CÁSSIO VIRGÍLIO CAVALCANTE DE OLIVEIRA

**Impacto dos fatores histopatológicos no prognóstico
das metástases hepáticas do câncer colorretal:
revisão sistemática e metanálise**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências

Programa de Ciências em Gastroenterologia

Orientador: Prof. Dr. Paulo Herman

São Paulo

2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Oliveira, Cássio Virgílio Cavalcante de
Impacto dos fatores histopatológicos no
prognóstico das metástases hepáticas do câncer
colorretal : revisão sistemática e metanálise /
Cássio Virgílio Cavalcante de Oliveira. -- São
Paulo, 2019.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Ciências em Gastroenterologia.
Orientador: Paulo Herman.

Descritores: 1.Metástase neoplásica
2.Hepatectomia 3.Patologia 4.Prognóstico
5.Biomarcadores 6.Revisão sistemática 7.Abordagem
GRADE

USP/FM/DBD-462/19

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Dedicatória

A Deus, fonte de toda sabedoria, felicidade e polo firme que buscamos nos momentos de dificuldade!

A minha esposa Suzi, companheira amorosa, prestativa e porto seguro para todos meus projetos. A seu lado, realizei meus sonhos e conheci o significado da palavra felicidade. Eu a amo!

A meu filho Lucas, fonte de inspiração. Tudo o que faço tem como objetivo te fazer feliz!

A meus pais, Zita e Rinaldo, modelos de honestidade, dedicação e amor aos filhos!

Agradecimentos

Ao professor Paulo Herman, pela brilhante orientação e amizade. Nosso convívio aumentou a admiração que já tinha por você. Conheci, além do profissional, o professor, o amigo, o líder e, sobretudo, o ser humano fantástico que é!

Aos membros do Serviço de Cirurgia de Fígado e Hipertensão Portal do HCFMUSP, pela ajuda dispensada e forma carinhosa que me acolheram. Vocês foram fundamentais na conclusão desta Tese.

Aos médicos Dr. José Romero e Dr. Josemar, que muito me ensinaram na arte da cirurgia. Vocês sempre serão lembrados pela contribuição em minha formação médica.

À Profa. Regina El Dib, pela ajuda na tese e pelos ensinamentos científicos. Com certeza, minhas próximas pesquisas serão baseadas no conhecimento que você me transmitiu.

Aos Profs. participantes da banca de qualificação: Dr. Wellington Andraus, Dr. Fabrício Coelho e Dr. Marcelo Ribeiro, pela leitura cuidadosa, críticas construtivas e importantes e enriquecedoras sugestões.

Às secretárias Vilma Libério e Fabiana Bispo, pelo apoio, disponibilidade e forma amável que sempre resolveram meus problemas.

A todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização deste trabalho.

*“Se uma pessoa não tem mais sonhos,
perde o sentido de viver.
Sonhar é preciso!”*

Ayrton Senna

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas	
Lista de figuras	
Lista de quadro e tabelas	
Resumo	
Abstract	
1 INTRODUÇÃO	1
2 OBJETIVO	13
3 MÉTODOS	15
3.1 Critérios de elegibilidade	16
3.1.1 Tipo de estudos.....	16
3.1.2 Tipo de participantes.....	17
3.1.3 Fatores prognósticos histopatológicos de exposição.....	17
3.1.4 Desfechos de interesse.....	18
3.2 Métodos de busca para identificação dos estudos	18
3.2.1 Pesquisas em bases de dados eletrônicas.....	18
3.2.2 Pesquisa em outros recursos - literatura cinzenta	19
3.3 Coleta de dados e análise	20
3.3.1 Seleção dos estudos	20
3.3.2 Extração de dados.....	21
3.3.3 Avaliação do risco de viés de estudos incluídos.....	22
3.3.4 Avaliação quanto à certeza das evidências.....	24
3.3.5 Análise estatística	25
3.3.5.1 Síntese de dados	25
3.3.5.2 Análise de subgrupo e sensibilidade.....	26
3.3.5.3 Investigação da heterogeneidade.....	27
3.3.5.4 Viés de publicação.....	27
4 RESULTADOS	28
4.1 Seleção dos estudos	29
4.2 Características dos estudos incluídos.....	31
4.3 Desfechos.....	83

4.3.1 Sobrevida global.....	83
4.3.1.1 Grau de diferenciação do tumor.....	83
4.3.1.2 Invasão linfática.....	83
4.3.1.3 Invasão vascular (portal e hepática).....	83
4.3.1.4 Invasão perineural.....	84
4.3.1.5 Invasão biliar.....	84
4.3.1.6 Brotamento tumoral.....	85
4.3.1.7 Pseudocápsula.....	85
4.3.1.8 Nódulos satélites.....	85
4.3.1.9 Borda tumoral.....	86
4.3.1.10 Infiltrado inflamatório peritumoral.....	86
4.3.1.11 Grupamentos pouco diferenciados.....	86
4.3.2 Sobrevida livre de doença.....	87
4.3.2.1 Grau de diferenciação tumoral.....	87
4.3.2.2 Invasão linfática.....	87
4.3.2.3 Invasão vascular.....	87
4.3.2.4 Invasão perineural.....	88
4.3.2.5 Brotamento tumoral.....	88
4.3.2.6 Pseudocápsula.....	88
4.3.2.7 Borda tumoral.....	89
4.3.2.8 Infiltrado inflamatório peritumoral.....	89
4.3.2.9 Grupamentos pouco diferenciados.....	89
DISCUSSÃO.....	110
6 CONCLUSÕES.....	124
7 REFERÊNCIAS.....	126
APÊNDICES.....	143

LISTAS

ABREVIATURAS E SIGLAS

BT	Brotamento tumoral
CCR	Câncer colorretal
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CEA	Antígeno cárcino-embriônico
CO	Cássio Virgílio Cavalcante de Oliveira
CRLM	<i>Colorrectal cancer liver metastasis</i>
DFS	<i>Disease-free survival</i>
DP	Desvio-padrão
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EMBASE	<i>Excerpta medica database</i>
EUA	Estados Unidos da América
EVP	Embolização de veias porta
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
GPD	Grupamentos pouco diferenciados
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
HMHCC	Hepatectomia por metástase hepática de câncer colorretal
HR	<i>Hazard ratio</i> (razão de risco)
IC 95%	Intervalo de confiança de 95%
IU/L	Unidades internacionais por litro
IDH	Índice de Desenvolvimento Humano
JB	<i>Joanna Briggs Institute</i>
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
Medline	<i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i>
MH	Metástase hepática
MHCCR	Metástases hepáticas de câncer colorrectal

MOOSE	<i>The Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology</i>
NA	Não aplicável
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
NR	Não reportado
OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	<i>Odds ratio</i> (razão de chances)
OS	<i>Overall survival</i>
Peri	Perioperatório
PH	Paulo Herman
Pós	Pós-operatório
Pré	Pré-operatório
QN	Quimioterapia neoadjuvante
PROSPERO	<i>International Prospective Register of Systematic Reviews</i>)
R0	Ressecção completa
RD	Diferença de risco
RFF	Remanescente funcional do fígado
RR	Risco relativo
SCIELO	<i>Scientific Electronic Library Online</i>
SG	Sobrevida global
SLD	Sobrevida livre de doença
UK	<i>United Kingdom</i>
VTC	Volumetria por tomografia computadorizada

FIGURAS

Figura 1 -	Programa Covidence gerenciador de referências	21
Figura 2 -	Programa Review Manager (RevMan) gerenciador de revisões sistemáticas da Colaboração Cochrane	24
Figura 3 -	Programa GRADEpro para construção de tabelas GRADE	25
Figura 4 -	Fluxograma da revisão sistemática	30
Figura 5 -	Avaliação do risco de viés. As respostas, "provavelmente baixo risco de viés" foram consideradas como "definitivamente baixo risco de viés" e "provavelmente alto risco de viés", como "definitivamente alto risco de viés "	77
Figura 6 -	Metanálise de razões de risco (<i>hazard ratio</i> , HR) dos fatores prognósticos histopatológicos e sua associação com sobrevida global.....	91
Figura 7 -	Metanálise de razão de chances sobre os fatores prognósticos histopatológicos e sua associação com sobrevida global	99
Figura 8 -	Metanálise de razão de chances sobre borda tumoral e sua associação com sobrevida livre de doença.....	104

QUADRO E TABELAS

Quadro 1 -	Estratégia de busca Medline.....	19
Tabela 1 -	Características do estudo quanto ao país, cenário, período de estudo, critérios de elegibilidade, número de pacientes analisados, idade média, realização de quimioterapia e tempo de seguimento	32
Tabela 2 -	Fatores prognósticos histopatológicos, critérios, número de pacientes com fatores prognósticos e definição de sobrevida global e sobrevida livre de doença	47
Tabela 3 -	Risco de avaliação de viés nos estudos incluídos	78
Tabela 4 -	Perfil das evidências pelo sistema GRADE para os fatores prognósticos histopatológicos na sobrevida global.....	95
Tabela 5 -	Estimativas de efeito para as variáveis prognósticas histopatológicas com apenas um estudo, tanto para sobrevida global como para sobrevida livre de doença	100
Tabela 6 -	Perfil das evidências pelo sistema GRADE para os fatores prognósticos histopatológicos na sobrevida livre de doença	106

RESUMO

Oliveira CVC. *Impacto dos fatores histopatológicos no prognóstico das metástases hepáticas de câncer colorretal: revisão sistemática e metanálise* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2019.

INTRODUÇÃO: O câncer colorretal é considerado a terceira causa de morte relacionada ao câncer e grande parte desses pacientes desenvolve metástases hepáticas. Vários fatores relacionados ao tumor primário são conhecidos, entretanto os fatores prognósticos histopatológicos para as metástases hepáticas do carcinoma colorretal ainda são pouco estudados. **OBJETIVO:** Identificar os fatores prognósticos histopatológicos para sobrevida global (SG) e sobrevida livre de doença (SLD) em pacientes com metástases hepáticas de câncer colorretal (MHCCR). **MÉTODOS:** Revisão sistemática da literatura nas seguintes bases de dados: Medline, EMBASE, Web of Science, SCIELO e LILACS até agosto de 2018. Foram incluídos estudos retrospectivos e prospectivos observacionais (i.e., coorte, caso-controle, estudos transversais comparativos e séries de casos) que avaliaram adultos (idade ≥ 18 anos) diagnosticados com MHCCR, e envolveram, pelo menos, um dos seguintes fatores prognósticos histopatológicos: grau de diferenciação do tumor; invasão linfática; invasão vascular; invasão perineural; invasão biliar; tipo de borda tumoral; brotamento tumoral; pseudocápsula; nódulos satélites; infiltrado inflamatório peritumoral e grupamentos pouco diferenciados. Dois revisores realizaram, independentemente e em duplicata, a triagem de títulos, resumos e textos completos para todas as referências identificadas. Usou-se a abordagem GRADE (*the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) para avaliar a certeza das evidências para cada desfecho estudado. **RESULTADOS:** 31 estudos envolvendo um total de 4.327 pacientes foram elegíveis para revisão. Foram encontradas evidências de certeza moderada de que os seguintes fatores prognósticos histopatológicos estão associados a uma diminuição estatisticamente significativa na SG: presença de invasão vascular portal (*Hazard ratio* (HR, razão de risco), 0,50 [95% Intervalo de confiança (IC), 0,36 a 0,69]; $p < 0,0001$; $I^2 = 0\%$); presença de invasão perineural (HR, 0,55 [95% IC, 0,36 a 0,83]; $p = 0,005$; $I^2 = 0\%$); ausência de pseudocápsula (HR, 0,41 [IC 95%, 0,29 a 0,57], $p < 0,00001$; $I^2 = 0\%$); presença de nódulos satélites (*Odds ratio* (OR, razão de chances), 0,45 [95% IC, 0,26 a 0,80]; $p = 0,006$; $I^2 = 0\%$); e ausência de infiltrado inflamatório peritumoral (OR, 0,19 [95% IC, 0,07 a 0,51]; $p = 0,0009$; $I^2 = 0\%$). Para análise da SLD, não foi possível realizar a metanálise por falta de dados. **CONCLUSÕES:** Dos fatores prognósticos histopatológicos estudados, evidências de moderada certeza mostram que a invasão vascular, invasão perineural, ausência de pseudocápsula, presença de nódulos satélites e ausência de infiltrado inflamatório peritumoral estão associados à diminuição na SG nas MHCCR.

Descritores: Metástase neoplásica; Hepatectomia; Patologia; Prognóstico; Biomarcadores; Revisão sistemática; Abordagem GRADE.

ABSTRACT

Oliveira CVC. *Impact of histopathological factors on the prognosis of colorectal cancer liver metastases: a systematic review and meta-analysis* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2019.

INTRODUCTION: Colorectal cancer is the third cause of cancer-related deaths and most of these patients develop colorectal liver metastases. Many different factors related to the primary colorectal tumor have been well studied; however, the histopathological prognostic factors for hepatic metastases are still under evaluation.

OBJECTIVES: The aim of the study was to identify histopathological prognostic factors to overall survival (OS) and disease-free survival (DFS) in patients with resected colorectal cancer liver metastases (CRLMs).

METHODS: Systematic review of the literature where the following databases were searched: PubMed, EMBASE, Web of Science, SCIELO, and LILACS up to August 2018. We included retrospective and prospective observational studies (i.e., cohort, case-control, cross-sectional comparative studies, and case series) that evaluated adults (age ≥ 18 years) diagnosed with CRLMs, and involved at least one of the following histopathological prognostic factors of exposure: degree of tumor differentiation; lymphatic invasion; vascular invasion; perineural invasion; biliary invasion; tumor border; tumor budding; pseudocapsule; satellite nodes; peritumoral inflammatory infiltrate and poorly differentiated clusters. Two reviewers independently and in duplicate screened titles, abstracts, and full texts for all identified references. The GRADE approach was used to rate overall certainty of the evidence by outcome.

RESULTS: Thirty-one studies with a total of 4,327 patients were eligible. We found moderate certainty evidence that the following histopathological prognostic factors are associated with a statistically significant decrease in OS: presence of portal vein invasion (Hazard ratio (HR), 0.50 [95% CI, 0.36 to 0.69]; $p < 0.0001$; $I^2 = 0\%$); presence of perineural invasion (HR, 0.55 [95% CI, 0.36 to 0.83]; $p = 0.005$; $I^2 = 0\%$); absence of pseudocapsule (HR, 0.41 [95% CI, 0.29 to 0.57], $p < 0.00001$; $I^2 = 0\%$); presence of satellite nodes (Odds ratio (OR), 0.45 [95% CI, 0.26 to 0.80]; $p = 0.006$; $I^2 = 0\%$); and absence of peritumoral inflammatory tissue (OR, 0.19 [95% CI, 0.07 to 0.51]; $p = 0.0009$; $I^2 = 0\%$). For DFS analysis it was not possible to perform meta-analysis due to lack of data.

CONCLUSIONS: Of the histopathological prognostic factors studied, moderate certainty evidence shows that vascular invasion, perineural invasion, absence of pseudocapsule, presence of satellite nodules, and absence of peritumoral inflammatory infiltrate are associated with decreased risk in OS in CRLMs.

Descriptors: Neoplasm metastasis; Hepatectomy; Pathology; Prognosis; Biomarkers; Systematic review; GRADE approach.

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

O câncer colorretal (CCR) tem relevância mundial, sendo a terceira neoplasia maligna mais comumente diagnosticada no mundo e a segunda causa de morte por câncer. Em 2018, foram diagnosticados cerca de 1,8 milhão de casos novos e constatados mais de 880 mil óbitos em todo o mundo (Bray et al., 2018).

Vem sendo observada uma grande variação geográfica, com 55% dos casos novos ocorrendo nos países mais desenvolvidos. As taxas mundiais de incidência e mortalidade por CCR variam conforme o Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) do país, sendo identificados três padrões de distribuição da doença: (1) elevação de ambas as taxas, nas últimas décadas, em países que passaram por uma rápida transição econômica, entre eles, Brasil, Rússia, China e Países Bálticos; (2) aumento da taxa de incidência e diminuição da taxa de mortalidade em países como Canadá, Reino Unido, Singapura e Dinamarca; e (3) diminuição de ambas as taxas, como Estados Unidos da América, Japão e França (Arnold et al., 2017).

No Brasil, estima-se, para o biênio 2018-2019, a ocorrência de 600 mil casos novos de câncer por ano. Excetuando-se o câncer de pele não melanoma, os mais incidentes em homens serão próstata (31,7%), pulmão (8,7%), intestino grosso (8,1%), estômago (6,3%) e cavidade oral (5,2%). Nas mulheres, os cânceres de mama (29,5%), intestino grosso (9,4%), colo do útero (8,1%), pulmão (6,2%) e tireoide (4,0%) figurarão entre os principais (INCA, 2017). No Brasil, em 2015, ocorreram 8.163 óbitos por câncer de cólon e reto em homens e 8.533 em mulheres (INCA, 2017) e estimam-se 17.380 casos novos de câncer de cólon e reto em homens

e 18.980 em mulheres para cada ano do biênio 2018-2019. Estes valores correspondem a um risco estimado de 16,83 casos novos a cada 100 mil homens e 17,90 para cada 100 mil mulheres. A distribuição da incidência por região geográfica mostra que as regiões Sul e Sudeste concentram 70% da ocorrência de casos novos; e na região Sudeste, encontra-se quase a metade dessa incidência.

