



FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DE  
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA-TRABALHO FINAL

JÉSSICA ALEXANDRA MARQUES MONTEIRO

***Abordagem das metástases hepáticas síncronas de carcinoma  
colorretal: resultados de um centro de referência***

ARTIGO CIENTÍFICO ORIGINAL

ÁREA CIENTÍFICA DE CIRURGIA GERAL

Trabalho realizado sob orientação de:

DOUTORA BÁRBARA CECÍLIA BESSA DOS SANTOS OLIVEIROS PAIVA

DRA. ANA ISABEL DA SILVA RUIVO

ABRIL/2023

***Abordagem das metástases hepáticas síncronas de carcinoma  
colorretal: resultados de um centro de referência***

**ARTIGO CIENTÍFICO ORIGINAL**

Jéssica Monteiro<sup>1</sup>; Ana Ruivo<sup>1,2</sup> MD; Bárbara Oliveiros Paiva<sup>1,3-8</sup> PHD

1. Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal
2. Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra - Serviço de Cirurgia Geral, Coimbra, Portugal
3. Laboratório de Bioestatística e Informática Médica (LBIM)- Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal
4. Linha de Investigação Clínica e Interdisciplinar em Meio Ambiente, Genética e Oncobiologia |CIMAGO- Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal
5. Centro Académico Clínico de Coimbra-Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal
6. Instituto de Investigação Clínica e Biomédica de Coimbra |ICBR- Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal
7. Instituto de Imagem Biomédica e Investigação Translacional de Coimbra |CIBIT, Universidade de Coimbra
8. Cochrane Portugal - Centro Associado de Coimbra

Contacto da estudante Jéssica Monteiro, nº 2017250321:

Endereço eletrónico: jessym.m@hotmail.com

## Índice

Glossário de abreviaturas e acrónimos .....	4
Índice de tabelas e figuras.....	5
Resumo.....	6
<i>Abstract</i> .....	7
Introdução .....	8
Material e Métodos.....	10
Resultados .....	12
Discussão.....	22
Conclusão .....	24
Agradecimentos .....	25
Referências Bibliográficas .....	26
Anexos .....	29

## **Glossário de abreviaturas e acrónimos**

**ACT-** Abordagem clássica ou tradicional

**AcM-** Anticorpo monoclonal

**AJCC-** American Joint Committee on Cancer

**ALPPS-** *Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy*

**ARF-** Ablação por radiofrequência

**CCR-** Carcinoma colorretal

**CEA-** *Carcinoembryonic antigen*

**CES-** Comissão de Ética para a Saúde

**CHUC-** Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

**LF-** *Liver-First*

**MH-** Metástases hepáticas

**MHCCR-** Metástases hepáticas de carcinoma colorretal

**MRC-** Margem de resseção cirúrgica

**QT-** Quimioterapia

**QTA-** Quimioterapia adjuvante

**QTNA-** Quimioterapia neoadjuvante

**RS-** Resseção síncrona

**RT-** Radioterapia

**RTNA-** Radioterapia neoadjuvante

**SG-** Sobrevivência global

**SLD-** Sobrevivência livre de doença

**RTEE-** Radioterapia externa estereotáxica

**RTIS-** Radioterapia interna seletiva

**TEP-** Tromboembolia pulmonar

## Índice de Tabelas

**Tabela 1-** Caracterização da amostra tendo em conta a carga tumoral hepática ..... 13

**Tabela 2-** Caracterização da amostra tendo em conta a primeira cirurgia efetuada e a morbimortalidade pós-operatória ..... 14

## Índice de Figuras

**Figura 1-** Sobrevivência global tendo em conta a abordagem terapêutica efetuada (*Liver-First* vs. Resseção Síncrona) ..... 16

**Figura 2-** Sobrevivência global dos doentes com: **a)** lesão hepática única, **b)** mais de 3 lesões hepáticas e **c)** lesões hepáticas bilobares, tendo em conta a abordagem terapêutica efetuada (*Liver-First* vs. Resseção Síncrona)..... 18

**Figura 3-** Sobrevivência livre de doença tendo em conta a abordagem terapêutica efetuada (*Liver-First* vs. Resseção Síncrona)..... 19

**Figura 4-** Sobrevivência livre de doença dos doentes com: **a)** lesão hepática única, **b)** mais de 3 lesões hepáticas e **c)** lesões hepáticas bilobares, tendo em conta a abordagem terapêutica efetuada (*Liver-First* vs. Resseção Síncrona) ..... 21

## Resumo

**Introdução:** Cerca de 15%-25% dos doentes com carcinoma colorretal têm metástases hepáticas síncronas. A melhor abordagem para os doentes com tumor primário colorretal assintomático e metástases hepáticas síncronas é ainda alvo de muita discussão, particularmente, entre as estratégias *liver-first* e resseção síncrona. Com este estudo, pretendemos avaliar os resultados (perioperatórios e a longo prazo) da abordagem das metástases hepáticas síncronas nos doentes com tumor primário assintomático, comparando as duas abordagens referidas assim como identificar possíveis fatores de prognóstico.

**Métodos:** Tratou-se de um estudo observacional, retrospectivo, que incluiu os doentes com metástases hepáticas síncronas de carcinoma colorretal, submetidos a cirurgia hepática entre janeiro de 2016 e dezembro de 2021, no serviço de cirurgia geral do CHUC. Os doentes foram divididos em dois grupos consoante a abordagem terapêutica e em três grupos de acordo com a carga tumoral hepática. Para a determinação da sobrevivência global e livre de doença foram efetuadas curvas de Kaplan-Meier e o teste do log-rank e, para identificar fatores com impacto no prognóstico, efetuou-se uma análise univariada e multivariada com aplicação da regressão de Cox (nível de significância de 5%).

**Resultados:** Dos 46 doentes incluídos neste estudo, 25 doentes (54,4%) foram submetidos à abordagem *liver-first* e 21 doentes (45,7%) foram submetidos a resseção síncrona. O grupo *liver-first* apresentou um maior número de doentes com tumor primário retal (84% vs.14,3%), com mais de 3 lesões hepáticas (56% vs.14%) e com resseção hepática mais extensa. Quanto à morbimortalidade pós-operatória não se observou diferença estatisticamente significativa entre as duas abordagens ( $p=0,514$ ). A sobrevivência global mediana foi semelhante para as duas abordagens mesmo quando se considerou a carga tumoral hepática (35,0 meses (IC95% 15,91-54,09) no grupo *liver-first* vs. 48,0 meses (IC95% 21,69-74,96) no grupo resseção síncrona;  $p=0,145$ ). O mesmo se verificou para a sobrevivência livre de doença mediana (16,0 meses (IC95% 0-32,7) no grupo *liver-first* vs. 23,0 meses (IC95%16,3-29,7) no grupo resseção síncrona;  $p=0,651$ ).

**Discussão e Conclusão:** As duas estratégias apresentaram morbimortalidade e complicações pós-operatórias semelhantes. Não se observou diferença estatisticamente significativa no que respeita à SG e SLD mesmo quando se considerou a carga tumoral hepática. As sobrevivências a um e a três anos foram também semelhantes. No entanto, há que referir que a escolha da abordagem terapêutica foi efetuada tendo em conta a carga tumoral hepática e acreditamos que esta é essencial na escolha da melhor abordagem pelo que a existência de uma equipa multidisciplinar é fundamental para o sucesso terapêutico.

**Palavras-Chave:** carcinoma colorretal; metástases hepáticas; metástases síncronas; *liver-first*; resseção síncrona

## Abstract

**Introduction:** About 15%-25% of patients with colorectal neoplasm, have synchronous liver metastases. The best approach for patients with asymptomatic primary colorectal tumor and synchronous liver metastases is still the subject of much debate, particularly between liver-first and synchronous resection strategies. With this study, we aim to evaluate the perioperative and long-term results of the approach of the synchronous liver metastases in patients with asymptomatic primary tumor, comparing the two approaches mentioned as well as to identify possible prognostic factors.

**Methods:** This was an observational, retrospective study, which included patients with synchronous liver metastases from colorectal cancer, who underwent hepatic surgery between January 2016 and December 2021, in the general surgery service of CHUC. Patients were divided into two groups according to the therapeutic approach and into three groups according to the hepatic tumor burden. To determine the overall and disease-free survival, Kaplan-Meier curves and the log-rank test were performed and, to identify factors with an impact on the prognosis, a univariate and multivariate analysis were performed with the application of Cox regression (level significance of 5%).

**Results:** Among the 46 patients included in this study, 25 patients (54.4%) underwent the liver-first approach and 21 patients (45.7%) underwent simultaneous resection. The liver-first group had a greater number of patients with primary rectal tumor (84% vs.14.3%), with more than 3 hepatic lesions (56% vs.14%) and with more extensive hepatic resection. As for postoperative morbidity and mortality, no statistically significant difference was observed between the two approaches ( $p=0.514$ ). Median overall survival was similar for the two approaches even when considering the hepatic tumor burden (35.0 months (95%CI 15.91-54.09) in the liver-first group vs. 48.0 months (95%CI 21.09). 69-74.96) in the simultaneous resection group;  $p=0.145$ ). The same was observed for the median disease-free survival (16.0 months (95% CI 0-32.7) in the liver-first group vs. 23.0 months (95% CI 16.3-29.7) in the simultaneous resection group;  $p=0.651$ ).

