aos diretores dos serviços de Anatomia Patológica e Cirurgia Geral, a Dra. Maria Augusta Cipriano e o Prof. Doutor José Guilherme Tralhão, por me terem concedido a oportunidade de realizar o presente trabalho.

Agradeço aos meus pais, pelos valores do trabalho e dedicação que me transmitiram e por serem a personificação desses mesmos ideais que diariamente me guiam no meio académico. Aos avós, por me manterem conectado às minhas origens. À São, por todo o carinho dado como a um filho. Espero estar à altura do que sonhavas que eu pudesse ser.

Não posso deixar de agradecer aos meus amigos e companheiros ao longo deste percurso académico, com especiais menções para o Dr. André Alberto, o Dr. Hugo Lopes, o João Tiago, o João Pimenta, a Rita Mateus, o Flávio Ribeiro, a Cláudia Álvares e a todos os JTs por todo o apoio dado durante os momentos baixos e por partilharem comigo os momentos altos.

À Bárbara, o meu agradecimento por ter caminhado a meu lado até agora. Obrigado por todos os momentos de ajuda durante este processo, pelo apoio nos momentos difíceis e pela motivação dada pelo seu exemplo de excelência.

Por fim, o meu profundo agradecimento às pessoas que acompanhei apenas indiretamente e à distância, mas que foram quem possibilitou e a quem se destina este trabalho: os doentes. Todo e qualquer esforço durante este projeto foi feito com o intuito de no futuro prestar cuidados cada vez melhores àqueles que recorrem a nós na hora de maior

vulnerabilidade. Espero com este trabalho contribuir, seja em que dimensão for, para o avanço da Medicina de forma a melhor correspondermos às necessidades dos nossos doentes.