Dos cânceres de cólon e reto, 70% a 85% ocorrem de forma esporádica (Mundade et al., 2014); no entanto, pode representar uma doença multifatorial influenciada por fatores genéticos, ambientais e relacionados ao estilo de vida (Sandler, 1996). Os fatores hereditários, como o histórico familiar de CCR e as doenças inflamatórias do intestino representam apenas uma pequena proporção dos casos. Nesse sentido, as diferenças geográficas observadas na incidência, possivelmente, reflitam a adoção de hábitos de vida ocidental (Arnold et al., 2017). Assim, os fatores de risco ligados ao estilo de vida incluem: o consumo de bebidas alcoólicas, a baixa ingestão de frutas e vegetais, o alto consumo de carnes vermelhas e alimentos processados, a obesidade, o tabagismo e a inatividade física (Harriss et al., 2009; Fedirko et al., 2011; World Cancer Research Foundation, 2012; Walter, 2014; Bouvard et al., 2015).

O fígado é o principal local de metástase hematogênica e, na época do diagnóstico do tumor primário, 20% a 25% dos pacientes já terão desenvolvido metástases hepáticas sincrônicas (Bengmark et al., 1969). Durante a evolução da doença, aproximadamente, 50% dos casos irão desenvolver metástases hepáticas (Manfredini et al., 2006), sendo estas a principal causa de morte. Casos não tratados terão uma sobrevida global (SG) entre 6 e 12 meses (Konopke et al., 2012).

O envolvimento metastático do fígado está diretamente relacionado ao prognóstico da doença (Bengmark et al., 1969; Wood et al., 1976; Bengtsson et al., 1981; Krüger et al., 2018). Wood et al. (1976) mostraram que os pacientes que não foram submetidos à ressecção, 5,7% dos com doença hepática bilateral, 27% daqueles com doenças metastáticas localizadas em um único segmento ou lobo hepático e 60% dos com metástases solitárias apresentaram apenas um ano de sobrevida.

O primeiro relato de tratamento cirúrgico de uma metástase hepática foi creditado a Victor von Burns que, em 1880, realizou a excisão e cauterização da lesão (Fortner; Lundy, 1981), porém o primeiro estudo publicado de forma controlada a mostrar resultados satisfatórios da ressecção das metástases hepáticas de câncer colorretal (MHCCR) foi de Wilson & Adson (1976), com sobrevidas de 25% e 19%, em 5 e 10 anos, respectivamente, e ausência de sobrevida para aqueles não operados. O tratamento evoluiu para ressecções de lesões isoladas e periféricas, passando pelos critérios de Ekberg que determinava como indicação para ressecção de MHCCR a presença de menos de quatro nódulos, ausência de doença extra-hepática e possibilidade de obtenção de margem superior a 10mm (Ekberg et al., 1986; Chakedis et al., 2017).

Com o desenvolvimento de técnicas cirúrgicas, melhor entendimento da anatomia segmentar hepática, radiologia intervencionista, aumento na segurança anestésica, ampliação na qualidade e quantidade de métodos diagnósticos, novos quimioterápicos e melhoria nos suportes pré e pós-operatórios, as indicações cirúrgicas tornaram-se cada vez mais frequentes e os resultados bem melhores. Kopetz et al. (2009) relataram um aumento progressivo das taxas de sobrevida

global: 9,1% (para pacientes tratados entre 1990 e 1997), 13% (para pacientes tratados entre 1998 e 2000) e 19,2% (para pacientes tratados entre 2001 e 2003).

Com a melhora nos resultados de sobrevida global (SG) e sobrevida livre de doença (SLD), além da diminuição da mortalidade perioperatória, variando entre 0% e 3% (Imamura et al., 2003; Tomlinson et al., 2007; Frankel et al., 2014), Van Dam et al. (2012) expandiram novamente os critérios de indicação, não considerando mais um limite no número de nódulos metastáticos, muito menos sua distribuição aleatória no fígado ou a presença de doença extra-hepática, desde que passíveis de ressecção completa (R0).

No mesmo ano, um consenso de cirurgiões especializados, baseado na evolução do conhecimento biológico da doença e na necessidade de individualizar o tratamento, reforçou os critérios de ressecabilidade oncológicos e técnicos (ressecção de lesões com margens livres, fluxo sanguíneo aferente e eferente satisfatórios, drenagem biliar adequada, volume do fígado residual e ressecção das lesões extra-hepáticas) (Adams et al., 2013). Baseado nestes critérios, foi possível observar taxas de sobrevida que variaram entre 37% e 57% em 5 anos (Adam et al., 2004; Mutsaerts et al., 2005; Vassiliou et al., 2007; Abdalla et al., 2011; Krüger et al., 2018).

Apesar destes excelentes resultados, aproximadamente dois terços dos pacientes ressecados irão desenvolver recidiva da doença dentro de 16 meses (de Jong et al., 2009), tornando-se necessário conhecer melhor os fatores prognósticos relacionados à recidiva da doença para um melhor planejamento terapêutico.

Paralelo ao desenvolvimento das ressecções e melhora nos resultados cirúrgicos, observou-se uma evolução dos tratamentos quimioterápicos. Inicialmente, a base do tratamento consistia em uma droga única, o 5-fluorouracil (5-FU), que,

isoladamente, apresentava resposta inferior a 30% (Baker et al., 1976). Nos primórdios deste século, novas drogas surgiram, sobretudo o irinotecan (CPT-11) e a oxaliplatina, melhorando consideravelmente os resultados de SLD e de SG, bem como a conversão de doenças anteriormente irressecáveis em lesões potencialmente curáveis.

Como a taxa de recidiva é alta, faz-se necessário estudar o comportamento biológico das MHCCR. Escores de prognósticos, baseados em dados clínicos, radiológicos e laboratoriais, como os de Nordlinger et al. (1996), Fong et al. (1999), Iwatsuki et al. (1999), Nagashima et al. (2004), Zacaria et al. (2007), Rees et al. (2008) e Konopke et al. (2009) vêm sendo os mais empregados na prática clínica. Estes escores baseiam-se sobretudo em fatores como: número de nódulos, tamanho das metástases, níveis séricos de antígeno carcinoembrionário (CEA), sincronicidade entre o diagnóstico do tumor primário e a metástase, estadiamento do tumor primário e localização das metástases. Nenhum dos escores acima citados baseia-se em fatores histopatológicos.

No sentido de se obter melhor conhecimento da biologia tumoral das MHCCR, autores vêm buscando avaliar os fatores histopatológicos e seu impacto no prognóstico destes pacientes (Fonseca et al., 2018). Estudos bem conduzidos e validados na literatura reconhecem como fatores histopatológicos de mal prognóstico para os tumores de CCR primários: graus de diferenciação tumoral, invasão vascular, linfática e perineural, presença de mucina, bordas infiltrativas, ausência de pseudocápsula, infiltrado inflamatório peritumoral, presença de nódulos satélites, brotamentos tumorais e grupamentos pouco diferenciados (Freedman et al., 1984; Goldstein, Turner, 2000; Greene et al., 2002; Okuyama et al., 2003; Chiba, 2004;

Choi et al., 2007; Liebig et al., 2009; Wang et al., 2009; Poeschl et al., 2010; Ueno et al., 2013; Karamitopoulou et al., 2015; Zlobec et al., 2015; Reggiani Bonetti et al., 2016; Knijn et al., 2018). No entanto, o impacto prognóstico dos fatores histopatológicos nas metástases hepáticas vêm sendo pouco estudados, embora haja recentes estudos neste sentido (Knijn et al., 2013; Lupinacci et al., 2014; Lupinacci et al., 2014; Pinheiro et al., 2014; Fernandez Acenero et al., 2015; Serrablo et al., 2016; Fonseca et al., 2018a; Fonseca et al., 2018b; Kruger et al., 2018; Lioni et al., 2018; Reijonen et al., 2019).

Os fatores prognósticos histopatológicos nas MHCCR mais estudados, quase todos validados para os tumores primários, são:

1- Grau de diferenciação tumoral

Classicamente determinado, de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), em alto e baixo graus. Esta importante variável já demonstrou ser fator prognóstico significativo em análise multivariada nos tumores primários (Freedman et al., 1984; Greene et al., 2002). Nas MHCCR, Lunevicius et al. (2001), Korita et al. (2007) e Brachet et al. (2009) descreveram, em estudos isolados, dados semelhantes.

2- Invasão linfática

Definidas como células tumorais únicas ou aglomeradas, visíveis no interior de vasos linfáticos por meio da hematoxilina-eosina ou demonstrando imunorreatividade para D2-40. Nas metástases hepáticas, alguns estudos relacionam sua presença com a disseminação intra-hepática (Sasaki et al., 2002) ou ainda com

metástase para a cadeia linfonodal hilar hepática (Korita et al., 2007), que representa fator importante de piora prognóstica.

3- Invasão vascular (portal e hepática)

Células tumorais únicas ou aglomeradas, visíveis por meio da hematoxilina-eosina no interior dos vasos, ou que demonstrem imunorreatividade para CD31. Nos tumores primários, seu envolvimento está associado diretamente à invasão a distância, em particular, com o fígado. Nos tumores colorretais primários pode ser dividida em intramural ou extramural, tendo como limite a camada muscular, a partir da qual os resultados favorecem o pior prognóstico (Talbot et al., 1981). Knijn et al. (2018) demonstraram, em recente metanálise, uma diminuição global da sobrevida, diretamente relacionada com o tumor primário. Estudos na MHCCR sugerem que a presença de invasão portal está associada a uma redução estatisticamente significativa na SG (Lunevicius et al., 2001; Minagawa et al., 2007; Fonseca et al., 2018b). Entretanto, no que concerne à invasão das veias hepáticas, não houve uma diferença estatisticamente significativa (Lunevicius et al., 2001; Minagawa et al., 2007).

4- Invasão perineural

Tecido neural circundado em, pelo menos, 75% de sua circunferência, por células tumorais, ou identificado pela coloração S-100. Sua presença nos tumores primários piora o prognóstico dos pacientes e, muitas vezes, está associado ao aumento de invasão vascular, pior grau de diferenciação tumoral e maior número de brotamentos tumorais (Liebig et al., 2009; Poeschl et al., 2010; Ueno et al., 2013). Já

na avaliação das MHCCR, a presença de invasão perineural está associada a uma diminuição na SG (Minagawa et al., 2007; Stift et al., 2018; Reijonen et al., 2019).

5- Invasão biliar

A presença de células tumorais únicas ou aglomeradas claramente visíveis no interior de ductos biliares mostra a imunorreatividade para CK-7 (Okano et al., 1999; Kubo et al., 2002; Sasaki et al., 2002; Korita et al., 2007). Conforme Okano et al. (1999), a presença de metástases identificadas macroscopicamente nos ductos biliares parece atuar como fator de proteção, melhorando o prognóstico. Entretanto, outros autores (Sasaki et al., 2002; Sugiura et al., 2006; Korita et al., 2007) não confirmaram tal achado, fazendo com que este tema seja controverso.

6- Tipo de borda tumoral (infiltrativa e expansiva)

As bordas tumorais foram classificadas por Jass et al. (1987) em infiltrativas e expansivas, de acordo com a forma de crescimento: infiltrando difusamente ou comprimindo o parênquima hepático adjacente ao tumor. Nos tumores primários, o tipo infiltrativo está diretamente relacionado com o pior prognóstico (Karamitopoulou et al., 2015; Zlobec et al., 2015). Pinheiro et al. (2014) e Fonseca et al. (2018a) demonstraram, recentemente, uma diminuição estatisticamente significativa na SG em pacientes com metástase hepática (MH) e bordas infiltrativas.

7 - Brotamento tumoral (BT)

A presença de célula cancerígena única ou em grupo composto por menos de cinco células, além do limite da borda tumoral, cada vez mais vem sendo indicada

como fator de prognóstico adverso nos tumores primários, considerados forte preditores de invasão vascular, linfática, recidiva local e aumento de metástases a distância (Okuyama et al., 2003; Choi et al., 2007; Wang et al., 2009). Nas MH, a presença de BT está relacionada com uma piora estatisticamente significativa na SG (Fonseca et al., 2018b).

8- Presença de cápsula ou pseudocápsula tumoral

É definida como a presença de tecido fibroso interposto entre o tecido tumoral metastático e o parênquima hepático adjacente. A presença de barreira de colágeno produzida pelos miofibroblastos atua melhorando o prognóstico dos pacientes, uma vez que limita a expansão e, conseqüentemente, a agressividade tumoral (Yamamoto et al., 1999; Ambiru et al., 1999; Okano et al., 2000; de Ridden et al., 2015).

9- Presença de nódulos satélites

Os nódulos tumorais separados são definidos por mais de 1 mm do tecido tumoral. Sua presença gera dúvida para alguns autores que os consideram como linfonodos metastáticos (Maguire, Sheahan, 2014). Estudos em tumores primários vêm demonstrando sua associação com pior prognóstico, inclusive associando à invasão vascular, linfática e perineural (Goldstein, Turner, 2000). Estudos na MHCCR, realizados em décadas diferentes (Shirabe et al., 1997; Martín-Hernández et al., 2009; Serrablo et al., 2016), sugerem que, assim como no tumor primário, sua presença piora o prognóstico por facilitar a disseminação metastática.

10- Presença de infiltrado inflamatório peritumoral

A presença de infiltrado inflamatório é definida na periferia do tumor. A identificação de linfócitos T, com atividade citotóxica contra células tumorais autólogas, é vista como fator protetivo à disseminação local da doença (Chiba, 2004). Em estudos recentes, Okano et al. (2003) e Fonseca et al. (2018) demonstraram que sua presença atua como fator protetor, funcionando como barreira de disseminação e relacionada a um melhor prognóstico.

11- Grupamentos pouco diferenciados (GPD)

São definidos como grupamento de cinco ou mais células cancerígenas, não formadoras de estrutura glandular no estroma ou na margem tumoral, podendo ser divididos em graus de 1 a 3, de acordo com o número de grupamentos (<5, 5 a 9 ou >9). Nos tumores primários, grupamentos grau 3 estão relacionados com pior prognóstico e associados ao maior número de invasões perineurais, linfáticas, vasculares e nódulos satélites (Reggiani Bonetti et al., 2016). Recentemente, Fonseca et al. (2018b) demonstraram que a presença de brotamentos tumorais grau 3 estava associada à piora significativa na SG e SLD, porém, com dados muito escassos para maiores conclusões.

Frente a um tema ainda pouco explorado e promissor, decidiu-se realizar uma revisão sistemática da literatura e metanálise para avaliar o impacto prognóstico destes fatores histopatológicos nas MHCCR aprofundando uma linha de pesquisa desenvolvida pelo Grupo de Cirurgia de Fígado do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), onde teses foram defendidas e vários trabalhos sobre este tema já foram publicados (Pinheiro et al.,

2014; Lupinacci et al., 2014a; Lupinacci et al., 2014b; Fonseca et al., 2018a; Fonseca et al., 2018b; Kruger et al., 2018). Tentativas de revisões anteriores sobre esta temática foram limitadas por não incluírem de forma sistemática todos os estudos nessa área de rápida evolução, além de não ter sido utilizada a metodologia *the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) para classificar a certeza das evidências.

Desta forma, buscou-se prever, de maneira mais precisa, qual marcador serve de ferramenta prognóstica ideal para pacientes com MHCCR, permitindo que cirurgiões e oncologistas selecionem, de forma objetiva e de fácil reprodutibilidade, o tratamento mais adequado, com menor grau de efeitos colaterais e maior índice de cura, além de fornecer um melhor entendimento da biologia tumoral. Além disto, pela avaliação de fatores histopatológicos de importância clínica, contribuir com os patologistas para uma análise mais completa e emissão de um relatório mais detalhado.

2 OBJETIVO

2 OBJETIVO

Avaliar o impacto prognóstico (sobrevida global e sobrevida livre de doença) dos fatores histopatológicos das metástases hepáticas do câncer colorretal por meio de uma revisão sistemática com metanálise.

3 MÉTODOS

3 MÉTODOS

O estudo está de acordo com a metodologia prognóstica para revisões sistemáticas (Altman et al., 2001; Peat et al., 2014), e com as recomendações da declaração MOOSE (*The Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology*) (Stroup et al., 2008), para elaboração do protocolo desta pesquisa e descrição de seus achados.

O protocolo de pesquisa foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FMUSP, sob número 111/19.

Esta revisão sistemática foi registrada no banco de dados PROSPERO (*International Prospective Register of Systematic Reviews*) sob o número CRD42018106224.