**Discussion and conclusion:** The two strategies showed similar morbidity and mortality and postoperative complications. No statistically significant difference was observed with regard to overall and disease-free survival even when hepatic tumor burden was considered. One-year and three-year survival were also similar. However, it should be noted that the choice of the surgical approach for each group was made taking into account the hepatic tumor burden and we believe that this is essential in choosing the best surgical approach, so the existence of a multidisciplinary team is fundamental for the therapeutic success of these patients.

**Keywords:** colorectal neoplasm; liver metastasis; synchronous metastasis; liver-first; simultaneous resection

## Introdução

O carcinoma colorretal (CCR) representa, a nível mundial, a quarta neoplasia mais frequente, com uma incidência de 19.5% e uma mortalidade de 9%. (1) Cerca de 15%-25% dos doentes têm metástases hepáticas de carcinoma colorretal (MHCCR) síncronas (2–6) e 50% desenvolverão MHCCR ao longo da história natural da doença. A abordagem dos doentes com MHCCR exige uma equipa multidisciplinar que inclui radiologistas, oncologistas, cirurgiões e anatomopatologistas. (3,6,7) Atualmente, estão disponíveis diversas estratégias terapêuticas (3,6,8–11) para a abordagem dos doentes com MHCCR isoladas de entre as quais se incluem as abordagens locorregionais que podem ser consideradas uma alternativa ao tratamento sistémico ou efetuadas em combinação com o mesmo.(9,10)

Os tratamentos locorregionais incluem a resseção cirúrgica, a ablação local do tumor (6,8–12) (atualmente realiza-se mais frequentemente a ablação por radiofrequência (RFA) devido à maior eficácia no tratamento de um número pequeno de metástases hepáticas (MH), até cinco metástases, e de menor tamanho (até 3 cm), com menores complicações pós-intervenção e com um ótimo controlo tumoral local), a quimioembolização (9,10) a combinação de intervenções de ablação com a resseção cirúrgica (que pode ser efetuada para preservação do parênquima hepático) e a radioterapia quer interna, radioterapia interna seletiva (RTIS), quer externa, radioterapia externa estereotáxica (RTEE). (9,10) Esta última pode constituir um tratamento não invasivo em MH com tamanho superior a 3 cm mesmo em situações de maior risco cirúrgico. Em doentes bem selecionados pode ainda ser equacionada a transplantação hepática.(6,8–10,13) A existência destas diversas modalidades terapêuticas permite um tratamento mais personalizado, contudo, a resseção cirúrgica permanece como a única possibilidade de cura nestes doentes. (2,3,5,8,13,14)

No que diz respeito à resseção cirúrgica, diferentes abordagens têm sido propostas para o tratamento dos doentes com MHCCR síncronas (2,3,5,8-10) tais como a abordagem clássica ou tradicional (ACT), a abordagem *liver-first* (LF) e a resseção síncrona (RS). (2,3,5,8,13,14) A ACT implica a resseção do tumor colorretal primário seguida de quimioterapia (QT) e, para os tumores primários retais, associa-se também radioterapia (RT). (5,8,14) A resseção das MH é efetuada cerca de três meses após a resseção do tumor primário (se ainda forem ressecáveis). (5,8,14) Os principais argumentos a favor da ACT incluem o controlo do tumor primário e das suas possíveis complicações (estenose, oclusão, hemorragia, perfuração e fonte de metástases). (5,8,14) Contudo, a principal desvantagem desta abordagem consiste na possibilidade de as MH se tornarem irressecáveis com o tempo. (5) A abordagem LF foi proposta por *Mentha et al.* em 2006 (5,8,15) e corresponde a uma estratégia inversa à ACT. A estratégia LF compreende três a seis ciclos de quimioterapia neoadjuvante (QTNA) seguida de resseção hepática. (5,8) Entre as resseções hepática e do



tumor primário é realizada QT (mais eventual RT para tumores primários retais) e só posteriormente é efetuada a resseção do tumor primário colorretal. (5,8) De facto, os atuais fármacos citotóxicos à base de oxaliplatina e de irinotecano (9,10) em combinação com agentes específicos (dirigidos contra o recetor do fator de crescimento epidérmico ou contra o fator de crescimento do endotélio vascular) melhoraram a resposta tumoral e a sobrevida dos doentes com CCR. (5,9,10) As vantagens da estratégia LF residem no facto de esta priorizar a remoção das MH as quais possuem maior relevância em termos de prognóstico (3,5,14) e de facilitar a inclusão de RT em tumores primários retais localmente avançados. (5,14) O principal argumento contra esta abordagem consiste na possibilidade de, no período de tempo que decorre desde a QTNA e a resseção das MH até à resseção do tumor primário colorretal, poderem surgir complicações deste último. (5,8,14) A RS consiste na remoção, num único procedimento, do tumor colorretal primário e das respetivas MH síncronas. Esta resseção pode ser efetuada com ou sem inclusão de QTNA, no entanto, após a mesma é efetuada QT (com adicional RT para os tumores primários retais). (5) Esta abordagem tem como principal vantagem a possibilidade de tratar simultaneamente o tumor primário e as MH síncronas (3,5,8) e como principal desvantagem a possibilidade de aumentar a morbimortalidade ao associar vários procedimentos num único tempo operatório. (5)

No entanto, a melhor abordagem cirúrgica para os doentes com tumor primário colorretal assintomático e MHCCR síncronas é ainda alvo de muita discussão (2,5,7,16) particularmente entre qual das abordagens LF versus RS é a mais indicada para cada doente. (2,5,7,16) Com este estudo, pretendemos avaliar os resultados, quer perioperatórios quer a longo prazo, da abordagem, no nosso centro, das metástases hepáticas síncronas nos doentes com tumor primário assintomático, comparando as duas abordagens terapêuticas referidas assim como identificar possíveis fatores de prognóstico.

## **Material e Métodos**

### **1. Desenho do estudo**

Tratou-se de um estudo observacional, retrospectivo, que incluiu os doentes com MHCCR síncronas submetidos a cirurgia hepática com intuito curativo entre 2016 e 2021 no serviço de cirurgia geral do CHUC. Pelo facto de ter existido uma elevada taxa de mortalidade na população alvo, um elevado número de dados e um intervalo temporal alargado solicitámos a dispensa do consentimento informado (de acordo com a Lei nº 12/2005 de 26 de janeiro (Art 19º, nº6) sendo que a 02 de dezembro de 2022 foi emitido parecer favorável para o desenvolvimento deste estudo pela CES do CHUC com a isenção de obtenção de consentimento informado. Este estudo esteve em conformidade com os princípios éticos e legais, nomeadamente, com as recomendações da Declaração de Helsínquia de 2013.

### **2. Seleção dos participantes**

Dos 788 doentes com MHCCR submetidos a cirurgia hepática no serviço de cirurgia geral do CHUC nos últimos 30 anos, 229 doentes foram intervencionados entre janeiro de 2016 e dezembro de 2021. Estes últimos foram submetidos a critérios de inclusão e de exclusão de modo a constituírem a amostra deste estudo.

Foram incluídos neste estudo os doentes: 1) com MHCCR síncronas, isto é, com um máximo de 6 meses de intervalo entre o diagnóstico do tumor primário e a deteção das MH e 2) submetidos à abordagem LF ou a RS, entre janeiro de 2016 e dezembro de 2021, no serviço de cirurgia geral do CHUC. Foram excluídos deste estudo os doentes: 1) submetidos a resseção hepática por MHCCR metácrônicas, isto é, com um intervalo superior a 6 meses entre o diagnóstico do tumor primário e a deteção das MHCCR; 2) submetidos à ACT; 3) doentes com informações incompletas no processo clínico.

### **3. Recolha de dados e divisão da amostra em grupos**

A recolha de dados foi efetuada através da consulta da base de dados do serviço de cirurgia geral do CHUC e dos processos eletrónico e/ou físico dos doentes. Os respetivos dados de interesse para o estudo foram inseridos numa folha do Microsoft Excel (versão 2208) de forma irreversivelmente anonimizada, usando um código de identificação gerado para o efeito através de uma numeração sequencial.

As variáveis consideradas foram a idade (em anos), o género, a localização do tumor primário (reto, cólon direito, cólon esquerdo), o valor de CEA na altura do diagnóstico (superior a 200 ng/mL ou não), as complicações pós-operatórias, o estadiamento TN / Classificação

AJCC, a presença de mutação no gene KRAS, a caracterização das MH (se única ou múltiplas, o número de MH, o tamanho da maior metástase, a localização (uni ou bilobares) e a margem de ressecção cirúrgica), a presença de doença extra-hepática aquando do diagnóstico (pulmão e gânglios). Foi igualmente considerada a realização de terapêuticas neoadjuvantes (QT, QRT e/ou RT) e adjuvantes, a imunoterapia com anticorpo monoclonal, a data do último contacto do doente com os cuidados de saúde ou data do óbito) e a data de diagnóstico da recidiva (quando aplicável). Com estes dados, os 46 doentes incluídos no estudo, foram divididos em dois grupos consoante a abordagem terapêutica a que foram submetidos (LF ou RS) e em três grupos de acordo com a carga tumoral hepática (lesão hepática única versus mais de três lesões hepáticas, independentemente de serem unilobares ou bilobares, versus lesões multilobares).