3.1 Critérios de elegibilidade

3.1.1 Tipo de estudos

Foram incluídos estudos prospectivos ou retrospectivos observacionais (i.e., coorte, caso-controle, estudos transversais comparativos e séries de casos). Estudos publicados como resumos também foram considerados para inclusão nesta revisão.

Os autores principais foram contactados e questionados sobre informações adicionais (Apêndice 1).

3.1.2 Tipo de participantes

Adultos (idade ≥ 18 anos) submetidos à ressecção de metástases hepáticas de câncer colorretal (MHCCR), independentemente do gênero e sexo.

3.1.3 Fatores prognósticos histopatológicos de exposição

Nesta revisão, os estudos para indução foram considerados os que envolveram, pelo menos um dos seguintes fatores prognósticos de exposição:

1. Grau de diferenciação do tumor;
2. Invasão linfática;
3. Invasão vascular (portal e/ou hepática);
4. Invasão perineural;
5. Invasão biliar;
6. Tipo de borda tumoral (expansiva ou infiltrativa);
7. Brotamento tumoral;
8. Cápsula ou pseudocápsula;
9. Nódulos satélites;
10. Infiltrado inflamatório peritumoral; e/ou
11. Grupamentos pouco diferenciados.

O grupo de exposição foi aquele onde os pacientes apresentaram o pior fator prognóstico histopatológico. Por exemplo, pacientes com grau de tumor pouco diferenciado ou indiferenciado, presença de invasão vascular, ausência de pseudocápsula e borda tumoral infiltrativa.

3.1.4 Desfechos de interesse

Foram considerados como desfechos de interesse:

- Sobrevida global (SG): definida como a duração de tempo a partir do diagnóstico até a morte ou até a última avaliação de seguimento, em razão de qualquer causa;
- Sobrevida livre de doença (SLD): definida como o tempo decorrido entre o diagnóstico e a recidiva, morte por outro fator causal ou até a última avaliação de seguimento.

Quando um artigo relatou dados de SG e/ou SLD em diferentes intervalos de tempo (por exemplo, 1 ano, 3 anos e 5 anos), escolheu-se extrair dados do seguimento mais longo (ou seja, 5 anos).

3.2 Métodos de busca para identificação dos estudos

3.2.1 Pesquisas em bases de dados eletrônicas

Não houve restrições de idiomas, ano de publicação ou status de publicação. Os estudos foram obtidos das seguintes bases de dados eletrônicas: Medline (1948 até agosto de 2018), EMBASE (Ovid) (1980 até agosto de 2018), Web of Science (até agosto de 2018), SCIELO, 1997 até agosto de 2018), e LILACS, 1982 até agosto de 2018). A data da última busca foi 25 de agosto de 2018 (**Quadro 1**).

A estratégia de busca foi adaptada para cada base de dados para alcançar maior sensibilidade, e a mesma foi limitada para pesquisa em humanos (**Quadro 1**).

Quadro 1 - Estratégia de busca Medline

((Colorectal Carcinoma OR Colorectal Carcinomas OR Colorectal Neoplasm OR Colorectal Neoplasms OR Colorectal Tumor OR Colorectal Tumors OR Colorectal Cancer OR Colorectal Cancers OR CRC OR Hepatic Metastasis OR Hepatic Metastases OR Hepatic Colorectal Metastasis OR Hepatic Colorectal Metastases OR Hepatic Resection for Metastatic Colorectal Carcinoma OR Hepatectomy for Colorectal Metastasis OR Hepatectomy for Colorectal Metastases OR Liver Metastasis OR Liver Metastases OR Colorectal Liver Metastasis OR Colorectal Liver Metastases OR Colorectal Cancer Liver Metastasis OR Colorectal Cancer Liver Metastases OR Resected Liver Metastasis of Colorectal Carcinoma OR Resected Liver Metastases of Colorectal Carcinoma OR Resected Liver Metastasis of CRC OR Resected Liver Metastases of CRC OR CRLMs) AND (Degree of tumor differentiation OR Lymphatic Invasion OR Blood Vessel Invasion OR Perineural Invasion OR Biliary Invasion OR Brotamentos tumorais OR tumor buds OR TB OR capsule OR pseudocapsule OR satellite nodes OR tumor border type OR tumor border expansive OR tumor border infiltrative OR peritumoral inflammatory infiltrate OR undifferentiated clusters OR mucin OR mucinous differentiation OR mucinous histology OR Tumor Thickness OR thickness of the interface between the tumor and the normal parenchyma OR lymphovascular invasion OR histological differentiation)) AND (adult OR adults)) AND (Prospective Studies OR Prospective Study OR Cohort Studies OR Cohort Study OR Concurrent Studies OR Concurrent Study OR Cohort Analysis OR Cohort Analyses OR Case-control studies OR Case-Control Study OR Case Control Studies OR Case Control Study OR Case Series OR Case Series Study OR Case Series Studies OR Cross-sectional Study OR Cross-sectional Studies OR Cros sectional Study OR Cros sectional Studies)

3.2.2 Pesquisa em outros recursos e na literatura cinzenta

Além da pesquisa nas bases de dados eletrônicas, realizou-se uma busca manual nas listas de referências de cada estudo considerado elegível e listas de referências das revisões prévias existentes (Knijn, 2013; Fonseca et al., 2018a), a fim de identificar estudos adicionais que foram, posteriormente, incluídos. Todos os estudos potencialmente elegíveis foram analisados em duplicata.

Além disso, foram contatados especialistas na área para pesquisar artigos adicionais não publicados.

3.3 Coleta de dados e análise

3.3.1 Seleção dos estudos

Dois revisores (CO e PH) independentemente selecionaram os estudos identificados pela pesquisa bibliográfica por meio do software online Covidence (<https://www.covidence.org>) (**Figura 1**). Este programa foi também utilizado para exclusão de registros duplicados de artigos. Artigos de texto completo de estudos potencialmente elegíveis foram obtidos e selecionados de forma independente, usando os mesmos critérios de elegibilidade que o título e a triagem do resumo. Foram resolvidas divergências por meio de consulta com os outros autores do estudo com intuito de garantir a qualidade dos processos. Registrou-se o processo de seleção e completou-se o fluxograma para ilustração dos resultados identificados em cada base e fontes de dados (**Figura 1**).

Figura 1 - Programa Covidence gerenciador de referências

3.3.2 Extração de dados

Dois revisores (CO e PH) extraíram os dados dos estudos incluídos de forma independente. Nesta fase, discrepâncias foram resolvidas por discussão e consenso. Foi utilizado um formulário-padrão para extrair as seguintes informações: características do estudo (desenho do estudo), participantes (i.e., N, sexo, idade), fatores prognósticos de exposição (i.e., grau de diferenciação do tumor, invasão vascular), e desfechos avaliados (i.e., SG e SLD). Os autores dos estudos em potencial foram abordados e questionados sobre informações adicionais por meio de correio eletrônico (e-mail).

Artigos que relataram tipo misto de borda tumoral foram considerados como infiltrativos. Classificações do tipo bem e/ou moderado, assim como G1 e G2 foram

consideradas como grau de diferenciação do tumor, como sendo variável prognóstica do grupo não exposto, e as G3 e G4 foram consideradas como variável prognóstica de exposição. Artigos que relataram escassez e intenso infiltrado inflamatório peritumoral foram considerados, como variável prognóstica de não exposição, e a fraca foi tida como variável de exposição. Pseudocápsula “fina” ou “grossa” foi considerada como variável de não exposição. Referente à invasão linfática, a classificação moderada foi contabilizada como variável prognóstica de exposição, e “nenhuma” como variável de não exposição. E, por último, G1 e G2 foram considerados grupamentos diferenciados e G3 como GPD.

Quando o artigo relatou mais de uma hepatectomia no mesmo paciente, foram extraídos os dados da primeira operação. Apenas foram extraídos aqueles que relataram infiltrado inflamatório peritumoral como ausência ou presença. Quando os dados estavam disponíveis, estes eram extraídos separadamente referente às invasões portal e hepática.

Evitou-se a contagem múltipla de participantes onde havia várias publicações sobre a mesma população. Quando houve mais de um artigo publicado do mesmo grupo de pacientes e mesmo centro de pesquisa, os artigos foram analisados para verificar se relataram ou não resultados diferentes. Se eles apresentassem os mesmos resultados, eram extraídos os dados do artigo mais recente ou mais completo.

3.3.3 Avaliação do risco de viés de estudos incluídos

Para a avaliação da qualidade dos estudos, a ferramenta modificada da versão Cochrane (Reeves et al., 2008) chamada de *the Ottawa-Newcastle instrument* (Guyatt et al.) foi usada por dois revisores (CO e PH) de forma independente. Todas

as revisões sistemáticas incorporam um processo de avaliação das evidências. O objetivo deste processo é avaliar a qualidade metodológica de cada estudo incluído. Todos os artigos selecionados para inclusão na revisão sistemática (ou seja, aqueles que atendem aos critérios de inclusão descritos no protocolo) precisam ser submetidos a uma avaliação rigorosa por dois avaliadores críticos. Os resultados desta avaliação podem então ser usados para informar a síntese e interpretação dos resultados do estudo. As ferramentas de avaliação crítica do *the Ottawa-Newcastle instrument* foram usadas, sendo desenvolvidas por colaboradores internacionais e modificadas pelo comitê científico do próprio instituto, após extensa revisão por pares. O instrumento inclui confiança na avaliação da exposição e dos resultados, análise ajustada para diferenças entre os grupos referentes às características prognósticas e dados de resultados incompletos em relação às perdas e/ou desistências. Para este último item, foram estipulados como baixo risco de viés uma perda de seguimento de menos de 10% e uma diferença de menos de 5% na ausência de dados entre os grupos de exposição e controle.

As respostas foram categorizadas como “definitivamente baixo risco de viés”, “provavelmente baixo risco de viés”, “provavelmente alto risco de viés” ou “definitivamente alto risco de viés” para cada domínio. Nesta fase, discrepâncias foram também resolvidas por discussão e consenso.

Esta informação foi para cada estudo incluído na tabela de risco de viés do RevMan 5 (Review Manager, 2008) e os resultados foram apresentados como **(Figura 2)**.

Figura 2 - Programa Review Manager (RevMan) gerenciador de revisões sistemáticas da Colaboração Cochrane

3.3.4 Avaliação quanto à certeza das evidências

Os revisores usaram a metodologia the GRADE para classificar a certeza das evidências para cada desfecho como alta, moderada, baixa ou muito baixa (Guyatt et al., 2008). O risco global de viés foi avaliado (Guyatt et al., 2011a), a imprecisão (Guyatt et al., 2011b), a inconsistência (Guyatt et al., 2011c), a aplicabilidade (Guyatt et al., 2011d) e viés de publicação (Guyatt et al., 2011e) e os resultados foram sumarizados em um perfil de evidências.

Para avaliar a associação entre qualquer fator prognóstico, o estudo de coorte começa como evidência de alta certeza, pois é o melhor desenho de estudo para

responder às questões clínicas de causalidade, enquanto estudos de caso-controle e série de casos começam como evidências de baixa certeza.

O programa on-line GRADEpro GDT© foi usado (**Figura 3**) (disponível gratuitamente em <https://grade.pro.org/>) para construção da tabela GRADE de cada desfecho.

Figura 3 - Programa GRADEpro para construção de tabelas GRADE

3.3.5 Análise estatística

3.3.5.1 Síntese de dados

Considerou-se como análise estatística primária, o método genérico de variância inversa para plotar as taxas de razão de risco (HR, *hazard ratio*), com intervalo de confiança de 95% (IC 95%) associado aos modelos de efeitos aleatórios.

Quando não houve dados suficientes para permitir a análise primária, plotou-se a razão de chances (OR, *odds ratio*) com o método estatístico Mantel-Haenszel com IC 95%, usando também o modelo de efeitos aleatórios. Os efeitos absolutos, bem como IC 95% foram calculados multiplicando os resultados de HR ou OR e seus respectivos IC 95% pelas estimativas de risco de base fornecidas pelo estudo que apresentou o maior tamanho amostral na metanálise. Cálculos específicos foram realizados para chegar à diferença de risco, de acordo com as diferentes medidas de efeitos (i.e., HR and OR). Nos estudos que forneceram, tanto a HR ajustada como não ajustada optou-se por utilizar dados do primeiro.

3.3.5.2 Análises de subgrupo e sensibilidade

Também planejou-se fazer análises de subgrupo para o seguinte:

- i) tamanho < versus $\geq$ 4 cm da lesão metastática;
- ii) com ou sem quimioterapia; e
- iii) presença ou ausência de cointervenções.

Entretanto, não houve dados suficientes reportados para permitir tais análises.

Além disso, quando os autores relataram dados separadamente referente às invasões portal e hepática foi realizada uma análise de subgrupo.

Planejou-se realizar uma análise de sensibilidade para explorar as causas de heterogeneidade:

1. Estudos com baixo risco de viés versus aqueles com alto risco de viés.
2. Taxas de desistências e perdas para cada desfecho avaliado (< 20% versus > e / ou igual a 20%).

Entretanto, novamente não houve dados suficientes reportados para permitir tais análises.

3.3.5.3 Investigação da heterogeneidade

Investigou-se a heterogeneidade usando o teste do Qui-quadrado e a estatística I^2 (Higgins, 2003). Um valor de I^2 de 0% a 40%, 30% a 60%, 50% a 90% ou 75% a 100% foi interpretado como heterogeneidade não importante, moderada, substancial ou considerável, respectivamente (Higgins et al., 2011), e a significância foi assumida quando I^2 foi > de 50% com um $P < 0,1$.

3.3.5.4 Viés de publicação

Não foi possível avaliar o viés de publicação por meio dos gráficos em funil pelo pequeno número de estudos selecionados.

O software Review Manager (RevMan) foi usado para todas as análises (versão 5.3; Nordic Cochrane Center, Cochrane).

4 RESULTADOS

4 RESULTADOS

4.1 Seleção dos estudos

Os dados da Figura 4 apresentam o processo de identificação de estudos elegíveis, incluindo as listas de referências das revisões prévias existentes (Knijn, 2013; Fonseca et al., 2018a), e citações identificadas por busca nas bases de dados eletrônicas. Foram identificadas um total de 4.080 citações, após a remoção das duplicatas. Com base na triagem de título e resumo, foram avaliados 76 textos completos dos quais foram incluídos 31 estudos (representados por 45 referências individuais), envolvendo 4.327 pacientes. Todos os estudos incluídos estavam disponíveis, como artigos de texto completo que foram classificados como estudo coorte.

Dos 31 estudos, sete deles (Lunevicius et al., 2001; Yamaguchi et al., 2002; Minagawa et al., 2007; Korita et al., 2007; Fernández-Aceñero et al., 2015; Serrablo et al., 2016; Fonseca et al., 2018b) apresentaram 21 artigos publicados do mesmo grupo de pacientes.

Entrou-se em contato com os autores dos estudos incluídos, solicitando dados não reportados no artigo, mas apenas sete deles (John et al., 2013; Fernández-Aceñero et al., 2015; Serrablo et al., 2016; Fonseca et al., 2018b; Lioni et al., 2018; Stift et al., 2018) responderam aos e-mails fornecendo as informações solicitadas.

Figura 4 - Fluxograma da revisão sistemática

4.2 Características dos estudos incluídos

Os dados da **Tabela 1** descrevem as características do estudo relacionadas ao país, cenário, período de estudo, critérios de elegibilidade, número de participantes, idade média, uso de quimioterapia e tempo de seguimento. Dezesseis estudos (Marín Hernández et al., 2009; Bockhorn et al., 2009; Brachet et al., 2009; Gomez et al., 2010; John et al., 2013; Wiggans et al., 2013; Bouvriez et al., 2014; Gomez et al., 2014; Brunner et al., 2014; de Ridder et al., 2015; Fernández-Acenero e al., 2015; Serrablo et al., 2016; Siriwardana et al., 2016; Stift et al., 2018; Lioni et al., 2018; Reijonen et al., 2019) foram realizados em grande parte na Europa, 13 na Ásia (Morino et al., 1991; Shirabe et al., 1997; Ambiru et al., 1999; Nagashima et al., 1999; Lunevicius et al., 2001; Sasaki et al., 2002; Yamaguchi et al., 2002; Okano et al., 2003; Korita et al., 2007; Minagawa et al., 2007; Hayashi et al., 2010; Park et al., 2014; Lioni et al., 2018), um na América Central e do Sul (Fonseca et al., 2018b), e um nos EUA (Zakaria et al., 2007).

O tamanho amostral dos estudos coorte variou de 29 (Morino et al., 1991) a 662 (Zakaria et al., 2007) pacientes. Os pacientes eram tipicamente do sexo masculino na faixa dos 60 anos de idade, com um seguimento médio que variou entre 27 (Tanaka et al., 2005) e 62 (Hayashi et al., 2010) meses (**Tabela 2**).