#### 4. Análise estatística

As variáveis qualitativas foram descritas através da sua frequência absoluta e relativa e comparadas entre os grupos pelo teste exato de Fisher. As variáveis quantitativas foram descritas pela média e desvio-padrão e comparadas pelo teste t-Student para 2 amostras independentes após verificação da normalidade ou simetria das distribuições. Aplicou-se o teste de Shapiro-Wilk para avaliar o ajuste a uma distribuição normal relativamente às variáveis idade e número de ciclos, verificando-se sempre o ajuste da distribuição amostral a uma distribuição normal com exceção do número de ciclos no grupo LF. No entanto, esta variável apresentou-se simétrica neste grupo ( $\left| \frac{Skewness}{EP} \right| = \left| \frac{0,029}{0,616} \right| < 1,96$ ), pelo que fez sentido aplicar o teste t-Student em vez de um teste não paramétrico.

A determinação da SG (definida como o tempo, em meses, decorrido entre a intervenção cirúrgica e a morte do doente ou até à data de *follow-up*, correspondente à última entrada registada no sistema informático do CHUC) e da SLD (definida como o tempo, em meses, decorrido entre a intervenção cirúrgica e a deteção de recidiva tumoral) foi efetuada usando curvas de Kaplan-Meier e o teste do log-rank para comparar estas relativamente à abordagem terapêutica (LF versus RS). Para identificar possíveis fatores com impacto no prognóstico efetuou-se uma análise univariada e multivariada com aplicação da regressão de Cox. A análise foi efetuada no SPSS, versão 27, e analisada ao nível de significância de 5%.

## **Resultados**

### **1) Análise descritiva**

#### **1.1) Caracterização demográfica**

Dos 46 doentes incluídos neste estudo, 25 doentes (54,3%) fizeram parte do grupo LF e 21 doentes (45,7%) fizeram parte do grupo RS sendo que, em ambos os grupos, o género masculino representou a maioria dos doentes operados (19 doentes (76%) no grupo LF vs. 16 doentes (76,2%) no grupo RS;  $p=1,000$ ). Os dois grupos apresentaram diferença estatisticamente significativa no que diz respeito à idade média ( $60,7 \pm 8,6$  anos para o grupo LF vs.  $67,7 \pm 10,0$  anos para o grupo RS;  $p=0,014$ ).

#### **1.2) Localização do tumor primário, estadiamento TN/AJCC, doença extra-hepática aquando do diagnóstico e marcador tumoral CEA**

Quanto à localização do tumor primário, o grupo LF, comparativamente ao grupo RS, apresentou um maior número de doentes com tumor primário a nível do reto (21 doentes (84%) vs. 3 doentes (14,3%) respetivamente;  $p<0,001$ ), um menor número de doentes com tumor primário localizado ao cólon esquerdo (4 doentes (16%) vs. 10 doentes (47,6%) respetivamente;  $p<0,001$ ) e ausência de doentes com tumor primário no cólon direito (0 doentes vs. 8 doentes (38,1%) respetivamente);  $p<0,001$ ).

Os dois grupos foram semelhantes no que respeita ao estadiamento TN classificando-se a maioria da amostra como T3 e T4 ( $p=0,625$ ). Quarenta e oito por cento de cada grupo apresentava doença ganglionar N1 ( $p=0,123$ ). Quanto à presença de doença extra-hepática aquando do diagnóstico e, no que diz respeito à deteção de gânglios positivos, o grupo LF foi semelhante ao grupo da RS ( $p=1,000$ ). No entanto, os 2 grupos apresentaram diferença estatisticamente significativa quanto à deteção de metástases pulmonares aquando do diagnóstico (9 doentes (36%) no grupo LF vs. 2 doentes (9,5%) no grupo RS;  $p=0,045$ ).

No que respeita à presença de um valor de CEA superior a 200 ng/mL aquando do diagnóstico não se observou diferença estatisticamente significativa entre os 2 grupos ( $p=0,614$ ).

#### **1.3) Carga tumoral hepática**

No que diz respeito à carga tumoral hepática, verificou-se que o grupo LF apresentou um maior número de doentes com mais de três lesões hepáticas comparativamente ao grupo RS (Tabela 1). Contudo, não se observou diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos quanto ao número de doentes com lesão única e com lesões bilobares (Tabela 1).

**Tabela 1**– Caracterização da amostra tendo em conta a carga tumoral hepática.

Variável	Liver-First (n=25)	Resseção Síncrona (n=21)	p
<b>Carga Tumoral Hepática</b>			
Lesão única, n (%)	5 (20%)	8 (38%)	0,205
Lesão única com > 3cm, n (%)	3 (12%)	2 (9,5%)	0,200
Mais de 3 lesões, n (%)	14 (56%)	3 (14%)	<b>0,004</b>
Lesões bilobares, n (%)	12 (48%)	5 (24%)	0,128

#### **1.4) Primeira cirurgia, morbimortalidade pós-operatória/classificação Clavien-Dindo, margens de resseção cirúrgica, mutação no gene KRAS, terapêuticas neoadjuvantes e adjuvantes efetuadas.**

Os doentes do grupo LF foram submetidos a resseção hepática mais extensa comparativamente aos doentes do grupo RS ( $p < 0,001$ ) (Tabela 2).

No que respeita à morbimortalidade pós-operatória e, tendo em conta a classificação Clavien-Dindo, não houve diferença estatisticamente significativa entre os 2 grupos ( $p=0,514$ ) (Tabela 2).

Os 2 grupos foram semelhantes quanto à presença de mutação no gene KRAS ( $p=1,000$ ) sendo que o mesmo se verificou quanto ao número de doentes com margens de resseção cirúrgica classificadas como R1 ( $p= 1,000$ ).

Quanto às terapêuticas neoadjuvantes efetuadas, e nomeadamente quanto à realização de QTNA, o grupo LF teve um maior número de doentes submetidos a QTNA (23 doentes (92%) vs. 6 doentes (28,6%) no grupo RS;  $p < 0,001$ ) embora sem diferença estatisticamente significativa quanto a terem realizado mais de um esquema de QTNA ( $p=0,553$ ) e a terem realizado mais de seis ciclos de QTNA ( $p=0,663$ ). Quanto à realização de RTNA nos tumores do reto, também não se verificou diferença estatisticamente significativa entre os 2 grupos ( $p=1,000$ ).

Os 2 grupos não apresentaram diferença estatisticamente significativa quanto ao número de doentes que efetuaram QTA (14 doentes (63,6%) no grupo LF vs. 15 doentes (75%) no grupo RS;  $p=0,514$ ), quanto ao número de ciclos de QTA ( $p=0,145$ ) e quanto aos esquemas de QTA efetuados ( $p=0,452$ ). Do mesmo modo, os 2 grupos não apresentaram diferença estatisticamente significativa quanto à realização de terapêutica adjuvante com anticorpo

monoclonal (AcM) (5 doentes (22,7%) no grupo LF vs. 5 doentes (25%) no grupo RS; p=1,000).

**Tabela 2**– Caracterização da amostra tendo em conta a primeira cirurgia efetuada e a morbimortalidade pós-operatória.

Variável	Liver-First (n=25)	Resseção Síncrona (n=21)	p
Primeira Cirurgia realizada, n (%): 1=Subsegmentectomia/Segmentectomia; 2=Hepatectomia; 3=ALPPS; 4=Hemicolectomia direita + subsegmentectomia; 5=Hemicolectomia esquerda+ subsegmentectomia; 6=Sigmoidectomia+ subsegmentectomia; 7=Resseção anterior do reto+ subsegmentectomia; 8= Amputação AbdominoPerineal+ subsegmentectomia; 9= Colectomia total ou subtotal + subsegmentectomia.	1- 12 (48%) 2- 8 (32%) 3- 5 (20%)	4- 7 (33,3%) 6- 9 (42,9%) 7- 3 (14,3%) 9- 2 (9,5%)	< 0,001
Complicações pós-operatórias, n (%)	4 (16%)	3 (14,3%)	1,000
Morbimortalidade-Classificação Clavien-Dindo, n (%)	<b>3a</b> - Drenagem percutânea de abscesso, 1 (25%)  <b>3b</b> – TEP com necessidade de tromboectomia, 1 (25%)  <b>5</b> - Insuficiência hepática aguda, 2 (50%)  Morbilidade de 12% e Mortalidade de 4%  2 dropouts por: -Recidiva de doença hepática + doença pulmonar -Progressão tumor primário	<b>1</b> - Hematoma hepático, 3 (33,3%)  <b>1</b> - Abscesso Pélvico, 3 (33,3%)  <b>3b</b> - Deiscência anastomose – colostomia, 3 (33,3%)  Morbilidade de 14% e Mortalidade de 0%	0,514

TEP- Tromboembolia pulmonar; ALPPS- *Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy*

### **1.5) Grupo *liver-first* e segunda cirurgia efetuada: morbimortalidade pós-operatória, classificação Clavien-Dindo e terapêutica adjuvante**

Neste grupo, verificou-se que 18 doentes (72%) foram submetidos a uma segunda cirurgia sendo que 2 deles (11,1%) apresentaram complicações pós-operatórias (1 doente com classificação Clavien-Dindo 3a por necessidade de drenagem percutânea de abscesso e outro doente com classificação Clavien-Dindo 3b por TEP com necessidade de trombectomia). Após a segunda cirurgia, 7 doentes (38,9%) foram ainda submetidos a QTA e 4 doentes (22,2%) efetuaram ainda terapêutica adjuvante com AcM.