Tabela 1 - Características do estudo quanto ao país, cenário, período de estudo, critérios de elegibilidade, número de pacientes analisados, idade média, realização de quimioterapia e tempo de seguimento

Autor, ano	País	Cenário de estudo	Período de estudo	Critério de inclusão	Critério de exclusão	Nº. de pacientes analisados	Idade, média (DP), anos	Masculino, %	Quimioterapia, %	Duração média do seguimento (meses)
Ambiru et al., 1999	Japão	Hospital da Universidade de Chiba, Chiba.	Abril de 1984 a setembro de 1997	Pacientes submetidos à ressecção hepática curativa para metástases colorretais. Os critérios para ressecção de metástases hepáticas foram: bom controle do tumor primário, ausência de sinais de imagem pré-operatória da doença disseminada e ressecção completa de metástases hepáticas com função hepática pós-operatória aceitável.	NR	168	62 [±] (NR)	61.9	Pós, 61.9 (quimioterapia regional adjuvante por meio da artéria hepática ou da veia porta.)	23 [±]
Bockhorn et al., 2009	Alemanha	NR	Abril de 1998 a dezembro de 2006	Pacientes com ressecções hepáticas curativas para MHCCR.	Pacientes com hepatectomias repetidas.	322	NR	NR	Pré, 13	60 [±]

continua

Tabela 1 - Características do estudo quanto ao país, cenário, período de estudo, critérios de elegibilidade, número de pacientes analisados, idade média, realização de quimioterapia e tempo de seguimento (continuação)

Autor, ano	País	Cenário de estudo	Período de estudo	Critério de inclusão	Critério de exclusão	Nº. de pacientes analisados	Idade, média (DP), anos	Masculino, %	Quimioterapia, %	Duração média do seguimento (meses)
Bouviez et al., 2014	França	Unidade de Transplante de Fígado e Cirurgia Digestiva do Hospital Universitário de Besançon, Besançon.	Janeiro de 1990 a dezembro de 2000	Dados clínicos de pacientes com MHCCR submetidos à primeira ressecção hepática. Todos os pacientes do estudo tinham inicialmente tumores ressecáveis.	NR	86	64 (10)	64	Pré, peri, and pós, 37	120 ^e
Brachet et al., 2009	França	Departamento de Cirurgia do Hospital Universitário de Angers, Angers.	Janeiro de 1992 a agosto de 2007	Pacientes que foram submetidos à ressecção hepática para MHCCR.	Metástases extra-hepáticas; contra-indicação médica para cirurgia; e doença extra-hepática irressecável.	62	62.2 (9.7)	63	Pré, 22.6 Pós, 72.6	NR
Brunner et al., 2014	Alemanha	Centro Médico Universitário de Regensburg, Regensburg.	2004 a 2010	Pacientes com MHCCR (confirmado por histologia) submetidos à cirurgia hepática. Apenas pacientes submetidos à cirurgia com intenção curativa.	Não há tecido suficiente para avaliação histológica.	201	62 ^f (NR)	58.7	Pré, 44.8	37 ^e

continua

Tabela 1 - Características do estudo quanto ao país, cenário, período de estudo, critérios de elegibilidade, número de pacientes analisados, idade média, realização de quimioterapia e tempo de seguimento (continuação)

Autor, ano	País	Cenário de estudo	Período de estudo	Critério de inclusão	Critério de exclusão	Nº. de pacientes analisados	Idade, média (DP), anos	Masculino, %	Quimioterapia, %	Duração média do seguimento (meses)
de Ridder et al., 2015	Holanda	Hospital de referência terciária.	1992 a 2011	Pacientes submetidos a ressecções completas de MHCCR solitárias.	Pacientes que foram tratados com terapia sistêmica neoadjuvante; e pacientes que morreram de complicações pós-operatórias, dentro de 30 dias após a ressecção hepática.	124	64 [£] (NR)	61.3	Pré, 14.5	41 [£]
Fernández-Aceñero et al., 2015; Abengózar et al., 2012	Espanha	Fundação Hospitalar Jiménez Díaz, Madri.	NR	Pacientes com MHCCR, inicialmente, ressecável que receberam QN e foram operados, posteriormente, com margens livres de doença.	NR	50	62.3 (11.3)	54	Pré, 100	55 [£]

continua

Tabela 1 - Características do estudo quanto ao país, cenário, período de estudo, critérios de elegibilidade, número de pacientes analisados, idade média, realização de quimioterapia e tempo de seguimento (continuação)

Autor, ano	País	Cenário de estudo	Período de estudo	Critério de inclusão	Critério de exclusão	Nº. de pacientes analisados	Idade, média (DP), anos	Masculino, %	Quimioterapia, %	Duração média do seguimento (meses)
Fonseca et al., 2018b; Lupina cci et al., 2014a; Lupinacci et al., 2014b; Pinheiro et al., 2014; Murad et al., 2007	Brasil	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo.	1992 a 2014	Pacientes que foram submetidos a uma primeira ressecção de MHCCR.	Pacientes com ressecção macroscópica incompleta, morte pós-operatória em 90 dias, resposta patológica completa e incapacidade de acessar espécimes patológicos em razão de problemas técnicos com as lâminas.	229	60.1 (11.2)	58.1	Pré and pós, NR	43.2
Gomez et al., 2014	Reino Unido	Nottingham University Hospitals Serviço Nacional de Saúde (NHS) Trust, Nottingham.	Janeiro de 2005 a dezembro de 2011	Pacientes submetidos à ressecção da MHCCR. Todos os pacientes submetidos à ressecção hepática primária com intenção curativa foram incluídos na análise.	NR	259	NR	63.6	Pré, 4.21	28

continua

Tabela 1 - Características do estudo quanto ao país, cenário, período de estudo, critérios de elegibilidade, número de pacientes analisados, idade média, realização de quimioterapia e tempo de seguimento (continuação)

Autor, ano	País	Cenário de estudo	Período de estudo	Critério de inclusão	Critério de exclusão	Nº. de pacientes analisados	Idade, média (DP), anos	Masculino, %	Quimioterapia, %	Duração média do seguimento (meses)
Hayashi et al., 2010	Japão	Hospital da Faculdade de Medicina de Osaka, Osaka.	1995 a 2008	Pacientes submetidos à hepatectomia inicial para MHCCR; status ECOG de 0-2; e parâmetros hematológicos adequados (leucócitos $> 4,0 \times 10^3 / L$, contagem plaquetária $> 100 \times 10^9 / L$), funções renais (creatinina sérica $\leq 1,2$ mg / dL ou clearance de creatinina calculado por fórmula Cockcroft ≥ 50 mL / min) ou funções hepáticas (bilirrubina total $< 2,0$ mg / dL e aspartato aminotransferase, alanina aminotransferase < 100 UI / L).	Os pacientes não tinham doença concomitante grave ou não controlada; e sem infecção ativa.	83	66.5 (10.4)	66.3	Pré, 42.2 Pós, 71.8	62

continua

Tabela 1 - Características do estudo quanto ao país, cenário, período de estudo, critérios de elegibilidade, número de pacientes analisados, idade média, realização de quimioterapia e tempo de seguimento (continuação)

Autor, ano	País	Cenário de estudo	Período de estudo	Critério de inclusão	Critério de exclusão	Nº. de pacientes analisados	Idade, média (DP), anos	Masculino, %	Quimioterapia, %	Duração média do seguimento (meses)
John et al., 2013	Reino Unido	Unidade hepatobiliar no Hospital Freeman, Newcastle upon Tyne.	Janeiro de 2000 a dezembro de 2010	Pacientes com ressecção hepática para MHCCR; adequada RFF, em pelo menos, 30% daqueles com parênquima hepático normal e 40% naqueles com evidência de doença hepática parenquimatosa. Se menos de 30%, o RFF foi medido no VTC, e a EVP foi rotineiramente considerado, e a aptidão do paciente avaliada pelo teste de exercício cardiopulmonar.	Nenhum sinal de doença disseminada em exames de imagem pré-operatórios, doença não progressiva durante a quimioterapia baseada em medidas do tamanho do tumor em imagens de tomografia computadorizada por ressonância magnética / ressonância magnética seriadas; e quaisquer metástases extra-hepáticas concomitantes.	432	64.5 [±] (NR)	67	Pré, 60	27 [±]

continua

Tabela 1 - Características do estudo quanto ao país, cenário, período de estudo, critérios de elegibilidade, número de pacientes analisados, idade média, realização de quimioterapia e tempo de seguimento (continuação)

Autor, ano	País	Cenário de estudo	Período de estudo	Critério de inclusão	Critério de exclusão	Nº. de pacientes analisados	Idade, média (DP), anos	Masculino, %	Quimioterapia, %	Duração média do seguimento (meses)
Korita et al., 2007; Wakai et al., 2008	Japão	Divisão de Cirurgia Digestiva e Geral do Hospital Médico e Odontológico da Universidade de Niigata, Niigata.	Janeiro de 1990 a dezembro de 2004	Pacientes com MHCCR.	Repetidas hepatectomia para recorrências intra-hepáticas.	105	64 [£] (NR)	69.5	Pós, 64.7	124 [£]
Lionti et al., 2018	Italy	Registro Tumoral do Câncer Colorretal da Universidade de Modena e Reggio Emilia, Modena.	2007 a 2013	Estadio IV CCR com metástases hepáticas cirurgicamente ressecados. Os pacientes receberam cirurgia para tumor primário e MHCCR ao mesmo tempo para reduzir a permanência hospitalar.	Casos com QN.	63	64 [£] (10.7)	71.4	Pós, 100	40 [£]
Lunevicius et al., 2001; Koike et al., 2000	Japão	Hospital do Centro de Câncer de Aichi, Nagoya.	1983 a 1997	Pacientes com câncer colorretal submetidos à hepatectomia em razão de metástases hepáticas.	Pacientes com fígados cirróticos ou hiperplasia nodular focal.	69	NR	NR	NR	60 [£]

continua

Tabela 1 - Características do estudo quanto ao país, cenário, período de estudo, critérios de elegibilidade, número de pacientes analisados, idade média, realização de quimioterapia e tempo de seguimento (continuação)

Autor, ano	País	Cenário de estudo	Período de estudo	Critério de inclusão	Critério de exclusão	Nº. de pacientes analisados	Idade, média (DP), anos	Masculino, %	Quimioterapia, %	Duração média do seguimento (meses)
Marín Hernández et al., 2009	Espanha	Transplante e Unidade Hepática do Fígado, Departamento de Cirurgia do Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia.	Setembro de 1996 a dezembro de 2006	Pacientes submetidos à cirurgia para MHCCR nos quais fatores de sobrevivência pré, intra e pós-operatórios foram analisados.	NR	207	61 (12)	66.6	NR, 87.4	55
Minagawa et al., 2007; Kubo et al., 2002; Yamamoto et al., 1995; Yamamoto et al., 1999; Okano et al., 1999; Okano et al., 2000	Japão	Centros de referência terciária. Departamento de Cirurgia, Centro Nacional de Câncer, Tóquio e Primeiro Departamento de Cirurgia, Shinshu, Matsumoto.	Janeiro de 1980 a dezembro de 2002	Pacientes que foram submetidos à ressecção curativa para MHCCR. Os critérios de seleção para cirurgia foram a possibilidade de remoção completa de todas as lesões hepáticas e extra-hepáticas e a possibilidade de preservar pelo menos, 40% do parênquima hepático normal.	O número total de metástases hepáticas, sua apresentação unilateral ou bilateral e a existência de metástase extra-hepática não foram considerados critérios de exclusão.	369	NR	62.6	NR	49

continua

Tabela 1 - Características do estudo quanto ao país, cenário, período de estudo, critérios de elegibilidade, número de pacientes analisados, idade média, realização de quimioterapia e tempo de seguimento (continuação)

Autor, ano	País	Cenário de estudo	Período de estudo	Critério de inclusão	Critério de exclusão	Nº. de pacientes analisados	Idade, média (DP), anos	Masculino, %	Quimioterapia, %	Duração média do seguimento (meses)
Morino et al., 1991	Japão	1º Departamento de Cirurgia do Hospital Universitário de Kyoto.	1980 a 1986	Pacientes com metástases hepáticas de CCR foram submetidos à ressecção hepática. Todos os pacientes foram considerados para ressecção curativa do tumor primário, de acordo com as Regras Gerais para o Estudo Clínico e Patológico do câncer colorretal.	NR	29	64 [±] (NR)	55.2	NR	NR
Nagashima et al., 1999	Japão	Primeiro Departamento de Cirurgia do Hospital Universitário de Tóquio.	Janeiro de 1981 a dezembro de 1994	Pacientes com MHCCR submetidos à hepatectomia.	NR	63	NR	76.2	NR	18 [±]
Okano et al., 2003	Japão	Primeiro Departamento de Cirurgia, Universidade de Medicina de Kagawa, Kagawa.	1986 a 2001	Pacientes que foram submetidos à ressecção hepática inicial para MHCCR.	NR	41	60 [±] (NR)	61	NR	72 [±]

continua

Tabela 1 - Características do estudo quanto ao país, cenário, período de estudo, critérios de elegibilidade, número de pacientes analisados, idade média, realização de quimioterapia e tempo de seguimento (continuação)

Autor, ano	País	Cenário de estudo	Período de estudo	Critério de inclusão	Critério de exclusão	Nº. de pacientes analisados	Idade, média (DP), anos	Masculino, %	Quimioterapia, %	Duração média do seguimento (meses)
Park et al., 2014	Coréia	NR	Janeiro de 2003 a dezembro de 2008	Pacientes submetidos à ressecção curativa e à avaliação histológica precisa das lesões metastáticas.	NR	117	64 (NR)	62.4	Pré, 9.4 Pós, 100	34.2
Rajaganeshan et al., 2007	Reino Unido	St James's University Hospital, Leeds and the Royal Liverpool University Hospital, Liverpool.	Junho 1994 a junho 2000	Pacientes incluídos com CCR primário ressecado, diagnosticados com metástases hepáticas sincrônicas e foram submetidos à ressecção ou desenvolveram doença hepática metacrônica no acompanhamento e foram submetidos à ressecção.	Pacientes com condições que sabidamente predispõem ao CCR (por exemplo, doença inflamatória intestinal, polipose adenomatosa familiar) e aqueles que foram submetidos à quimiorradioterapia pré-operatória. Além disso, pacientes que morreram como complicação de sua cirurgia foram excluídos.	55	63 (NR)	47.3	Pre, 100.0	47.0

continua

Tabela 1 - Características do estudo quanto ao país, cenário, período de estudo, critérios de elegibilidade, número de pacientes analisados, idade média, realização de quimioterapia e tempo de seguimento (continuação)

Autor, ano	País	Cenário de estudo	Período de estudo	Critério de inclusão	Critério de exclusão	Nº. de pacientes analisados	Idade, média (DP), anos	Masculino, %	Quimioterapia, %	Duração média do seguimento (meses)
Reijonen et al., 2019	Finlândia	Unidade de Transplante e Cirurgia do Fígado do Hospital Central da Universidade de Helsinki (HUCH), Helsinque.	Janeiro de 2009 a março de 2015	Pacientes que, histologicamente, verificaram invasão biliar em MHCCR e foram ressecados com intenção curativa.	NR	109	65.7 (8.2)	84	Pré and pós, 83.9	32 ^e
Sasaki et al., 2002	Japão	Departamento de Cirurgia I, Oita Medical University, Oita.	Setembro de 1982 a setembro de 2000	Pacientes que foram submetidos à hepatectomia por MHCCR.	NR	65	63.1 (NR)	53.7	NR	37
Serrablo et al., 2016; Borrego-Estella et al. 2012	Espanha, Itália	Hospital Universitario General Miguel Servet, Saragoça.	Janeiro de 2004 a abril de 2010	Pacientes que realizaram 183 ressecções hepáticas por MHCCR. Todos os pacientes tinham diagnóstico histológico de CCR e metástase hepática ressecável ou metacrônica.	NR	150	NR	NR	Pré, 49.3	43.8

continua

Tabela 1 - Características do estudo quanto ao país, cenário, período de estudo, critérios de elegibilidade, número de pacientes analisados, idade média, realização de quimioterapia e tempo de seguimento (continuação)

Autor, ano	País	Cenário de estudo	Período de estudo	Critério de inclusão	Critério de exclusão	Nº. de pacientes analisados	Idade, média (DP), anos	Masculino, %	Quimioterapia, %	Duração média do seguimento (meses)
Shirabe et al., 1997	Japão	Segundo Departamento de Cirurgia, Faculdade de Medicina, Universidade de Kyushu, Fukuoka.	Abril de 1985 a abril de 1995	Os pacientes foram submetidos à ressecção hepática por MHCCR.	NR	31	65 (NR)	54.8	NR	NR
Siriwardana et al., 2016	Reino Unido	<i>Royal Free Hospital NHS Foundation Trust</i> , Londres.	1998 a 2008	Pacientes que não haviam sido submetidos à QN, antes de uma hepatectomia, potencialmente, curativa para MHCCR.	NR	26	NR	69.2	NA	115 [£]
Stift et al., 2018	Austria	Universidade Médica, Viena.	2005 a 2011	Pacientes com MHCCR ressecável ou borderline ressecável que foram submetidos a 3 meses de quimioterapia baseada em bevacizumabe adjuvante e neoadjuvante e ressecção hepática em intenção curativa.	Nenhum critério de exclusão definido ^ª .	141	63.1 [£] (9.6)	58.2	Pré, 100	36 [£]

continua

Tabela 1 - Características do estudo quanto ao país, cenário, período de estudo, critérios de elegibilidade, número de pacientes analisados, idade média, realização de quimioterapia e tempo de seguimento (continuação)

Autor, ano	País	Cenário de estudo	Período de estudo	Critério de inclusão	Critério de exclusão	Nº. de pacientes analisados	Idade, média (DP), anos	Masculino, %	Quimioterapia, %	Duração média do seguimento (meses)
Tanaka et al., 2005	Japan	Departamento de Gastroenterologia Cirúrgica, Yokohama City University Graduate School of Medicine.	1992 to 2003	Pacientes com 5 ou mais MHCCR, submetidos a hepatectomia.	NR	37	60.4 (9.6)	62.2	40.5	27
Wiggans et al., 2013	Reino Unido	Departamento de Histopatologia do Hospital Derriford, Plymouth.	De março de 2010 a maio de 2011	Pacientes submetidos à ressecção para MHCCR e acompanhados por um período mínimo de 1 ano	NR	65	65 [£] (NR)	60.6	Pré, 100	NR
Yamaguchi et al., 2002; Nanashima et al., 2009	Japão	Departamento de Cirurgia II, Faculdade de Medicina da Universidade de Nagasaki, Nagasaki.	1981 a 1998	Ressecções hepáticas curativas (sem células microscópicas de câncer na margem cirúrgica do fígado) em pacientes com metástases hepáticas isoladas.	NR	37	NR	NR	NR	24 [£]

continua

Tabela 1 - Características do estudo quanto ao país, cenário, período de estudo, critérios de elegibilidade, número de pacientes analisados, idade média, realização de quimioterapia e tempo de seguimento (conclusão)

Autor, ano	País	Cenário de estudo	Período de estudo	Critério de inclusão	Critério de exclusão	Nº. de pacientes analisados	Idade, média (DP), anos	Masculino, %	Quimioterapia, %	Duração média do seguimento (meses)
Zakaria et al., 2007	Estados Unidos da América	Mayo Clinic, Minnesota.	1960 a 1995	Pacientes que foram submetidos à ressecção de MHCCR.	Pacientes que tiveram ressecção inicial em outro local ou apenas terapia ablativa local.	662	60 (11)	61	Pós, 33.3	NR

CCR: câncer colorretal; DP: desvio-padrão; ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; RFF: remanescente funcional do fígado; HMMCC: hepatectomia por metástase hepática de câncer colorretal; IU/L: unidades internacionais por litro; L: litro; mg/dL: miligramas por decilitro; min.: minutos; MHCCR: metástases hepáticas de câncer colorretal; n^o: number; NA: não aplicável; QN: quimioterapia neoadjuvante; NR: não reportado; Peri: perioperatório; Pós.: pós-operatório; Pré.: preoperatório; EVP: embolização de veias porta; VTC: volumetria por tomografia computadorizada.

^a Conforme contato por e-mail com o autor.

[£] Mediana.

[€] n^o absoluto.

Os dados da **Tabela 2** descrevem os fatores prognósticos histopatológicos, os critérios utilizados, número de pacientes apresentando os fatores prognósticos e a definição de SG e SLD por estudo incluído. A maioria dos estudos avaliou invasão vascular (80,6%, n = 25), seguido de grau de diferenciação tumoral (71,0%, n = 22) e invasão biliar (58,1%, n = 18). Apenas 6,4% (n = 2) do total de estudos incluídos avaliaram o brotamento tumoral.

Tabela 2 - Fatores prognósticos histopatológicos, critérios, número de pacientes com fatores prognósticos e definição de sobrevida global e sobrevida livre de doença

Autor, ano	Fatores prognósticos histopatológicos analisados	Critérios utilizados pelos estudos incluídos	Nº. de pacientes com fatores prognósticos	Definição de sobrevida global por estudo incluído	SG (mo)	Definição de sobrevida livre de doença por estudo incluído	SLD (mo)	Razões pelas quais o estudo foi excluído da análise
Ambiru et al., 1999	Pseudocápsula	Tecido fibroso entre o tumor hepático e o parênquima hepático adjacente.	Ausência (E): 95 Presença (NE): 38	NR	NR	NR	NR	Não foi reportado HR para ser plotado na Figura 6, painel F. Embora o estudo reportou RR, nossa análise primária foi HR.
Bockhorn et al., 2009	Invasão linfática	NR	Presença (E): 312 Ausência (NE): 20	NR	NR	NR	NR	Não foram reportado eventos absolutos tanto para SG como para SLD para ser plotado na Figura 7, painel B.
	Invasão vascular	NR	Presença (E): 19 Ausência (NE): 313					Não foi reportado HR para ser plotado na Figura 6, painel B.
Bouviez et al., 2014	Invasão linfática; linfangite carcinomatosa peritumoral	NR	Presença (E): 9 Ausência (NE): 77	NR	NR	NR	NR	Não foi reportado nenhum dado de acordo com SG e/ou SLD.

continua

Tabela 2 - Fatores prognósticos histopatológicos, critérios, número de pacientes com fatores prognósticos e definição de sobrevida global e sobrevida livre de doença (continuação)

Autor, ano	Fatores prognósticos histopatológicos analisados	Critérios utilizados pelos estudos incluídos	Nº. de pacientes com fatores prognósticos	Definição de sobrevida global por estudo incluído	SG (mo)	Definição de sobrevida livre de doença por estudo incluído	SLD (mo)	Razões pelas quais o estudo foi excluído da análise
Brachet et al., 2009	Grau de diferenciação do tumor	NR	Pouco diferenciado (E): 27 Bem ou moderado diferenciado (NE): 35	NR	NR	NR	NR	Plotado na Figura 6, painel A.
Brunner et al., 2014	Pseudocápsula	Os espécimes foram avaliados para uma cápsula fibrótica ao redor de tumores usando hematoxilina e eosina, tricromo de Masson e coloração com α -SMA.	Ausência (E): 76 Presença (NE): 125	NR	E: 31 [£] NE: 64 [£]	NR	NR	Plotado na Figura 6, painel F.

continua

Tabela 2 - Fatores prognósticos histopatológicos, critérios, número de pacientes com fatores prognósticos e definição de sobrevida global e sobrevida livre de doença (continuação)

Autor, ano	Fatores prognósticos histopatológicos analisados	Critérios utilizados pelos estudos incluídos	Nº. de pacientes com fatores prognósticos	Definição de sobrevida global por estudo incluído	SG (mo)	Definição de sobrevida livre de doença por estudo incluído	SLD (mo)	Razões pelas quais o estudo foi excluído da análise
de Ridder et al., 2015	Invasão linfática	Células tumorais únicas ou aglomerados de células visíveis dentro de vasos que mostraram imunorreatividade para D2-40, mas não para CD31.	Presença (E): 33 Ausência (NE): 91	Intervalo em meses entre ressecção hepática e morte ou data do último seguimento.	E: 26.6 [£] NE: 73.4 [£]	Intervalo em meses entre ressecção hepática e recorrência da doença, morte ou último acompanhamento.	E: 26.6 [£] NE: 73.4 [£]	Não foi reportado nenhum dado de acordo com SG e/ou SLD.
	Invasão vascular	Células tumorais únicas ou células aglomeradas visíveis dentro de vasos que mostraram imunorreatividade para CD31, mas não para D2-40.	Presença (E): 46 Ausência (NE): 78		E: 48.8 [£] NE: 58.2 [£]		E: 18 [£] NE: 40.8 [£]	
	Invasão perineural	Definido como um nervo, identificado por Coloração S-100, sendo cercada por células tumorais por pelo três quartos da circunferência.	Presença (E): 11 Ausência (NE): 113		E: 109.3 [£] NE: 55.9 [£]		E: 50.2 [£] NE: 27.5 [£]	
	Invasão biliar	Células tumorais únicas ou aglomerados de células (CK7 negativo) visíveis dentro dos ductos biliares mostrou imunorreatividade para CK7.	Presença (E): 11 Ausência (NE): 113		E: 76.7 [£] NE: 55.9 [£]		E: 27.8 [£] NE: 27.5 [£]	
	Pseudocápsula	Tecido fibroso entre tumores e parênquima hepático.	Ausência (E): 81 Presença (NE): 43		E: 56.7 [£] NE: 109.3 [£]		E: 25.8 [£] NE: 27.8 [£]	

continua

Tabela 2 - Fatores prognósticos histopatológicos, critérios, número de pacientes com fatores prognósticos e definição de sobrevida global e sobrevida livre de doença (continuação)

Autor, ano	Fatores prognósticos histopatológicos analisados	Critérios utilizados pelos estudos incluídos	Nº. de pacientes com fatores prognósticos	Definição de sobrevida global por estudo incluído	SG (mo)	Definição de sobrevida livre de doença por estudo incluído	SLD (mo)	Razões pelas quais o estudo foi excluído da análise
Fernández-Aceñero et al., 2015; Abengózar et al., 2012	Grau de diferenciação do tumor (Fernández-Aceñero et al., 2015)	NR	Pouco diferenciado (E): 5 Bem ou moderado diferenciado (NE): 45		NR		NR	
	Invasão vascular (Fernández-Aceñero et al., 2015)	Presença de células tumorais no lúmen de um vaso e fixadas à parede. Nenhuma distinção foi feita entre vasos linfáticos e sistêmicos.	Presença (E): 15 Ausência (NE): 35		NR		NR	
	Invasão perineural (Fernández-Aceñero et al., 2015)	Presença de células tumorais sob a cápsula fibrosa de um nervo.	Presença (E): 2 Ausência (NE): 48	Tempo para a morte secundário ao tumor.	NR	Tempo de recorrência.	NR	Não foi reportado nenhum dado de acordo com SG e/ou SLD.
	Invasão biliar (Fernández-Aceñero et al., 2015)	NR	Presença (E): 0 Ausência (NE): 50		NR		NR	
	Nódulos satélites (Fernández-Aceñero et al., 2015)	Nódulo metastático separado mais a 1 mm do nódulo principal.	Presença (E): 27 Ausência (NE): 23		NR		NR	
	Margem tumoral (Fernández-Aceñero et al., 2015)	NR	Infiltrativo: 16 Expansivo: 34		NR		NR	
	Infiltrado inflamatório peritumoral (Fernández-Aceñero et al., 2015)	NR	Presença (E): 16 Ausência (NE): 34 ^e		NR		NR	

continua

Tabela 2 - Fatores prognósticos histopatológicos, critérios, número de pacientes com fatores prognósticos e definição de sobrevida global e sobrevida livre de doença (continuação)

Autor, ano	Fatores prognósticos histopatológicos analisados	Critérios utilizados pelos estudos incluídos	Nº. de pacientes com fatores prognósticos	Definição de sobrevida global por estudo incluído	SG (mo)	Definição de sobrevida livre de doença por estudo incluído	SLD (mo)	Razões pelas quais o estudo foi excluído da análise
Fonseca et al., 2018b; Lupinacci et al., 2014a; Lupinacci et al., 2014b; Pinheiro et al., 2014; Murad et al., 2007 (continua)	Grau de diferenciação do tumor (Pinheiro et al., 2014)	NR	Pouco diferenciado (E): 3 [§] Bem ou moderado diferenciado (NE): 88 [§]	Intervalo de tempo entre a data da ressecção hepática e a data do óbito ou a data mais recente de acompanhamento se o paciente estava vivo. Mortes de outras causas foram tratadas como eventos censurados.	NR	Intervalo de tempo entre a data da ressecção hepática e a data da primeira recorrência documentada em qualquer local.	NR	Não foi reportado nenhum dado de acordo com SG e/ou SLD.
	Invasão linfática (Fonseca et al., 2018b)	Positivo quando as células tumorais únicas ou aglomerados de células eram claramente visíveis dentro de uma estrutura semelhante a vasos revestidos de endotélio, demonstrando imunorreatividade para o anticorpo D2-40 ou CD34, respectivamente, além da borda da metástase.	Presença (E): 38 Ausência (NE): 191		E: 85 NE: 35		E: 49.4 NE: 46.4	Plotado na Figura 7, painel A.

continua

Tabela 2 - Fatores prognósticos histopatológicos, critérios, número de pacientes com fatores prognósticos e definição de sobrevida global e sobrevida livre de doença (continuação)

Autor, ano	Fatores prognósticos histopatológicos analisados	Critérios utilizados pelos estudos incluídos	Nº. de pacientes com fatores prognósticos	Definição de sobrevida global por estudo incluído	SG (mo)	Definição de sobrevida livre de doença por estudo incluído	SLD (mo)	Razões pelas quais o estudo foi excluído da análise
Fonseca et al., 2018b; Lupinacci et al., 2014a; Lupinacci et al., 2014b; Pinheiro et al., 2014; Murad et al., 2007 (continua)	Invasão vascular (portal) (Fonseca et al., 2018b)	Positivo quando as células tumorais únicas ou aglomerados de células eram claramente visíveis dentro de uma estrutura semelhante a vasos revestidos de endotélio, demonstrando imunorreatividade para o anticorpo D2-40 ou CD34, respectivamente, além da borda da metástase.	Presença (E): 70 Ausência (NE): 159		E: 66.7 NE: 91.1		E: 41.8 NE: 49.7	Plotado na Figura 6, painel B.
	Invasão biliar	Positivo quando as células tumorais únicas ou aglomerados de células eram claramente visíveis dentro de uma estrutura revestida de epitélio que mostrou imunorreatividade para CK-7.	Presença (E): 20 Ausência (NE): 93		NR		NR	Não foi reportado nenhum dado de acordo com SG e/ou SLD.
	Brotamentos tumorais (Fonseca et al., 2018b)	Célula cancerígena única isolada ou um cluster composto por menos de cinco células cancerígenas no limite tumor.	Presença (E): 112 Ausência (NE): 117		E: 64.5 NE: 94.5		E: 32.6 NE: 64.1	Único estudo reportando HR.

continua

Tabela 2 - Fatores prognósticos histopatológicos, critérios, número de pacientes com fatores prognósticos e definição de sobrevida global e sobrevida livre de doença (continuação)

Autor, ano	Fatores prognósticos histopatológicos analisados	Critérios utilizados pelos estudos incluídos	Nº. de pacientes com fatores prognósticos	Definição de sobrevida global por estudo incluído	SG (mo)	Definição de sobrevida livre de doença por estudo incluído	SLD (mo)	Razões pelas quais o estudo foi excluído da análise
Fonseca et al., 2018b; Lupinacci et al., 2014a; Lupinacci et al., 2014b; Pinheiro et al., 2014; Murad et al., 2007	Pseudocápsula (Fonseca et al., 2018b)	Presente quando havia um tecido fibroso entre o tumor e o parênquima hepático.	Ausência (E): 172 Presença (NE): 57 ^e		E: 72.7 NE: 98.9 [¶] and 106.5 [□]		E: 38.4 NE: 65.4 [¶] and 85.6 [□]	Plotado na Figura 6, painel F.
	Margem tumoral (Fonseca et al., 2018b)	Definido de acordo com a classificação de Jass ^Δ como infiltrativo, quando o tumor se espalha livremente por meio do tecido circundante, dissecando entre hepatócitos normais; ou expansivos, quando as bordas do tumor se expandiram de forma bem delineada, empurrando o tecido hepático adjacente.	Infiltrativo (E): 169 Expansivo (NE): 60		E: 71.8 NE: 112.1		E: 38.3 NE: 74.6	Único estudo reportando HR.
	Infiltrado inflamatório peritumoral (Fonseca et al., 2018b)	Presença de linfócitos na periferia do tumor e linfócitos infiltrados no tumor, sendo classificadas como leve, moderada ou grave, respectivamente.	Presença (E): 218 [¶] Ausência (NE): 11 [¶]		E: 80.4 NE: 111.8		E: 49.2 NE: 64.2	Plotado na Figura 7, painel C.
	Grupamento pouco diferenciado (Fonseca et al., 2018b)	Grupos de câncer de cinco ou mais células cancerígenas no estroma e / ou na margem tumoral.	Presença, G1 ou G2 (E): 113 Ausência ou G3 (NE): 116		E: 88.0 (G1) e 70.1 (G2) NE: 35.0		E: 56.4 (G1) e 35.1 (G2) NE: 10.1	Único estudo reportando HR.

continua

Tabela 2 - Fatores prognósticos histopatológicos, critérios, número de pacientes com fatores prognósticos e definição de sobrevida global e sobrevida livre de doença (continuação)