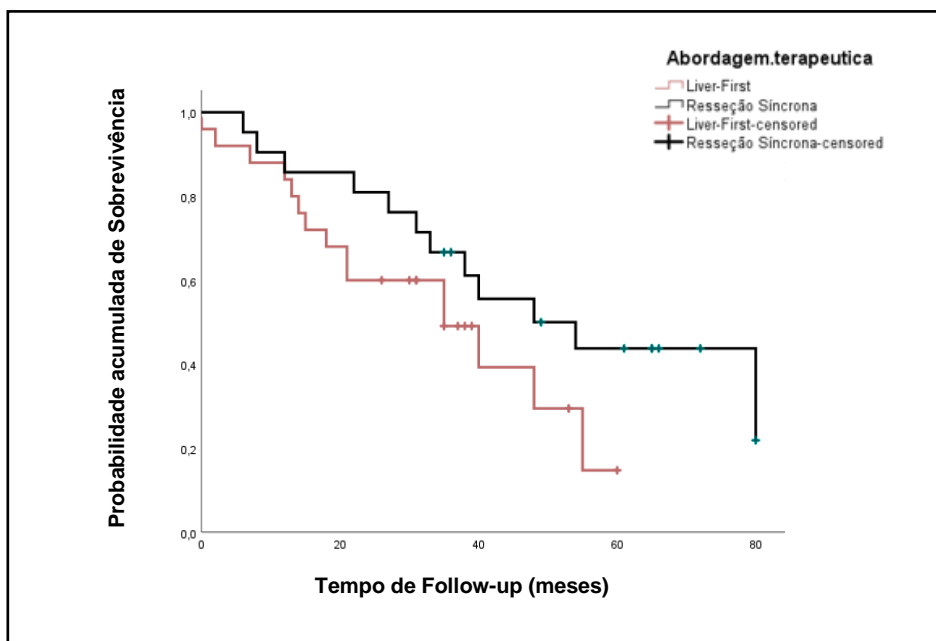
## **2) Análise de sobrevivência global (SG): amostra total de doentes, grupo LF versus grupo RS, fatores com impacto na SG e carga tumoral hepática**

### **2.1) Amostra total de doentes**

O tempo mediano de follow-up foi 36 meses (IC95% 0-80) e a SG mediana da amostra total de doentes, independentemente do tipo de estratégia terapêutica a que foram submetidos (LF vs. RS) foi de 40,0 meses (IC95% 27,6-52,4). As sobrevivências a um ano e a três anos, para a amostra total de doentes, foram de 89,1 ± 4,6% e de 57,5% ± 7,5%, respetivamente.

### **2.2) Grupo LF versus grupo RS**

A SG mediana foi semelhante para os dois grupos (35,0 meses (IC95% 15,91 – 54,09) no grupo LF vs. 48,0 meses (IC95% 21,7- 75,0) no grupo RS; p=0,145) (Fig.1). Do mesmo modo, estes grupos apresentaram semelhanças na sobrevivência a um ano (84,0% ± 7,3% no grupo LF vs. 85,7% ± 7,6% no grupo RS; p=0,145) e na sobrevivência a três anos (49,1% ± 10,6% no grupo LF vs. 66,7% ± 10,3% no grupo RS).



**Figura 1-** Sobrevida global tendo em conta a abordagem terapêutica efetuada (*Liver-First* vs. Ressecção Síncrona).

### 2.3) Fatores com impacto na sobrevivência global

Na análise multivariada verificou-se que a localização do tumor primário a nível do cólon direito (HR = 0,21; IC 95% 0,04 – 1,07; p=0,061) e a carga tumoral hepática, nomeadamente, ter mais de três lesões hepáticas (HR = 4,33; IC 95% 1,30 – 14,43; p=0,017) apresentaram impacto na SG. Pelo contrário, as variáveis idade (HR=1,02; IC 95% 0,97-1,08; p=0,412), QTNA (HR=1,64; IC 95% 0,32-8,30; p=0,550), abordagem terapêutica (HR=0,25; IC 95% 0,04-1,77; p=0,165) e presença de metástases pulmonares aquando do diagnóstico (HR=1,62; IC 95% 0,04-1,77; p=0,350) não tiveram impacto na SG.



## **2.4) Carga tumoral hepática: lesão única, mais de três lesões uni e/ou bilobares e lesões bilobares.**

### **2.4.1) Doentes com lesão hepática única**

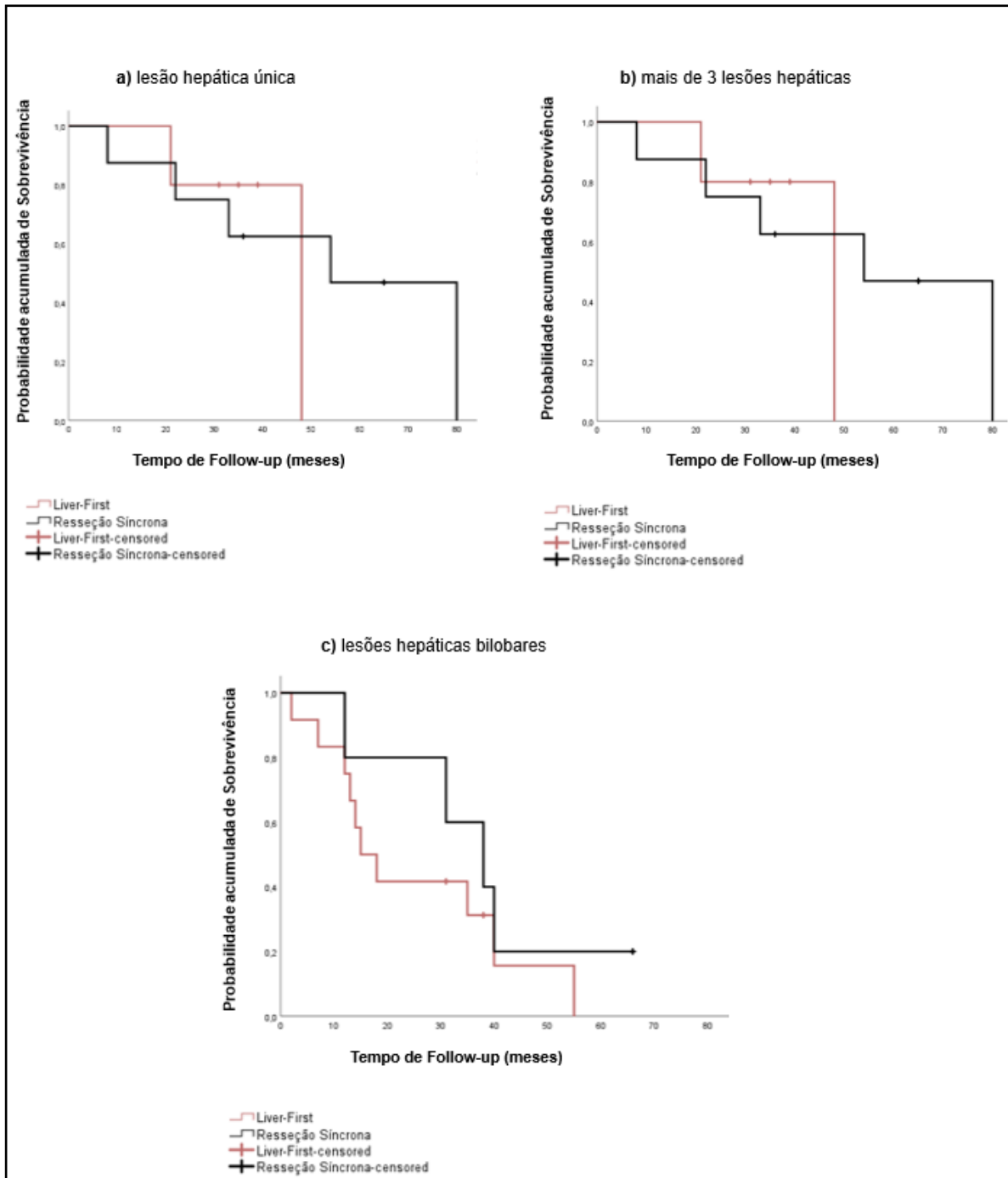
Neste grupo de doentes a SG mediana, independentemente da abordagem terapêutica, foi de 54,0 meses (IC 95% 28,5-79,5). Quando se considerou a estratégia terapêutica (LF vs. RS) a que foram submetidos estes doentes, verificou-se que a SG média foi semelhante (42,6 meses (IC95% 29,2-56,0) na abordagem LF vs. 53,8 meses (IC 95% 32,1-75,5) na abordagem RS;  $p=0.773$ ) (Fig.2).