Autor, ano	Fatores prognósticos histopatológicos analisados	Critérios utilizados pelos estudos incluídos	Nº. de pacientes com fatores prognósticos	Definição de sobrevida global por estudo incluído	SG (mo)	Definição de sobrevida livre de doença por estudo incluído	SLD (mo)	Razões pelas quais o estudo foi excluído da análise
Gomez et al., 2014	Invasão linfática	Presença de células de adenocarcinoma dentro do lúmen do espaço linfático.	Presença (E): 42 Ausência (NE): 217	Tempo entre as datas da ressecção hepática primária e morte ou acompanhamento mais recente se o paciente ainda estivesse vivo.	E: 24 [£] NE: 25 [£]	Tempo desde a ressecção hepática primária até a primeira recidiva da doença documentada em exames de imagem.	E: 14 [£] NE: 17 [£]	Não foi reportado nenhum dado de acordo com SG e/ou SLD.
	Invasão vascular	Células de adenocarcinoma dentro do lúmen do canal vascular.	Presença (E): 115 Ausência (NE): 144		E: 24 [£] NE: 28 [£]		E: 15 [£] NE: 18 [£]	Não foi reportado nenhum dado de acordo com SG e/ou SLD.
	Invasão perineural	Células tumorais dentro de qualquer camada da bainha nervosa ou tumor no espaço perineural.	Presença (E): 13 Ausência (NE): 246		E: 19 [£] NE: 26 [£]		E: 6 [£] NE: 18 [£]	Não foi reportado HR para ser plotado na Figura 6, painel D.
	Invasão biliar	Presença de células de adenocarcinoma infiltrando-se por meio de parte ou substituindo completamente o epitélio do ducto biliar em ductos biliares intra-hepáticos grandes, médios ou pequenos.	Presença (E): 94 Ausência (NE): 165		E: 24 [£] NE: 26 [£]		E: 18 [£] NE: 16 [£]	Não foi reportado nenhum dado de acordo com SG e/ou SLD.

continua

Tabela 2 - Fatores prognósticos histopatológicos, critérios, número de pacientes com fatores prognósticos e definição de sobrevida global e sobrevida livre de doença (continuação)

Autor, ano	Fatores prognósticos histopatológicos analisados	Critérios utilizados pelos estudos incluídos	Nº. de pacientes com fatores prognósticos	Definição de sobrevida global por estudo incluído	SG (mo)	Definição de sobrevida livre de doença por estudo incluído	SLD (mo)	Razões pelas quais o estudo foi excluído da análise
Hayashi et al., 2010	Invasão vascular (portal)	NR	E: 8NE: 74	NR	NR	NR	NR	Não foi reportado HR para ser plotado na Figura 6, painel B. Embora o estudo tenha relatado o número de eventos absolutos, nossa análise primária foi HR.
	Grau de diferenciação do tumor	NR	Pouco diferenciado (E): 83 Bem ou moderado diferenciado (NE): 317	NR	NR	NR	NR	Não foi reportado HR para ser plotado na Figura 6, painel A. Embora o estudo tenha relatado OR, nossa análise primária foi HR.
John et al., 2013	Invasão vascular	Os autores seguiram a diretriz do Royal College of Pathologist do Reino Unido.	Presença (E): 137 Ausência (NE): 292	NR	NR	NR	NR	Não foi reportado HR para ser plotado na Figura 6, painel B e C. Embora o estudo tenha relatado OR, nossa análise primária foi HR.
	Invasão biliar	NR	Presença (E): 70 Ausência (NE): 357	NR	NR	NR	NR	Não foi reportado HR para ser plotado na Figura 6, painel E. Embora o estudo tenha relatado OR, nossa análise primária foi HR.

continua

Tabela 2 - Fatores prognósticos histopatológicos, critérios, número de pacientes com fatores prognósticos e definição de sobrevida global e sobrevida livre de doença (continuação)

Autor, ano	Fatores prognósticos histopatológicos analisados	Critérios utilizados pelos estudos incluídos	Nº. de pacientes com fatores prognósticos	Definição de sobrevida global por estudo incluído	SG (mo)	Definição de sobrevida livre de doença por estudo incluído	SLD (mo)	Razões pelas quais o estudo foi excluído da análise
Korita et al., 2007; Wakai et al., 2008	Grau de diferenciação do tumor (Wakai et al., 2008)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	Plotado na Figura 6, painel A.
	Invasão linfática (Korita et al., 2007)	Células de tumor único ou aglomerados de células eram claramente visíveis dentro de vasos que mostraram imunorreatividade para D2-40 anticorpo monoclonal.	Presença (E): 13 Ausência (NE): 92	NR	NR	NR	NR	Não foi reportado número de eventos absolutos para ser plotado na Figura 7, painel A. Único estudo reportando RR.
	Invasão vascular (portal) (Korita et al., 2007)	NR	Presença (E): 38 Ausência (NE): 67	NR	NR	NR	NR	Não foi reportado nenhum dado, de acordo com SG e/ou SLD.
	Invasão vascular (hepática) (Korita et al., 2007)	NR	Presença (E): 18 Ausência (NE): 87	NR	NR	NR	NR	Não foi reportado nenhum dado, de acordo com SG e/ou SLD.
	Invasão biliar (Korita et al., 2007)	NR	Presença (E): 14 Ausência (NE): 91	NR	NR	NR	NR	Não foi reportado nenhum dado, de acordo com SG e/ou SLD.

continua

Tabela 2 - Fatores prognósticos histopatológicos, critérios, número de pacientes com fatores prognósticos e definição de sobrevida global e sobrevida livre de doença (continuação)

Autor, ano	Fatores prognósticos histopatológicos analisados	Critérios utilizados pelos estudos incluídos	Nº. de pacientes com fatores prognósticos	Definição de sobrevida global por estudo incluído	SG (mo)	Definição de sobrevida livre de doença por estudo incluído	SLD (mo)	Razões pelas quais o estudo foi excluído da análise
Lionti et al., 2018	Margem tumoral	A classificação histológica foi avaliada, de acordo com os critérios da OMS.	Infiltrativo (E): 39 Expansivo (NE): 24	NR	NR	NR	NR	Não foi reportado nenhum dado, de acordo com SG e/ou SLD.
	Grupamento pouco diferenciado	De acordo com a definição original fornecida por Ueno et al., 2012 estudo [¶] .	Presença, G1 ou G2 (E): 51 Ausência ou G3 (NE): 12	NR	NR	NR	NR	Não foi reportado nenhum dado, de acordo com SG e/ou SLD.

continua

Tabela 2 - Fatores prognósticos histopatológicos, critérios, número de pacientes com fatores prognósticos e definição de sobrevida global e sobrevida livre de doença (continuação)

Autor, ano	Fatores prognósticos histopatológicos analisados	Critérios utilizados pelos estudos incluídos	Nº. de pacientes com fatores prognósticos	Definição de sobrevida global por estudo incluído	SG (mo)	Definição de sobrevida livre de doença por estudo incluído	SLD (mo)	Razões pelas quais o estudo foi excluído da análise
Lunevicius et al., 2001; Koike et al., 2000	Grau de diferenciação do tumor (Lunevicius et al., 2001)	NR	Pouco diferenciado (E): 24 Bem ou moderado diferenciado (NE): 45	NR	NR	NR	NR	Plotado na Figura 6, painel A.
	Invasão vascular (portal) (Koike et al., 2000)	NR	Presença (E): 39 Ausência (NE): 32	NR	NR	NR	NR	Plotado na Figura 6, painel B.
	Invasão vascular (hepática) (Koike et al., 2000)	NR	Presença (E): 12 Ausência (NE): 59	NR	NR	NR	NR	Plotado na Figura 6, painel C.
	Invasão biliar (Koike et al., 2000)	NR	Presença (E): 30 Ausência (NE): 41	NR	NR	NR	NR	Plotado na Figura 6, painel E.
	Pseudocápsula Lunevicius et al., 2001)	Pseudocápsula foi definida como uma banda fibrosa ao redor da metástase, e ausência de pseudocápsula quando as células tumorais se depararam-se diretamente com o parênquima hepático.	Ausência (E): 55 Presença (NE): 14	NR	NR	NR	NR	Não foi reportado HR para ser plotado na Figura 6, painel F. Embora o estudo tenha relatado número de eventos absolutos, nossa análise primária foi HR.

continua

Tabela 2 - Fatores prognósticos histopatológicos, critérios, número de pacientes com fatores prognósticos e definição de sobrevida global e sobrevida livre de doença (continuação)

Autor, ano	Fatores prognósticos histopatológicos analisados	Critérios utilizados pelos estudos incluídos	Nº. de pacientes com fatores prognósticos	Definição de sobrevida global por estudo incluído	SG (mo)	Definição de sobrevida livre de doença por estudo incluído	SLD (mo)	Razões pelas quais o estudo foi excluído da análise
Marín Hernández et al., 2009	Grau de diferenciação do tumor	NR	Pouco diferenciado (E): 4 Bem ou moderado diferenciado (NE): 203	NR	E: 58 NE: 109.5	NR	NR	Não foi reportado HR para ser plotado na Figura 6, painel A. Embora o estudo tenha relatado número de eventos absolutos, nossa análise primária foi HR.
	Invasão vascular	NR	Presença (E): 29 Ausência (NE): 178	NR	E: 40 NE: 73	NR	NR	Não foi reportado HR para ser plotado na Figura 6, painel B e C. Embora o estudo tenha relatado número de eventos absolutos, nossa análise primária foi HR.
	Nódulos satélites	NR	Presença (E): 32 Ausência (NE): 175	NR	E: 35.3 NE: 73.8	NR	NR	Plotado na Figura 7, painel B.

continua

Tabela 2 - Fatores prognósticos histopatológicos, critérios, número de pacientes com fatores prognósticos e definição de sobrevida global e sobrevida livre de doença (continuação)

Autor, ano	Fatores prognósticos histopatológicos analisados	Critérios utilizados pelos estudos incluídos	Nº. de pacientes com fatores prognósticos	Definição de sobrevida global por estudo incluído	SG (mo)	Definição de sobrevida livre de doença por estudo incluído	SLD (mo)	Razões pelas quais o estudo foi excluído da análise
Minagawa et al., 2007; Kubo et al., 2002; Yamamoto et al., 1995; Yamamoto et al., 1999; Okano et al., 1999; Okano et al., 2000	Grau de diferenciação do tumor (Okano et al., 1999)	O tipo histológico dos tumores foi determinado de acordo com a classificação da OMS.	Pouco diferenciado (E): 1 Bem ou moderado diferenciado (NE): 144	NR	E: NR NE: 88.3*	NR	NR	Não foi reportado nenhum dado, de acordo com SG e/ou SLD.
	Invasão vascular (portal) (Yamamoto et al., 1999)		Presença (E): 25 Ausência (NE): 71	NR	NR	NR	NR	Plotado na Figura 6, painel B.
	Invasão vascular (hepática) (Yamamoto et al., 1999)		Presença (E): 9 Ausência (NE): 87	NR	NR	NR	NR	Plotado na Figura 6, painel C.
	Invasão perineural (Okano et al., 1999)		Presença (E): 18 Ausência (NE): 131	NR	E: 33.4 NE: 64.2	NR	NR	Plotado na Figura 6, painel D.
	Invasão biliar (Minagawa et al., 2007)		Presença (E): 19 Ausência (NE): 350	NR	E: 4.2 [£] NE: 3.1 [£]	NR	NR	Plotado na Figura 6, painel E.
	Pseudocápsula (Okano et al., 2000)		Ausência (E): 59 Presença (NE): 93	NR	NR	NR	NR	Plotado na Figura 6, painel F.
	Nódulos satélites (Yamamoto et al., 1995)		Presença (E): 1 Ausência (NE): 39	NR	NR	NR	NR	Não foi reportado nenhum dado, de acordo com SG e/ou SLD.

continua

Tabela 2 - Fatores prognósticos histopatológicos, critérios, número de pacientes com fatores prognósticos e definição de sobrevida global e sobrevida livre de doença (continuação)

Autor, ano	Fatores prognósticos histopatológicos analisados	Critérios utilizados pelos estudos incluídos	Nº. de pacientes com fatores prognósticos	Definição de sobrevida global por estudo incluído	SG (mo)	Definição de sobrevida livre de doença por estudo incluído	SLD (mo)	Razões pelas quais o estudo foi excluído da análise
Morino et al., 1991	Pseudocápsula	NR	Ausência (E): 21 Presença (NE): 8	NR	NR	NR	NR	Não foi reportado HR para ser plotado na Figura 6, painel F. Embora o estudo tenha relatado número de eventos absolutos, nossa análise primária foi HR.
	Margem tumoral	O padrão de crescimento tumoral foi classificado em três tipos: 1) tipo sinusoidal: as células cancerosas invadem os sinusóides e destroem os hepatócitos normais; 2) tipo expansivo: as células cancerosas são vistas comprimindo os hepatócitos ao longo do cordão das células hepáticas. Não há destruição de hepatócitos periféricos e 3) tipo misto: algumas lesões são reconhecidas como sinusoidais e algumas são expansivas.	Infiltrativo (E): 22 Expansivo (NE): 6	NR	NR	NR	NR	Não foi reportado nenhum dado, de acordo com SG e/ou SLD.

continua

Tabela 2 - Fatores prognósticos histopatológicos, critérios, número de pacientes com fatores prognósticos e definição de sobrevida global e sobrevida livre de doença (continuação)

Autor, ano	Fatores prognósticos histopatológicos analisados	Critérios utilizados pelos estudos incluídos	Nº. de pacientes com fatores prognósticos	Definição de sobrevida global por estudo incluído	SG (mo)	Definição de sobrevida livre de doença por estudo incluído	SLD (mo)	Razões pelas quais o estudo foi excluído da análise
Nagashima et al., 1999	Pseudocápsula	A fibrose marginal foi quando a borda tumoral foi predominantemente substituída por fibrose.	Ausência (E): 13 Presença (NE): 46	NR	E: 10.6 NE: 33.2	NR	NR	Não foi reportado nenhum dado, de acordo com SG e/ou SLD.
	Margem tumoral	Os tumores eram considerados “crescimento infiltrativo” quando o tumor hepático invadia de forma difusa com ampla penetração dos tecidos normais do fígado, e “crescimento expansivo” quando empurrava o tecido hepático normal.	Infiltrative (E): 54 Expansive (NE): 5	NR	E: 12.2 NE: 39.6	NR	NR	Não foi reportado nenhum dado, de acordo com SG e/ou SLD.
	Infiltrado inflamatório peritumoral	A infiltração linfocitária foi considerada quando havia infiltração de linfócitos e outras células inflamatórias ao redor do tumor hepático.	Presença (E): 25 Ausência (NE): 34	NR	E: 34.8 NE: 32.4	NR	NR	Não foi reportado nenhum dado, de acordo com SG e/ou SLD.

continua

Tabela 2 - Fatores prognósticos histopatológicos, critérios, número de pacientes com fatores prognósticos e definição de sobrevida global e sobrevida livre de doença (continuação)

Autor, ano	Fatores prognósticos histopatológicos analisados	Critérios utilizados pelos estudos incluídos	Nº. de pacientes com fatores prognósticos	Definição de sobrevida global por estudo incluído	SG (mo)	Definição de sobrevida livre de doença por estudo incluído	SLD (mo)	Razões pelas quais o estudo foi excluído da análise
Okano et al., 2003			Pouco diferenciado (E): NR					Não foi reportado HR para ser plotado na Figura 6, painel A. Embora o estudo tenha relatado número de eventos absolutos, nossa análise primária foi HR.
	Grau de diferenciação do tumor	O tipo histológico de tumores foi determinado, de acordo com a classificação da OMS.	Bem ou moderado diferenciado (NE): 37	NR	NR	NR	NR	
	Invasão vascular (portal and hepática)	O tipo histológico de tumores foi determinado, de acordo com a classificação da OMS.	Presença (E): 10 Ausência (NE): 31	NR	NR	NR	NR	Não foi reportado HR para ser plotado na Figura 6, painel B e C. Embora o estudo tenha relatado número de eventos absolutos, nossa análise primária foi HR.
	Invasão biliar	O tipo histológico de tumores foi determinado, de acordo com a classificação da OMS.	Presença (E): 6 Ausência (NE): 35	NR	NR	NR	NR	Não foi reportado nenhum dado de acordo com SG e/ou SLD.
	Infiltrado inflamatório peritumoral	A infiltração linfocitária entre o tumor e o parênquima hepático foi graduada, de acordo com a classificação do estudo de Ropponen et al., 1997**.	Presença (E): 23 Ausência (NE): 18	NR	NR	NR	NR	Plotado na Figura 7, painel C.

continua

Tabela 2 - Fatores prognósticos histopatológicos, critérios, número de pacientes com fatores prognósticos e definição de sobrevida global e sobrevida livre de doença (continuação)

Autor, ano	Fatores prognósticos histopatológicos analisados	Critérios utilizados pelos estudos incluídos	Nº. de pacientes com fatores prognósticos	Definição de sobrevida global por estudo incluído	SG (mo)	Definição de sobrevida livre de doença por estudo incluído	SLD (mo)	Razões pelas quais o estudo foi excluído da análise
Park et al., 2014	Grau de diferenciação do tumor	A desdiferenciação foi definida como aglomerados microscópicos de células tumorais com grandes folhas sólidas, padrão cribriforme, morfologia das células fusiformes, padrão trabecular ou de paliçada ou células únicas extensas (mais de 50% do tumor).	Pouco diferenciado (E): 13 Bem ou moderado diferenciado (NE): 104	NR	NR	NR	NR	Não foi reportado nenhum dado, de acordo com SG e/ou SLD.
	Invasão vascular	NR	Presença (E): 40 Ausência (NE): 77	NR	NR	NR	NR	Não foi reportado nenhum dado, de acordo com SG e/ou SLD.
	Brotamentos tumorais	Uma célula isolada ou um pequeno grupo de células de carcinoma <5, quando visto em uma ampliação de 200 vezes foi considerado positivo para BT.	Presença (E): 95 Ausência (NE): 22	NR	NR	NR	NR	Não foi reportado nenhum dado, de acordo com SG e/ou SLD.

continua

Tabela 2 - Fatores prognósticos histopatológicos, critérios, número de pacientes com fatores prognósticos e definição de sobrevida global e sobrevida livre de doença (continuação)

Autor, ano	Fatores prognósticos histopatológicos analisados	Critérios utilizados pelos estudos incluídos	Nº. de pacientes com fatores prognósticos	Definição de sobrevida global por estudo incluído	SG (mo)	Definição de sobrevida livre de doença por estudo incluído	SLD (mo)	Razões pelas quais o estudo foi excluído da análise
Rajaganes han et al., 2007	Margem tumoral	A margem invasiva dos cânceres primários foi classificada como expansiva ou infiltrativa com base na morfologia predominante, conforme definido por Jass. Uma classificação modificada baseada em Yasui foi usada para metástases hepáticas, com metástases sendo classificadas como encapsuladas se 450% da margem exibissem uma cápsula fibrosa separando o tumor do estroma.	Infiltrativo (E): 29 Expansivo (NE): 26	NR	NR	NR	NR	Não foi reportado nenhum dado, de acordo com SG e/ou SLD.

continua

Tabela 2 - Fatores prognósticos histopatológicos, critérios, número de pacientes com fatores prognósticos e definição de sobrevida global e sobrevida livre de doença (continuação)

Autor, ano	Fatores prognósticos histopatológicos analisados	Critérios utilizados pelos estudos incluídos	Nº. de pacientes com fatores prognósticos	Definição de sobrevida global por estudo incluído	SG (mo)	Definição de sobrevida livre de doença por estudo incluído	SLD (mo)	Razões pelas quais o estudo foi excluído da análise
Reijonen et al., 2019	Invasão vascular	Crescimento de células tumorais no espaço vascular.	Presença (E): 26 Ausência (NE): 82	NR	NR	NR	NR	Não foi reportado nenhum dado, de acordo com SG e/ou SLD.
	Invasão perineural	Crescimento de células tumorais na bainha nervosa ou no espaço perineural.	Presença (E): 15 Ausência (NE): 94	NR	NR	NR	NR	Plotado na Figura 6, painel D.
	Invasão biliar	Células tumorais crescendo ao longo da parede ductal, substituindo o epitélio biliar normal.	Presença (E): 31 Ausência (NE): 78	NR	NR	NR	NR	Plotado na Figura 6, painel E.

continua

Tabela 2 - Fatores prognósticos histopatológicos, critérios, número de pacientes com fatores prognósticos e definição de sobrevida global e sobrevida livre de doença (continuação)

Autor, ano	Fatores prognósticos histopatológicos analisados	Critérios utilizados pelos estudos incluídos	Nº. de pacientes com fatores prognósticos	Definição de sobrevida global por estudo incluído	SG (mo)	Definição de sobrevida livre de doença por estudo incluído	SLD (mo)	Razões pelas quais o estudo foi excluído da análise
Sasaki et al., 2002	Grau de diferenciação do tumor	NR	Pouco diferenciado (E): 28 Bem ou moderado diferenciado (NE): 39	NR	NR	NR	NR	Não foi reportado HR para ser plotado na Figura 6, painel A. Embora o estudo tenha relatado número de eventos absolutos, nossa análise primária foi HR.
	Invasão linfática	Presente quando as células cancerígenas foram vistas na estrutura luminal na área portal, que foi revestida por células endoteliais. A invasão perineural no fígado foi incluída na classificação invasão linfática intra-hepática.	Presença (E): 10 Ausência (NE): 55	NR	NR	NR	NR	Plotado na Figura 7, painel A.
	Invasão vascular (portal)	Invasão da veia porta e invasão da veia hepática foram consideradas presentes quando as células cancerígenas estavam crescendo no lúmen de um vaso.	Presença (E): 15 Ausência (NE): 50	NR	NR	NR	NR	Não foi reportado HR para ser plotado na Figura 6, painel B. Embora o estudo tenha relatado número de eventos absolutos, nossa análise primária foi HR.
	Invasão vascular (hepática)		Presença (E): 3 Ausência (NE): 62	NR	NR	NR	NR	Não foi reportado HR para ser plotado na Figura 6, painel C. Único estudo reportando número de eventos absolutos.
	Invasão biliar	Presente quando as células cancerígenas estão crescendo no lúmen do ducto biliar dentro do fígado.	Presença (E): 10 Ausência (NE): 55	NR	NR	NR	NR	Não foi reportado HR para ser plotado na Figura 6, painel E. Embora o estudo tenha relatado número de eventos absolutos, nossa análise primária foi HR.

continua

Tabela 2 - Fatores prognósticos histopatológicos, critérios, número de pacientes com fatores prognósticos e definição de sobrevida global e sobrevida livre de doença (continuação)

Autor, ano	Fatores prognósticos histopatológicos analisados	Critérios utilizados pelos estudos incluídos	Nº. de pacientes com fatores prognósticos	Definição de sobrevida global por estudo incluído	SG (mo)	Definição de sobrevida livre de doença por estudo incluído	SLD (mo)	Razões pelas quais o estudo foi excluído da análise
Serrablo et al., 2016; Borrego-Estella et al. 2012	Grau de diferenciação do tumor (Serrablo et al., 2016)	O grau de diferenciação tumoral foi estabelecido com base na porcentagem de formação da glândula: > 90%, 50-90% e <50% para bem, moderadamente, e pouco diferenciado, respectivamente.	Pouco diferenciado (E): 130 Bem ou moderado diferenciado (NE): 16	NR	NR	NR	NR	Não foi reportado HR para ser plotado na Figura 6, painel A. Embora o estudo tenha relatado número de eventos absolutos, nossa análise primária foi HR.
	Pseudocápsula (Serrablo et al., 2016)	Definido, de acordo com o critério de Lunevicius ***, como a presença de uma reação fibrosa perilesional $\geq 0,5$ mm em todo o contorno da lesão.	Ausência (E): 122 Presença (NE): 25	NR	NR	NR	NR	Não foi reportado HR para ser plotado na Figura 6, painel F. Embora o estudo tenha relatado número de eventos absolutos, nossa análise primária foi HR.
	Nódulos satélites (Serrablo et al., 2016)	Presença de focos neoplásicos próximos às bordas da lesão (<5 mm), sem evidências de continuidade entre a lesão e os microssatélites.	Presença (E): 22 Ausência (NE): 125	NR	NR	NR	NR	Plotado na Figura 7, painel B.
	Margem tumoral (Serrablo et al., 2016)	O fator “tipo de crescimento tumoral” (infiltrativo ou expansivo) foi previamente descrito por Borrego-Estella et al., 2012b****, e hipóxico ou não hipóxico, foram avaliados como dois “padrões de crescimento” diferentes.	Infiltrativo (E): 68 Expansivo (NE): 77	NR	NR	NR	NR	Plotado na Figura 8.

continua

Tabela 2 - Fatores prognósticos histopatológicos, critérios, número de pacientes com fatores prognósticos e definição de sobrevida global e sobrevida livre de doença (continuação)

Autor, ano	Fatores prognósticos histopatológicos analisados	Critérios utilizados pelos estudos incluídos	Nº. de pacientes com fatores prognósticos	Definição de sobrevida global por estudo incluído	SG (mo)	Definição de sobrevida livre de doença por estudo incluído	SLD (mo)	Razões pelas quais o estudo foi excluído da análise
Shirabe et al., 1997	Grau de diferenciação do tumor	NR	Pouco diferenciado (E): NR Bem ou moderado diferenciado (NE): 31	NR	NR	NR	NR	Não foi reportado HR para ser plotado na Figura 6, painel A. Embora o estudo tenha relatado número de eventos absolutos, nossa análise primária foi HR.
	Invasão vascular (portal)	NR	Presença (E): 10 Ausência (NE): 21	NR	NR	NR	NR	Não foi reportado HR para ser plotado na Figura 6, painel B. Embora o estudo tenha relatado número de eventos absolutos, nossa análise primária foi HR.
	Invasão vascular (hepática)	NR	Presença (E): 6 Ausência (NE): 25	NR	NR	NR	NR	Não foi reportado HR para ser plotado na Figura 6, painel C. Único estudo reportando número de eventos absolutos.
	Invasão biliar	NR	Presença (E): 9 Ausência (NE): 22	NR	NR	NR	NR	Não foi reportado HR para ser plotado na Figura 6, painel E. Embora o estudo tenha relatado número de eventos absolutos, nossa análise primária foi HR.
	Nódulos satélites	NR	Presença (E): 8 Ausência (NE): 23	NR	NR	NR	NR	Plotado na Figura 7, painel B.

continua

Tabela 2 - Fatores prognósticos histopatológicos, critérios, número de pacientes com fatores prognósticos e definição de sobrevida global e sobrevida livre de doença (continuação)

Autor, ano	Fatores prognósticos histopatológicos analisados	Critérios utilizados pelos estudos incluídos	Nº. de pacientes com fatores prognósticos	Definição de sobrevida global por estudo incluído	SG (mo)	Definição de sobrevida livre de doença por estudo incluído	SLD (mo)	Razões pelas quais o estudo foi excluído da análise
Siriwardana et al., 2016	Grau de diferenciação do tumor	NR	Pouco diferenciado (E): 0 Bem ou moderado diferenciado (NE): 22	NR	NR	NR	NR	Não foi reportado nenhum dado, de acordo com SG e/ou SLD.
	Pseudocápsula	NR	Ausência (E): NR ^ψ Presença (NE): 13 ^θ	NR	NR	NR	NR	Não foi reportado HR para ser plotado na Figura 6, painel F. Embora o estudo tenha relatado número de eventos absolutos, nossa análise primária foi HR.
	Margem tumoral	Se no caso de dois tipos de interfaces estarem presentes em áreas separadas da margem do tumor, a metástase foi classificada como 1 ou o outro tipo se 75% ou mais da interface se encaixasse na descrição acima. No entanto, se ambos os tipos estavam presentes e se qualquer tipo 1 era mais de 25% da interface, ele foi classificado como um tipo misto.	Infiltrativo (E): 16 Expansivo (NE): 13	NR	NR	NR	NR	Não foi reportado nenhum dado, de acordo com SG e/ou SLD.

continua

Tabela 2 - Fatores prognósticos histopatológicos, critérios, número de pacientes com fatores prognósticos e definição de sobrevida global e sobrevida livre de doença (continuação)

Autor, ano	Fatores prognósticos histopatológicos analisados	Critérios utilizados pelos estudos incluídos	Nº. de pacientes com fatores prognósticos	Definição de sobrevida global por estudo incluído	SG (mo)	Definição de sobrevida livre de doença por estudo incluído	SLD (mo)	Razões pelas quais o estudo foi excluído da análise
Stift et al., 2018	Invasão perineural	Descrito por Rubbia-Brandt et al., 2007 ⁵ .	Presença (E): 25	Tempo da cirurgia até o dia da morte ou censurado no último seguimento.	E: -- ^θ	NR	NR	Plotado na Figura 6, painel D.
			Ausência (NE): 116		NE: -- ^θ			
	Invasão biliar		Presença (E): 18		E: 32.8 [£]			
			Ausência (NE): 123		NE: -- ^θ			
Tanaka et al., 2005			Pouco diferenciado (E): 20	NR	NR	NR	NR	Não foi reportado nenhum dado, de acordo com SG e/ou SLD.
	Grau de diferenciação do tumor	NR	Bem ou moderado diferenciado					
			(NE): 17					
	Invasão vascular (portal e hepática)	NR	Presença (E): 22					
			Ausência (NE): 15					

continua

Tabela 2 - Fatores prognósticos histopatológicos, critérios, número de pacientes com fatores prognósticos e definição de sobrevida global e sobrevida livre de doença (continuação)

Autor, ano	Fatores prognósticos histopatológicos analisados	Critérios utilizados pelos estudos incluídos	Nº. de pacientes com fatores prognósticos	Definição de sobrevida global por estudo incluído	SG (mo)	Definição de sobrevida livre de doença por estudo incluído	SLD (mo)	Razões pelas quais o estudo foi excluído da análise
Wiggins et al., 2013			Pouco diferenciado (E): 3					
	Grau de diferenciação do tumor	NR	Bem ou moderado diferenciado (NE): 62	NR	NR	NR	NR	Não foi reportado nenhum dado, de acordo com SG e/ou SLD.
	Invasão vascular	NR	Presença (E): 9 Ausência (NE): 56	NR	NR	NR	NR	Não foi reportado nenhum dado, de acordo com SG e/ou SLD.
	Pseudocápsula	Identificada como uma banda colagenosa paucicelular presente entre as células tumorais e os hepatócitos adjacentes com, pelo menos 0,1 mm de espessura. Nos casos de heterogeneidade entre tumores, foi medida a quantidade de pseudocápsula em até os três maiores tumores e um valor médio calculado, de acordo com uma fórmula simples ($> 50\% = 2$, $< 50\% = 1$, não pseudocápsula = 0).	Presença (E): 36 Ausência (NE): 27	NR	NR	NR	NR	Não foi reportado nenhum dado, de acordo com SG e/ou SLD.
	Nódulos satélites	NR	Presença (E): 0 Ausência (NE): 65	NR	NR	NR	NR	Não foi reportado nenhum dado, de acordo com SG e/ou SLD.

continua

Tabela 2 - Fatores prognósticos histopatológicos, critérios, número de pacientes com fatores prognósticos e definição de sobrevida global e sobrevida livre de doença (continuação)

Autor, ano	Fatores prognósticos histopatológicos analisados	Critérios utilizados pelos estudos incluídos	Nº. de pacientes com fatores prognósticos	Definição de sobrevida global por estudo incluído	SG (mo)	Definição de sobrevida livre de doença por estudo incluído	SLD (mo)	Razões pelas quais o estudo foi excluído da análise
Yamaguchi et al., 2002; Nanashima et al., 2009	Grau de diferenciação do tumor (Yamaguchi et al., 2002)	NR	Pouco diferenciado (E): 17 Bem ou moderado diferenciado (NE): 11	NR	NR	NR	NR	Não foi reportado nenhum dado, de acordo com SG e/ou SLD.
	Invasão vascular (Yamaguchi et al., 2002)	NR	Presença (E): 9 Ausência (NE): 19	NR	NR	NR	NR	Não foi reportado nenhum dado, de acordo com SG e/ou SLD.
	Invasão biliar (Yamaguchi et al., 2002)	NR	Presença (E): 0 Ausência (NE): 28	NR	NR	NR	NR	Não foi reportado nenhum dado, de acordo com SG e/ou SLD.
	Pseudocápsula (Yamaguchi et al., 2002)	NR	Ausência (E): 16 Presença (NE): 12	NR	NR	NR	NR	Não foi reportado nenhum dado, de acordo com SG e/ou SLD.

continua

Tabela 2 - Fatores prognósticos histopatológicos, critérios, número de pacientes com fatores prognósticos e definição de sobrevida global e sobrevida livre de doença (conclusão)

Autor, ano	Fatores prognósticos histopatológicos analisados	Critérios utilizados pelos estudos incluídos	Nº. de pacientes com fatores prognósticos	Definição de sobrevida global por estudo incluído	SG (mo)	Definição de sobrevida livre de doença por estudo incluído	SLD (mo)	Razões pelas quais o estudo foi excluído da análise
Zakaria et al., 2007	Grau de diferenciação do tumor	O sistema de Broder***** foi usado para avaliar histologicamente as metástases.	Pouco diferenciado (E): 249 [§] Bem ou moderado diferenciado (NE): 366 [§]	Intervalo de tempo entre a data da ressecção hepática e a data do óbito ou data mais recente de acompanhamento se o paciente estava vivo.	NR	Tempo da ressecção hepática até a morte por câncer primário.	NR	Não foi reportado HR para ser plotado na Figura 6, painel A. Embora o estudo tenha relatado número de eventos absolutos, nossa análise primária foi HR.

E: grupo de exposição; GPD: grupamentos pouco diferenciados; mo.: meses; Nº: número; NE: grupo sem exposição; NR: não reportado; OMS: Organização Mundial da Saúde; SG: sobrevida global; SLD: sobrevida livre de doença; UK: *United Kingdom*.

[‡]Mediana.