### **2.4.2) Doentes com mais de três lesões hepáticas uni e/ou bilobares**

Neste grupo de doentes a SG mediana, independentemente da abordagem terapêutica, foi de 35,0 meses (IC 95% 10,0-60,0) Quando se considerou a estratégia terapêutica (LF vs. RS) a que foram submetidos estes doentes, verificou-se que a SG mediana foi semelhante (18,0 meses (IC 95% 0-40,0) para a abordagem LF vs. 38,0 meses (IC 95% 0-79,6) para a abordagem RS;  $p= 0,929$ ) (Fig.2).

### **2.4.3) Doentes com lesões hepáticas bilobares**

Neste grupo de doentes a SG mediana, independentemente da abordagem terapêutica, foi de 31,0 meses (IC 95% 5,3-56,7). Quando se considerou a estratégia terapêutica (LF vs. RS) a que foram submetidos estes doentes, verificou-se que a SG mediana foi semelhante (15,0 meses (IC95% 8,2-21,8) na abordagem LF vs. 38,0 meses (IC 95% 23,0-53,0) na abordagem RS;  $p=0,376$ ) (Fig.2).



**Figura 2-** Sobrevida global dos doentes com: **a)** lesão hepática única, **b)** mais de 3 lesões hepáticas e **c)** lesões hepáticas bilobares, tendo em conta a abordagem terapêutica efetuada (*Liver-First* vs. Ressecção Síncrona).

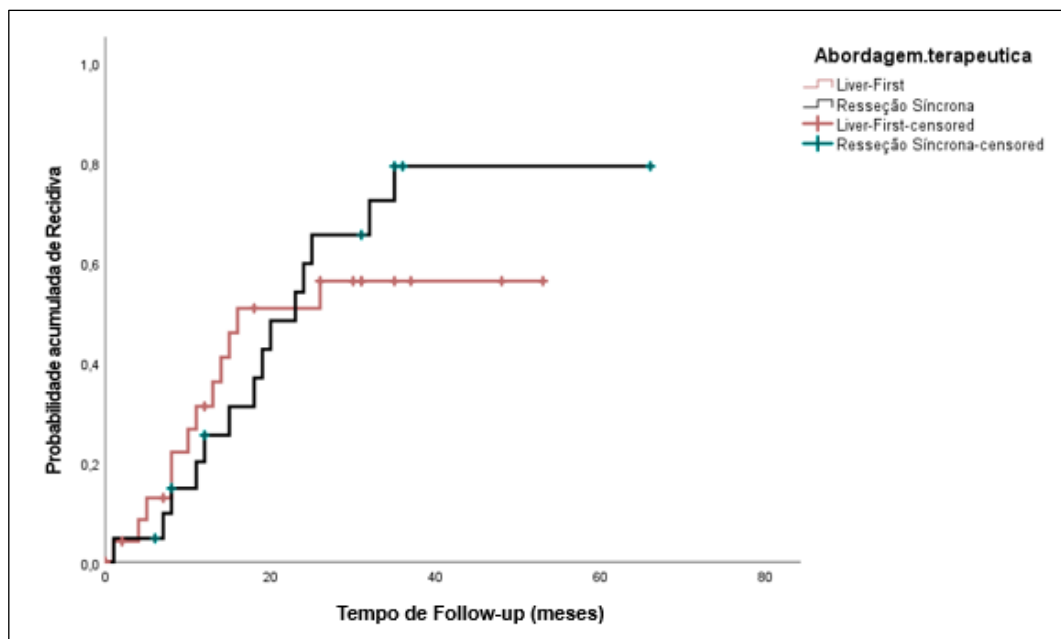
### 3) Análise de sobrevivência livre de doença (SLD): amostra total de doentes, grupo LF versus RS, fatores com impacto e carga tumoral hepática.

#### 3.1) Amostra total de doentes

O tempo mediano de follow-up foi de 36 meses (IC95% 0-80) e a SLD mediana da amostra total de doentes, independentemente do tipo de estratégia terapêutica a que foram submetidos (LF vs. RS), foi de 23,0 meses (IC95% 14,5-31,4). A SLD a um ano e a três anos para a amostra total de doentes foi de 71,6%  $\pm$  7,0% e de 30,3%  $\pm$  8,2% respetivamente.

#### 3.2) Grupo LF versus grupo RS

A SLD mediana foi semelhante para os dois grupos (16,0 meses (IC95% 0-32,7) no grupo LF vs. 23,0 meses (IC95% 16,3-29,7) no grupo RS;  $p=0,651$ ) (Fig. 3), assim como a SLD a um ano (68,8%  $\pm$  9,8% no grupo LF vs. 74,6%  $\pm$  9,9% no grupo RS;  $p=0,651$ ) e a SLD a três anos (43,7%  $\pm$  10,9% no grupo LF vs. 20,6%  $\pm$  10,1%;  $p=0,651$ )



**Figura 3-** Sobrevivência livre de doença tendo em conta a abordagem terapêutica efetuada (*Liver-First* vs. Resseção Síncrona).

### **3.3) Fatores com impacto na sobrevivência livre de doença**

Na análise multivariada verificou-se que a idade (HR=0,98; IC 95% 0,93-1,03; p=0,292), localização do tumor primário a nível do cólon direito (HR = 0,70; IC 95% 0,19-2,64; p=0,603), a localização do tumor primário a nível do cólon esquerdo (HR=1,03; IC95% 0,20-5,25; p=0,976), a carga tumoral hepática, nomeadamente, ter mais de três lesões hepáticas (HR = 1,76; IC 95% 0,66-4,69; p=0,256), a QTNA (HR=1,68; IC95% 0,45-6,32; p=0,444) a presença de metástases pulmonares aquando do diagnóstico (HR=0,59; IC 95% 0,19-1,83; p=0,364) e a abordagem terapêutica (HR=0,40; IC 95% 0,12-1,37; p=0,144) não tiveram impacto na SLD.

### **3.4) Carga Tumoral Hepática: lesão hepática única, mais de três lesões uni e/ou bilobares, lesões bilobares.**

#### **3.4.1) Doentes com lesão hepática única**

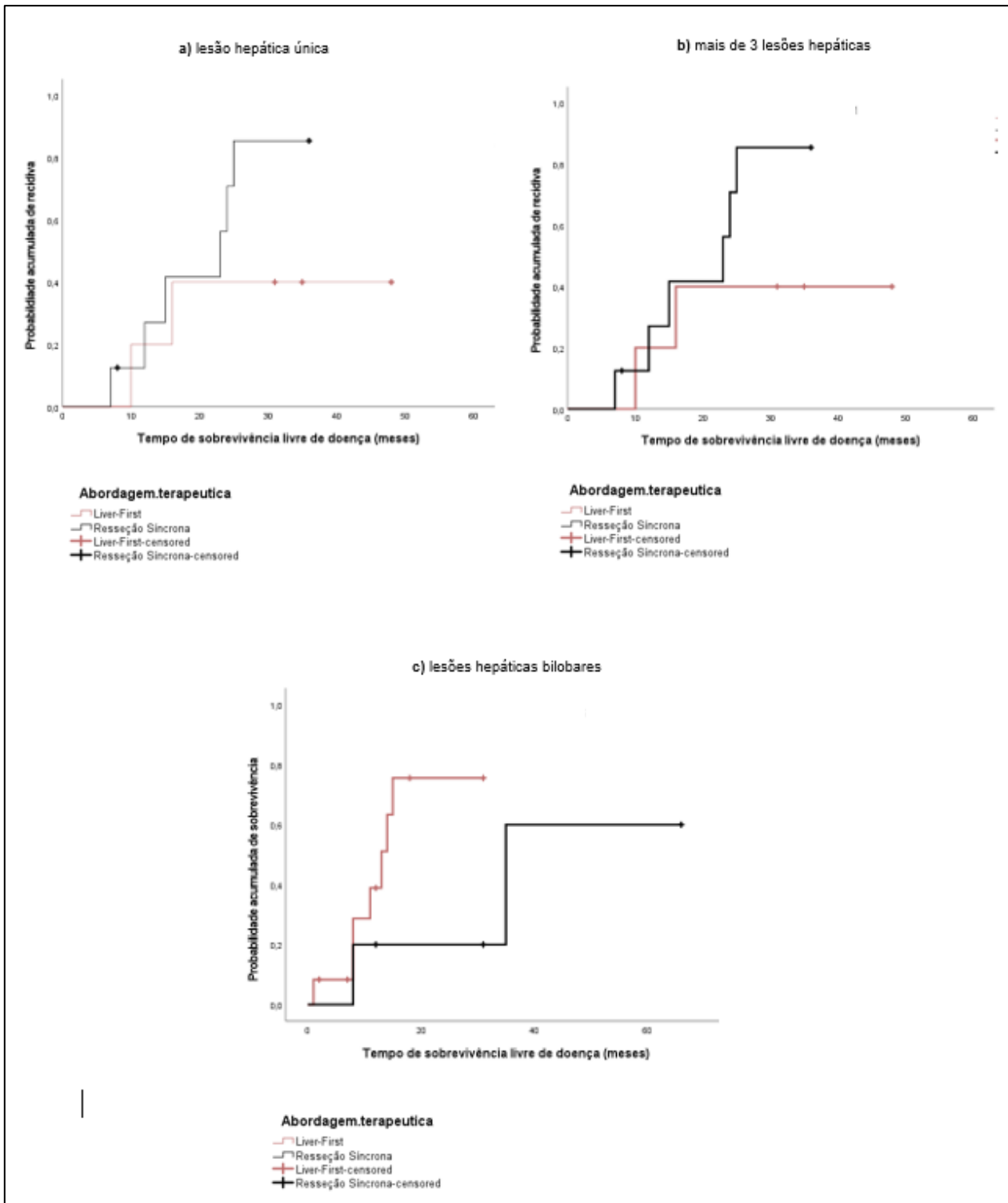
Neste grupo de doentes, a SLD média, independentemente da abordagem terapêutica, foi de 27,1 meses (IC 95% 18,3-36,0). Quando se considerou a estratégia terapêutica (LF vs. RS), verificou-se que a SLD média foi semelhante (34,0 meses (IC95% 18,9-49,1) na abordagem LF vs. 20,6 meses (IC 95% 14,1-27,0) na abordagem RS; p=0,221) (Fig.4).

#### **3.4.2) Doentes com mais de 3 lesões hepáticas uni e/ou bilobares**

Neste grupo de doentes, a SLD média, independentemente da abordagem terapêutica, foi de 22,6 meses (IC 95% 12,1-33,1). Quando se considerou a estratégia terapêutica (LF vs. RS) a que foram submetidos estes doentes, verificou-se que a SLD média foi semelhante (24,0 meses (IC95% 11,3-36,8) na abordagem LF vs. 26,0 meses (IC 95% 5,6-46,4) na abordagem RS; p=0,927) (Fig.4).

#### **3.4.3) Doentes com lesões hepáticas bilobares**

Neste grupo de doentes a SLD média, independentemente da abordagem terapêutica, foi de 27,2 meses (IC 95% 13,1-41,2). Quando se considerou a estratégia terapêutica (LF vs. RS) a que foram submetidos estes doentes, verificou-se que a SLD média foi semelhante (15,5 meses (IC95% 9,4-21,7) na abordagem LF vs. 42,0 meses (IC 95% 19,3-64,7) na abordagem RS; p = 0,125) (Fig.4).



**Figura 4-** Sobrevivência livre de doença dos doentes com: **a)** lesão hepática única, **b)** mais de 3 lesões hepáticas e **c)** lesões hepáticas bilobares, tendo em conta a abordagem terapêutica efetuada (*Liver-First* vs. Resseção Síncrona).

## Discussão

A melhor abordagem cirúrgica para os doentes com MHCCR síncronas e tumor primário assintomático, continua a ser controversa e complexa. (2,4,7,16–18) A abordagem LF prioriza a remoção das MH, as quais possuem maior relevância em termos de prognóstico, e facilita a inclusão de RT em tumores primários retais. (2,3,5,14) No que respeita à RS, o grupo EGOSLIM (*Expert Group on OncoSurgery management of Liver Metastases*) (18) constatou que a mesma, quando bem avaliada por uma equipa multidisciplinar e sem aumentar o risco operatório deve ser a opção preferida para estes doentes. (3,18)

O nosso estudo demonstrou que o grupo LF teve um maior número de doentes com tumor primário a nível retal, com mais de 3 lesões hepáticas e um maior número de doentes submetidos a QTNA comparativamente ao grupo da RS, o que é esperado tendo em conta as indicações mencionadas na literatura para cada abordagem. (2,3,5,14) Tal como descrito na literatura, (2,20) verificou-se que os doentes do grupo LF foram submetidos a uma ressecção hepática mais extensa comparativamente aos doentes do grupo RS.

Quanto às complicações e morbimortalidade pós-operatórias constatou-se que não houve diferença estatisticamente significativa ( $p=0,514$ ) entre os dois grupos, à semelhança do que está descrito na maioria dos estudos, (2,16,20) embora um outro estudo tenha descrito maior morbidade para o grupo da RS. (7) No entanto, apesar de não ser estatisticamente significativo, verificou-se que o grupo LF teve classificações Clavien-Dindo 3a, 3b e 5 (esta última correspondendo a insuficiência hepática aguda) e, portanto, com maior gravidade quando comparado às complicações pós-operatórias observadas para o grupo da RS (classificadas em Clavien-Dindo 1 e 3b) à semelhança do que está descrito no estudo efetuado por Carbone *et al.* (4)

Quanto a fatores de prognóstico e, tendo em consideração as variáveis que apresentaram diferença estatisticamente significativa entre os 2 grupos (LF e RS), verificou-se que a carga tumoral, nomeadamente, ter mais de 3 metástases hepáticas, constituiu um fator independente com impacto negativo na SG o que está de acordo com a literatura que refere que as MH apresentam a maior relevância em termos de prognóstico. (2,3,5,14) A localização do tumor primário e, nomeadamente, a sua localização a nível do cólon direito representou um fator com impacto positivo na SG comparativamente à localização a nível retal. No que respeita à SLD nenhum fator isoladamente teve impacto na mesma.

O nosso estudo demonstrou que a SG e SLD foram semelhantes para as duas abordagens terapêuticas, o que está de acordo com o descrito na literatura. (2,4,7,16,20,21) Esta semelhança manteve-se para as sobrevivências a um e a três anos, tal como se verificou no estudo de Slessler *et al.* (21)

O mesmo se verificou quando se considerou a carga tumoral hepática, em que não se observou diferença estatisticamente significativa na SG e na SLD de acordo com a carga tumoral hepática ao contrário do que está descrito na literatura. (3,4) No entanto, há que referir que a escolha da abordagem terapêutica foi avaliada por uma equipa multidisciplinar, individualizada e efetuada de acordo com a carga tumoral hepática de cada doente, pelo que acreditamos que esta é essencial na escolha da melhor estratégia terapêutica para estes doentes.

Por último, é importante referir que o nosso estudo apresenta algumas limitações, nomeadamente, o facto de ser um estudo retrospectivo pelo que é possível que exista um viés de seleção, o facto de ser um estudo unicentro pelo que seria importante, em estudos futuros, incluir os vários centros de referência existentes, atualmente, em Portugal que realizam os dois tipos de abordagem terapêutica referidos neste estudo, o facto de ser um estudo com um pequeno número de doentes (inclusão de apenas 46 doentes) pelo que seria pertinente, em estudos futuros, obter uma maior amostra de doentes que fosse representativa dos vários centros de referência de Portugal e o facto de ser um estudo que abrangeu um período de tempo, relativamente curto, de 5 anos.

## **Conclusão**

Com este estudo, verificámos que as duas estratégias terapêuticas LF e RS apresentaram morbimortalidade e complicações pós-operatórias semelhantes. Do mesmo modo, não se observou diferença estatisticamente significativa no que respeita à SG e SLD para as duas abordagens cirúrgicas mesmo quando se considerou a carga tumoral hepática. As sobrevivências a um e a três anos foram também semelhantes. No entanto, a carga tumoral hepática, nomeadamente ter mais de 3 lesões hepáticas, constituiu um fator independente com impacto negativo na SG, pelo que acreditamos que esta última é essencial na seleção da melhor abordagem terapêutica.

A escolha da melhor abordagem terapêutica para os doentes com MHCCR síncronas e tumor primário assintomático é altamente complexa porque muitas variáveis devem ser tidas em consideração. Deste modo, concluímos que, para o sucesso terapêutico destes doentes, é fundamental a existência de uma equipa multidisciplinar que possibilite uma avaliação cuidadosa e individualizada da melhor abordagem terapêutica para cada doente.



## **Agradecimentos**

À Professora Doutora Bárbara Cecília Bessa Dos Santos Oliveiros Paiva pela disponibilidade, pelo auxílio fundamental no processo de análise estatística e pelos conselhos essenciais que me transmitiu ao longo da realização deste trabalho final.

À Doutora Ana Isabel Da Silva Ruivo pelo esforço incansável, pela paciência, pelo gosto em ensinar, pelo apoio nas horas mais críticas e pela total dedicação demonstradas desde o primeiro dia de elaboração deste trabalho final.

À minha Mãe, por ser o meu maior exemplo de perseverança, de sacrifício e de amor incondicional, por ser a minha confidente de todas as horas, por sempre acreditar em mim e pelo seu sentido de humor que tornam a vida mais leve mesmo nos mais difíceis.

À minha irmã Diana, por ser a minha melhor amiga e parceira em todas as aventuras, por ser o meu braço direito sempre que preciso, por acreditar nas minhas capacidades e por me transmitir a confiança que necessito nos dias mais desafiantes.

Ao meu irmão Diogo, por ser um dos apoios fundamentais na minha vida e pela capacidade que tem de relativizar e de colocar a vida noutra perspetiva.

Por último, a todo o pessoal docente e não docente da FMUC com quem me cruzei nos últimos 6 anos por todos os conhecimentos transmitidos, que contribuíram não só para o meu crescimento académico, mas também pessoal e que certamente levarei para a vida.

## Referências Bibliográficas

1. Global Cancer Observatory [Internet]. Estimated age-standardized incidence and mortality rates (World) in 2020, World, both sexes, all ages. [cited 2023 Mar 1]. Available from: [https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-multi-bars?v=2020&mode=cancer&mode\\_population=countries&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population\\_group=0&ages\\_group%5B%5D=0&ages\\_group%5B%5D=17&nb\\_items=10&group\\_cancer=1&include\\_nmsc=0&include\\_nmsc\\_other=1&type\\_multiple=%257B%2522inc%2522%253Atrue%252C%2522mort%2522%253Atrue%252C%2522prev%2522%253Afalse%257D&orientation=horizontal&type\\_sort=0&type\\_nb\\_items=%257B%2522top%2522%253Atrue%252C%2522bottom%2522%253Afalse%257D](https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-multi-bars?v=2020&mode=cancer&mode_population=countries&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=10&group_cancer=1&include_nmsc=0&include_nmsc_other=1&type_multiple=%257B%2522inc%2522%253Atrue%252C%2522mort%2522%253Atrue%252C%2522prev%2522%253Afalse%257D&orientation=horizontal&type_sort=0&type_nb_items=%257B%2522top%2522%253Atrue%252C%2522bottom%2522%253Afalse%257D)
2. Frühling P, Strömberg C, Isaksson B, Urdzik J. A comparison of the simultaneous, liver-first, and colorectal-first strategies for surgical treatment of synchronous colorectal liver metastases at two major liver-surgery institutions in Sweden. *HPB*. 2023 Jan 1;25(1):26–36.
3. Giuliani F, Viganò L, De Rose AM, Mirza DF, Lapointe R, Kaiser G, et al. Liver-First Approach for Synchronous Colorectal Metastases: Analysis of 7360 Patients from the LiverMetSurvey Registry. *Ann Surg Oncol*. 2021;
4. Carbone F, Chee Y, Rasheed S, Cunningham D, Bhogal RH, Jiao L, et al. Which surgical strategy for colorectal cancer with synchronous hepatic metastases provides the best outcome? A comparison between primary first, liver first and simultaneous approach. *Updates Surg*. 2022 Apr 1;74(2):451–65.
5. Ihnát P, Vávra P, Zonča P. Treatment strategies for colorectal carcinoma with synchronous liver metastases: Which way to go? *World Journal of Gastroenterology: WJG* [Internet]. 2015 Jun 6 [cited 2022 May 22];21(22):7014. Available from: </pmc/articles/PMC4462744/>
6. Birrer DL, Tschuor C, Reiner C, Fritsch R, Pfammatter T, Garcia Schüler H, et al. Multimodal treatment strategies for colorectal liver metastases. Vol. 151, *Swiss medical weekly*. NLM (Medline); 2021. p. w20390.
7. Chan AKC, Mason JM, Baltatzis M, Siriwardena AK, Sheen AJ, O'Reilly DA, et al. Management of Colorectal Cancer with Synchronous Liver Metastases: An Inception Cohort Study (CoSMIC). *Ann Surg Oncol*. 2022 Mar 1;29(3):1939–51.

8. Nitsche U, Weber C, Kaufmann B, Figura G Von, Assfalg V, Miller G, et al. ScienceDirect Simultaneous Versus Staged Resection of Colorectal Cancer Liver Metastasis: A Retrospective Single-Center Study. 2020;0.
9. Martin J, Petrillo A, Smyth EC, Shaida N, Khwaja S, Cheow H, et al. Colorectal liver metastases: Current management and future perspectives. *World J Clin Oncol*. 2020 Oct 24;11(10):761–808.
10. Cetin B, Bilgetekin I, Cengiz M, Ozet A. Managing Synchronous Liver Metastases in Colorectal Cancer. Vol. 9, *Indian Journal of Surgical Oncology*. Springer; 2018. p. 461–71.
11. van de Geest TW, van Amerongen MJ, Nierop PMH, Höppener DJ, Grünhagen DJ, Moelker A, et al. Propensity score matching demonstrates similar results for radiofrequency ablation compared to surgical resection in colorectal liver metastases. *European Journal of Surgical Oncology*. 2022 Jun 1;48(6):1368–74.
12. Hof J, Joosten HJ, Havenga K, De Jong KP. Radiofrequency ablation is beneficial in simultaneous treatment of synchronous liver metastases and primary colorectal cancer. *PLoS One*. 2018 Mar 1;13(3).
13. Mattar RE, Al-Alem F, Simoneau E, Hassanain M. Preoperative selection of patients with colorectal cancer liver metastasis for hepatic resection. *World J Gastroenterol*. 2016;22(2):567–81.
14. Zhai S, Sun X, Du L, Chen K, Zhang S, Shi Y, et al. Role of Surgical Approach to Synchronous Colorectal Liver Metastases: A Retrospective Analysis. 2021; Available from: <https://doi.org/10.2147/CMAR.S300890>
15. Mentha G, Majno PE, Andres A, Rubbia-Brandt L, Morel P, Roth AD. Neoadjuvant chemotherapy and resection of advanced synchronous liver metastases before treatment of the colorectal primary. *Br J Surg [Internet]*. 2006 Jul [cited 2022 Jun 10];93(7):872–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16671066/>
16. Wang S hao, Song L, Tang J yan, Sun W peng, Li Z. Safety and long-term prognosis of simultaneous versus staged resection in synchronous colorectal cancer with liver metastasis: a systematic review and meta-analysis. Vol. 27, *European Journal of Medical Research*. BioMed Central Ltd; 2022.
17. Huang L, Tang X, Fang J, Zheng Z, Wei H. Synchronous Colorectal Liver Metastases considering Infectious Complications: Simultaneous or Delayed Surgery? *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*. 2022;2022.

18. Adam R, de Gramont A, Figueras J, Kokudo N, Kunstlinger F, Loyer E, et al. Managing synchronous liver metastases from colorectal cancer: A multidisciplinary international consensus. Vol. 41, *Cancer Treatment Reviews*. W.B. Saunders Ltd; 2015. p. 729–41.
19. Slessor AAP, Simillis C, Goldin R, Brown G, Mudan S, Tekkis PP. A meta-analysis comparing simultaneous versus delayed resections in patients with synchronous colorectal liver metastases. Vol. 22, *Surgical Oncology*. 2013. p. 36–47.
20. Larsson AL, Björnsson B, Jung B, Hallböök O, Vernmark K, Berg K, et al. Simultaneous or staged resection of synchronous colorectal cancer liver metastases: a 13-year institutional follow-up. *HPB*. 2022 Jul 1;24(7):1091–9.
21. Slessor AAP, Chand M, Goldin R, Brown G, Tekkis PP, Mudan S. Outcomes of simultaneous resections for patients with synchronous colorectal liver metastases. *European Journal of Surgical Oncology*. 2013 Dec;39(12):1384–93.

## Anexos

**Anexo I-** Tabela com a caracterização da amostra de doentes no que respeita à idade, género, localização do tumor primário, estadiamento TN, valor de CEA, doença extra-hepática aquando do diagnóstico, terapêuticas neoadjuvantes e terapêuticas adjuvantes e segunda cirurgia para o grupo *Liver-First*.

Variável	<i>Liver-First</i> (n=25)	Resseção Síncrona (n=21)	p
<b>Idade média (dp)</b>	60,7 (8,6)	67,7 (10,0)	<b>0,014</b>
<b>Género (masculino), n (%)</b>	19 (76%)	16 (76,2%)	1,000
<b>Localização do tumor primário, n (%)</b>			<b>&lt;0,001</b>
Direito	0	8 (38%)	
Esquerdo	4 (16%)	10 (48%)	
Reto	21 (84%)	3 (14%)	
<b>Estadiamento T (T3-4), n (%)</b>			0,625
T3	14 (56%)	16 (76%)	
T4	6 (24%)	4 (19%)	
<b>Estadiamento N (N1), n (%)</b>	12 (48%)	10 (48%)	0,123
<b>CEA &gt;200 ng/mL aquando diagnóstico (sim), n (%)</b>	3 (12%)	1 (5%)	0,614
<b>Doença extra-hepática aquando do diagnóstico (metástases pulmonares), n (%)</b>	9 (36%)	2 (9,5%)	<b>0,045</b>
<b>Doença extra-hepática aquando do diagnóstico (Gânglios positivos), n (%)</b>	19 (76%)	16 (76,2%)	1,000
<b>Resseção R1 (sim), n (%)</b>	15 (60%)	11 (52,4%)	0,766
<b>KRAS mutado, n (%)</b>	8 (32%)	7 (33%)	1,000
<b>RT neoadjuvante, n (%)</b>	17 (89%)	2 (10%)	1,000
<b>QT neoadjuvante, n (%)</b>	23 (92%)	6 (28,6%)	<b>&lt;0,001</b>
QT > 1 esquema	4 (18%)	0	0,553
QT > 6 ciclos	12 (52%)	4 (67%)	0,663
<b>QT adjuvante após 1ª cirurgia, n (%)</b>	14/22 (63,6%)	15/20 (75%)	0,514
<b>Esquema</b> (1=Folfox; 2=Folfox+Gramont 3= Xeliri; 4=Xelox; 5=Folfiri; 6= Xeliri+Xelox+Folfiri; 7=Folfox +Folfiri 8=Gramont 9=Capox 10= capecitabina+oxaliplatina 11=irinotecano), n (%)	1- 6 (42,9%) 2-1 (7,1%) 5-3 (21,4%) 6-1 (7,1%) 8-2 (14,3%) 11-1 (7,1%)	1- 8 (53,3%) 2- 1 (6,7%) 5- 2 (13,3%) 7- 1 (6,7%) 9- 2 (13,3%) 10- 1 (6,7%)	0,452
<b>Anticorpo (sim), n (%)</b>	5/22 (22,7%)	5/20 (25%)	1,000
<b>Nº ciclos, média (dp)</b>	7,46 (5,32)	10,21 (4,00)	0,145
<b>Segunda Cirurgia Realizada:</b> (1=Subsegmentectomia/segmentectomia; 2=Hepatectomia; 3=ALPPS; 4=Hemicolectomia direita + subsegmentectomia; 5=Hemicolectomia esquerda+ subsegmentectomia; 6=Sigmoidectomia+ subsegmentectomia; 7=Resseção anterior do reto+ subsegmentectomia;	7- <b>3 (16,7%)</b> 8- <b>11 (61,1%)</b> 9- <b>4 (22,2%)</b>	-	-

**Anexo I- Continuação**

8= Amputação abdominoperineal+ subsegmentectomia; 9= Colectomia total ou subtotal + subsegmentectomia), n (%)			
<b>Complicação pós-operatórias, n (%)</b>	2/18 (11,1%)	-	-
<b>Classificação Clavien-Dindo, n (%)</b>	<b>3a</b> -Drenagem percutânea de abscesso, 1 (50%) <b>3b</b> -TEP com necessidade de trombectomia, 1 (50%)	-	-
<b>QT adjuvante, n (%)</b>	7/18 (38,9%)	-	-
<b>Anticorpo, n (%)</b>	4/18 (22,2%)	-	-
<b>Nº ciclos, média (dp)</b>	8,67 (4,90)	-	-

**Anexo II-** Tabela com a Sobrevivência global, a Sobrevivência livre de doença, Sobrevivência a 1 ano e a 3 anos para as abordagens *Liver-First* e Resseção Síncrona.

<b>Sobrevivência global</b>	<b>Média estimada (IC95%)</b>	<b>Mediana estimada (IC95%)</b>	<b>p-value</b>	<b>Sobrevivência (1 ano)</b>	<b>Sobrevivência (3 anos)</b>
<b>Liver-first</b>	34,32 (26,5 – 42,59)	35,00 (15,91 – 54,09)	0,145	84,0% ( $\pm$ 7,3%)	49,1% (10,6%)
<b>Resseção Síncrona</b>	51,99 (39,52 – 64,47)	48,00 (21,69 – 74,96)		85,7% ( $\pm$ 7,6%)	66,7% (10,3%)
<b>Overall</b>	45,36 (36,58 – 54,14)	40,00 (27,64 – 52,39)		89,1% ( $\pm$ 4,6%)	57,5% (7,5%)
<b>Sobrevivência livre de doença</b>	<b>Média estimada (IC95%)</b>	<b>Mediana estimada (IC95%)</b>	<b>p-value</b>	<b>Sobrevivência (1 ano)</b>	<b>Sobrevivência (3 anos)</b>
<b>Liver-first</b>	29,54 (20,51 – 38,58)	16,00 (0,00 – 32,73)	0,651	68,8% ( $\pm$ 9,8%)	43,7% (10,9%)
<b>Resseção Síncrona</b>	28,52 (18,73 – 38,13)	23,00 (16,31 – 29,69)	0,651	74,6% ( $\pm$ 9,9%)	20,6% (10,1%)
<b>Overall</b>	31,22 (23,30 – 39,14)	23,00 (14,51 – 31,49)		71,6% ( $\pm$ 7,0%)	30,3% (8,2%)

**Anexo III-** Tabela com análise univariada e análise multivariada com regressão de Cox para identificação de fatores de prognóstico no que respeita à sobrevivência global e sobrevivência livre de doença.

	Análise univariada		Análise multivariada	
	Hazard Ratio (p)	IC95%	Hazard Ratio (p)	IC95%
<b>Sobrevivência global</b>				
<b>Idade</b>			1,02 (0,412)	0,97 – 1,08
<b>Tumor primário (TP)</b>			<b>(0,047)</b>	
TP Reto			Referência	
TP cólon direito			<b>0,21 (0,061)</b>	0,04 – 1,07
TP cólon esquerdo			1,49 (0,653)	0,27 – 8,33
<b>QT neoadjuvante</b>			1,64 (0,550)	0,32 – 8,30
<b>Mais 3 metástases</b>			<b>4,33 (0,017)</b>	1,30 – 14,43
<b>Doença extra-hepática aquando do diagnóstico (metástases pulmonares)</b>			1,62 (0,350)	0,04 – 1,77
<b>Abordagem terapêutica</b>	1,79 (0,154)	0,81 – 3,97	0,25 (0,165)	0,04 – 1,77
<b>Sobrevivência livre de doença</b>				
<b>Idade</b>			0,98 (0,292)	0,93 – 1,03
<b>Tumor primário (TP)</b>			(0,732)	
TP Reto			Referência	
TP cólon direito			0,70 (0,603)	0,19 – 2,64
TP cólon esquerdo			1,03 (0,976)	0,20 – 5,25
<b>QT neoadjuvante</b>			1,68 (0,444)	0,45 – 6,32
<b>Mais 3 metástases</b>			1,76 (0,256)	0,66 – 4,69
<b>Doença extra-hepática aquando do diagnóstico (metástases pulmonares)</b>			0,59 (0,364)	0,19 – 1,83
<b>Abordagem terapêutica</b>	0,84 (0,654)	0,84 – 1,82	0,40 (0,144)	0,12 – 1,37

**Anexo IV-** Tabela com a Sobrevivência global e a Sobrevivência livre de doença de acordo com a carga tumoral hepática e para cada tipo de abordagem (LF vs. RS).

		Médias e Medianas para tempo de Sobrevivência								
		Abordagem terapêutica	Média				Mediana			
			Estimativa	dp	IC95%		Estimativa	dp	IC95%	
					Limite inferior	Limite superior			Limite inferior	Limite superior
Sobrevivência global	Lesão única (p = 0,773)	Liver-First	42,600	6,831	29,212	55,988	48,000	,000	.	.
		Resseção Síncrona	53,813	11,070	32,116	75,509	54,000	14,026	26,508	81,492
		Overall	53,513	8,285	37,274	69,751	54,000	12,999	28,522	79,478
	Mais de 3 lesões (p = 0,929)	Liver-First	27,357	5,510	16,557	38,158	18,000	11,225	,000	40,001
		Resseção Síncrona	30,000	9,018	12,324	47,676	38,000	21,229	,000	79,609
		Overall	27,570	4,616	18,523	36,617	35,000	12,732	10,045	59,955
	Lesões bilobares (p = 0,376)	Liver-First	25,240	5,479	14,500	35,979	15,000	3,464	8,210	21,790
		Resseção Síncrona	37,400	7,775	22,161	52,639	38,000	7,668	22,970	53,030
		Overall	29,092	4,681	19,917	38,267	31,000	13,096	5,331	56,669
Sobrevivência livre de doença	Lesão única (p = 0,221)	Liver-First	34,000	7,715	18,879	49,121	.	.	.	.
		Resseção Síncrona	20,563	3,300	14,095	27,030	23,000	10,309	2,793	43,207
		Overall	27,140	4,523	18,275	36,005	24,000	6,797	10,678	37,322
	Mais de 3 lesões (p = 0,927)	Liver-First	24,000	6,480	11,348	36,750	14,000	2,168	9,750	18,250
		Resseção Síncrona	26,000	10,392	5,631	46,369	35,000	,000	.	.
		Overall	22,622	5,367	12,103	33,142	14,000	1,538	10,986	17,014
	Lesões bilobares (p = 0,125)	Liver-First	15,544	3,125	9,420	21,669	13,000	2,018	9,045	16,955
		Resseção Síncrona	42,000	11,605	19,254	64,746	35,000	20,024	,000	74,247
		Overall	27,160	7,182	13,084	41,236	15,000	1,637	11,791	18,209

dp- desvio-padrão; IC95%- intervalo de confiança a 95%