[‡]Consideramos tanto “escasso” quanto “intenso” relatado pelo estudo incluído como melhor prognóstico (ou seja, grupo sem exposição).

[‡]Consideramos tanto “fino” quanto “grosso” relatados pelo estudo incluído como melhor prognóstico (ou seja, grupo sem exposição).

[‡]Ausência e “ameno” foram considerados como melhor prognóstico (isto é, grupo sem exposição) enquanto “moderada” e “grave” como pior prognóstico (i.e., grupo de exposição).

[‡]Lancet. 1987;1:1303–1306.

[§] Para grau de diferenciação do tumor, consideramos G1 e/ou G2 como melhor prognóstico (ou seja, grupo sem exposição), enquanto G3 e/ou G4 como pior prognóstico (ou seja, grupo de exposição).

[§]Am J Surg Pathol 2012;36:193-201.

[‡]Metástase não capsulada.

[‡]Metástase encapsulada.

[‡]Fina.

[‡]Grossa.

* A SG média calculada baseou-se na média da SG de cada estudo incluído.

**J Pathol 1997;182:318-329.

***J Cancer Res Clin Oncol 2001;127:193-9.

****J Gastroenterol Hepatol Res 2012b;1:294-301.

*****American Joint Committee on Cancer. AJCC Cancer Staging Manual, 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997:66–69.

^ψNão-capsulado e infiltrativo.

^θEncapsulado e expansivo.

^ζAnn Oncol 2007;18:299e304.

^θ Ao entrarmos em contato com o autor principal do estudo, foi relatado que a mediana não foi atingida.

[‡]Para GPD, nós consideramos G1 e G2 como pior prognóstico (ou seja, grupo de exposição) enquanto G3 como melhor prognóstico (ou seja, grupo sem exposição).

Os dados da **Figura 5** e da **Tabela 3** descrevem o risco de avaliação de viés para os estudos coorte. A questão principal para avaliação do risco de viés foi relacionado à ausência de ajustes nas análises estatísticas da maioria dos estudos incluídos. E, além disso, dos 31 estudos incluídos, 26 (83,8%) não reportaram a definição e nem a avaliação dos desfechos SG e SLD e portanto, foram classificados como, provavelmente, alto risco de viés.

	Ambiru et al., 1999	Bockhorn et al., 2009	Bouvier et al., 2014	Brachet et al., 2009	Brunner et al., 2014	de Ridder et al., 2015	Fernández-Aceñero et al., 2015	Fonseca et al., 2018	Gomez et al., 2014	Hayashi et al., 2010	John et al., 2013	Kortla et al., 2007	Leoni et al., 2018	Lunevicius et al., 2001	Marín Hernández et al., 2009	Minagawa et al., 2007	Morino et al., 1991	Nagashima et al., 1999	Okano et al., 2003	Park et al., 2014	Rajaganeshan et al., 2007	Reijnen et al., 2018	Sasaki et al., 2002	Serrablo et al., 2016	Shirabe et al., 1997	Sirwardana et al., 2016	Stift et al., 2018	Tanaka et al., 2005	Wiggins et al., 2013	Yamaguchi et al., 2002	Zakaria et al., 2007
A seleção de coortes expostas e não expostas foi retirada da mesma população?	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Podemos confiar na avaliação da exposição?	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Podemos ter certeza de que os desfechos não estavam presentes no início do estudo?	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
A análise estatística se ajustou às variáveis prognósticas?	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Podemos confiar na avaliação da presença ou ausência de fatores prognósticos?	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Podemos estar confiantes na avaliação dos desfechos de interesse?	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
O seguimento das coortes foi adequado?	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
As co-intervenções eram semelhantes entre os grupos?	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Figura 5 - Avaliação do risco de viés. As respostas, "provavelmente baixo risco de viés" foram consideradas como "definitivamente baixo risco de viés" e, "provavelmente alto risco de viés", como "definitivamente alto risco de viés"

Tabela 3 - Risco de avaliação de viés nos estudos incluídos

Autor, ano	A seleção de coortes expostas e não expostas foi retirada da mesma população?	Podemos confiar na avaliação da exposição? Ou seja, houve análise microscópica das variáveis prognósticas?^e	Podemos ter certeza de que os desfechos de interesse (ou seja, SG e SLD) não estavam presentes no início do estudo?	A análise estatística se ajustou às variáveis prognósticas? Ou apenas algumas?^e	Podemos confiar na avaliação da presença ou ausência de fatores prognósticos (e.g., número de nódulos, tamanho do tumor metastático, tempo entre tumor primário e metástase, metástase linfonodal, valor de CEA)?	Podemos estar confiantes na avaliação dos desfechos de interesse (i.e., SG, óbito e SLD, recidiva)?^a	O seguimento das coortes foi adequado (i.e., pelo menos cinco anos)?	As co-intervenções (e.g., presença ou não de quimioterapia) se apresentaram semelhantes entre os grupos?^e
Ambiru et al., 1999	Definitivamente baixo risco	Provavelmente baixo risco	Definitivamente baixo risco	Definitivamente alto risco	Definitivamente baixo risco	Provavelmente alto risco	Definitivamente baixo risco	Definitivamente baixo risco
Bockhorn et al., 2009	Definitivamente baixo risco	Provavelmente alto risco	Definitivamente baixo risco	Definitivamente alto risco	Definitivamente baixo risco	Provavelmente alto risco	Definitivamente baixo risco	Provavelmente alto risco
Bouviez et al., 2014	Definitivamente baixo risco	Provavelmente alto risco	Definitivamente baixo risco	Definitivamente alto risco	Definitivamente baixo risco	Provavelmente alto risco	Definitivamente baixo risco	Provavelmente alto risco
Brachet et al., 2009	Definitivamente baixo risco	Provavelmente alto risco	Definitivamente baixo risco	Definitivamente alto risco	Definitivamente baixo risco	Provavelmente alto risco	Definitivamente baixo risco	Definitivamente baixo risco
Brunner et al., 2014	Definitivamente baixo risco	Provavelmente alto risco	Definitivamente baixo risco	Definitivamente alto risco	Definitivamente alto risco	Provavelmente alto risco	Provavelmente alto risco	Provavelmente baixo risco
de Ridder et al., 2015	Definitivamente baixo risco	Definitivamente baixo risco	Definitivamente baixo risco	Definitivamente alto risco	Definitivamente baixo risco	Definitivamente baixo risco	Definitivamente baixo risco	Definitivamente baixo risco

continua

Tabela 3 - Risco de avaliação de viés nos estudos incluídos (continuação)

Autor, ano	A seleção de coortes expostas e não expostas foi retirada da mesma população?	Podemos confiar na avaliação da exposição? Ou seja, houve análise microscópica das variáveis prognósticas? ⁶	Podemos ter certeza de que os desfechos de interesse (ou seja, SG e SLD) não estavam presentes no início do estudo?	A análise estatística se ajustou às variáveis prognósticas? Ou apenas algumas? ⁷	Podemos confiar na avaliação da presença ou ausência de fatores prognósticos (e.g., número de nódulos, tamanho do tumor metastático, tempo entre tumor primário e metástase, metástase linfonodal, valor de CEA)?	Podemos estar confiantes na avaliação dos desfechos de interesse (i.e., SG, óbito e SLD, recidiva)? ^a	O seguimento das coortes foi adequado (i.e., pelo menos cinco anos)?	As co-intervenções (e.g., presença ou não de quimioterapia) se apresentaram semelhantes entre os grupos? ^c
Fernández-Aceñero et al., 2015; Abengózar et al., 2012	Definitivamente baixo risco	Provavelmente alto risco	Definitivamente baixo risco	Definitivamente alto risco	Definitivamente baixo risco	Definitivamente baixo risco	Definitivamente baixo risco	Definitivamente baixo risco
Fonseca et al., 2018b; Lupinacci et al., 2014a; Lupinacci et al., 2014b; Pinheiro et al., 2014; Murad et al., 2007	Definitivamente baixo risco	Definitivamente baixo risco	Definitivamente baixo risco	Definitivamente baixo risco	Definitivamente baixo risco	Definitivamente baixo risco	Definitivamente baixo risco	Definitivamente baixo risco
Gomez et al., 2014	Definitivamente baixo risco	Definitivamente baixo risco	Definitivamente baixo risco	Definitivamente alto risco	Definitivamente baixo risco	Provavelmente alto risco	Definitivamente baixo risco	Definitivamente baixo risco
Hayashi et al., 2010	Definitivamente baixo risco	Definitivamente baixo risco	Definitivamente baixo risco	Definitivamente alto risco	Definitivamente baixo risco	Provavelmente alto risco	Definitivamente baixo risco	Definitivamente baixo risco
John et al., 2013	Definitivamente baixo risco	Provavelmente alto risco	Definitivamente baixo risco	Definitivamente alto risco	Definitivamente baixo risco	Provavelmente alto risco	Definitivamente baixo risco	Provavelmente baixo risco

continua

Tabela 3 - Risco de avaliação de viés nos estudos incluídos (continuação)

Autor, ano	A seleção de coortes expostas e não expostas foi retirada da mesma população?	Podemos confiar na avaliação da exposição? Ou seja, houve análise microscópica das variáveis prognósticas? ⁶	Podemos ter certeza de que os desfechos de interesse (ou seja, SG e SLD) não estavam presentes no início do estudo?	A análise estatística se ajustou às variáveis prognósticas? Ou apenas algumas? ⁷	Podemos confiar na avaliação da presença ou ausência de fatores prognósticos (e.g., número de nódulos, tamanho do tumor metastático, tempo entre tumor primário e metástase, metástase linfonodal, valor de CEA)?	Podemos estar confiantes na avaliação dos desfechos de interesse (i.e., SG, óbito e SLD, recidiva)? ⁸	O seguimento das coortes foi adequado (i.e., pelo menos cinco anos)?	As co-intervenções (e.g., presença ou não de quimioterapia) se apresentaram semelhantes entre os grupos? ⁹
Korita et al., 200; Wakai et al., 2008	Definitivamente baixo risco	Provavelmente baixo risco	Definitivamente baixo risco	Definitivamente alto risco	Definitivamente baixo risco	Provavelmente alto risco	Provavelmente alto risco	Provavelmente baixo risco
Lionti et al., 2018	Definitivamente baixo risco	Definitivamente baixo risco	Definitivamente baixo risco	Definitivamente alto risco	Definitivamente baixo risco	Provavelmente alto risco	Provavelmente baixo risco	Definitivamente baixo risco
Lunevicius et al., 2001; Koike et al., 2000	Definitivamente baixo risco	Definitivamente baixo risco	Definitivamente baixo risco	Definitivamente alto risco	Definitivamente alto risco	Provavelmente alto risco	Definitivamente baixo risco	Provavelmente alto risco
Marín Hernández et al., 2009	Provavelmente alto risco	Provavelmente alto risco	Definitivamente baixo risco	Definitivamente alto risco	Definitivamente baixo risco	Provavelmente alto risco	Definitivamente baixo risco	Definitivamente baixo risco
Minagawa et al., 2007; Kubo et al., 2002; Yamamoto et al., 1995; Yamamoto et al., 1999; Okano et al., 1999; Okano et al., 2000	Definitivamente baixo risco	Provavelmente alto risco	Definitivamente baixo risco	Definitivamente alto risco	Definitivamente baixo risco	Provavelmente alto risco	Definitivamente baixo risco	Definitivamente baixo risco

continua

Tabela 3 - Risco de avaliação de viés nos estudos incluídos (continuação)

Autor, ano	A seleção de coortes expostas e não expostas foi retirada da mesma população?	Podemos confiar na avaliação da exposição? Ou seja, houve análise microscópica das variáveis prognósticas? ⁶	Podemos ter certeza de que os desfechos de interesse (ou seja, SG e SLD) não estavam presentes no início do estudo?	A análise estatística se ajustou às variáveis prognósticas? Ou apenas algumas? ⁷	Podemos confiar na avaliação da presença ou ausência de fatores prognósticos (e.g., número de nódulos, tamanho do tumor metastático, tempo entre tumor primário e metástase, metástase linfonodal, valor de CEA)?	Podemos estar confiantes na avaliação dos desfechos de interesse (i.e., SG, óbito e SLD, recidiva)? ⁸	O seguimento das coortes foi adequado (i.e., pelo menos cinco anos)?	As co-intervenções (e.g., presença ou não de quimioterapia) se apresentaram semelhantes entre os grupos? ⁹
Morino et al., 1991	Definitivamente baixo risco	Definitivamente baixo risco	Definitivamente baixo risco	Definitivamente alto risco	Definitivamente baixo risco	Provavelmente alto risco	Definitivamente alto risco	Provavelmente alto risco
Nagashima et al., 1999	Definitivamente baixo risco	Definitivamente baixo risco	Definitivamente baixo risco	Definitivamente alto risco	Definitivamente baixo risco	Provavelmente alto risco	Definitivamente baixo risco	Definitivamente alto risco
Okano et al., 2003	Definitivamente baixo risco	Definitivamente baixo risco	Definitivamente baixo risco	Definitivamente baixo risco	Definitivamente baixo risco	Provavelmente alto risco	Definitivamente baixo risco	Provavelmente alto risco
Park et al., 2014	Definitivamente alto risco	Definitivamente baixo risco	Definitivamente baixo risco	Definitivamente alto risco	Definitivamente baixo risco	Provavelmente alto risco	Definitivamente baixo risco	Definitivamente baixo risco
Rajaganeshan et al., 2007	Definitivamente baixo risco	Definitivamente baixo risco	Definitivamente baixo risco	Definitivamente alto risco	Provavelmente alto risco	Provavelmente alto risco	Provavelmente alto risco	Definitivamente baixo risco
Reijonen et al., 2019	Definitivamente baixo risco	Definitivamente baixo risco	Definitivamente baixo risco	Definitivamente alto risco	Definitivamente baixo risco	Provavelmente alto risco	Definitivamente baixo risco	Provavelmente alto risco
Sasaki et al., 2002	Definitivamente baixo risco	Provavelmente alto risco	Definitivamente baixo risco	Definitivamente alto risco	Definitivamente baixo risco	Definitivamente baixo risco	Definitivamente baixo risco	Provavelmente alto risco

continua

Tabela 3 - Risco de avaliação de viés nos estudos incluídos (conclusão)

Autor, ano	A seleção de coortes expostas e não expostas foi retirada da mesma população?	Podemos confiar na avaliação da exposição? Ou seja, houve análise microscópica das variáveis prognósticas? [¶]	Podemos ter certeza de que os desfechos de interesse (ou seja, SG e SLD) não estavam presentes no início do estudo?	A análise estatística se ajustou às variáveis prognósticas? Ou apenas algumas? [‡]	Podemos confiar na avaliação da presença ou ausência de fatores prognósticos (e.g., número de nódulos, tamanho do tumor metastático, tempo entre tumor primário e metástase, metástase linfonodal, valor de CEA)?	Podemos estar confiantes na avaliação dos desfechos de interesse (i.e., SG, óbito e SLD, recidiva)? ^α	O seguimento das coortes foi adequado (i.e., pelo menos cinco anos)?	As co-intervenções (e.g., presença ou não de quimioterapia) se apresentaram semelhantes entre os grupos? ^ε
Serrablo et al., 2016; Borrego-Estella et al. 2012	Definitivamente baixo risco	Definitivamente alto risco	Definitivamente baixo risco	Definitivamente alto risco	Definitivamente baixo risco	Provavelmente alto risco	Definitivamente baixo risco	Provavelmente alto risco
Shirabe et al., 1997	Provavelmente alto risco	Definitivamente baixo risco	Definitivamente baixo risco	Definitivamente baixo risco	Definitivamente baixo risco	Provavelmente alto risco	Definitivamente baixo risco	Provavelmente alto risco
Siriwardana et al., 2016	Definitivamente baixo risco	Definitivamente baixo risco	Definitivamente baixo risco	Definitivamente alto risco	Definitivamente baixo risco	Provavelmente alto risco	Definitivamente baixo risco	Provavelmente alto risco
Stift et al., 2018	Provavelmente alto risco	Definitivamente baixo risco	Definitivamente baixo risco	Definitivamente alto risco	Definitivamente baixo risco	Provavelmente alto risco	Provavelmente alto risco	Definitivamente baixo risco
Tanaka et al., 2005	Definitivamente baixo risco	Definitivamente baixo risco	Definitivamente baixo risco	Definitivamente baixo risco	Definitivamente baixo risco	Provavelmente alto risco	Definitivamente baixo risco	Definitivamente baixo risco
Wiggans et al., 2013	Definitivamente baixo risco	Provavelmente alto risco	Definitivamente baixo risco	Definitivamente baixo risco	Definitivamente baixo risco	Provavelmente alto risco	Provavelmente alto risco	Provavelmente alto risco
Yamaguchi et al., 2002	Provavelmente alto risco	Provavelmente alto risco	Definitivamente baixo risco	Provavelmente alto risco	Definitivamente baixo risco	Provavelmente alto risco	Definitivamente baixo risco	Provavelmente alto risco
Zakaria et al., 2007	Definitivamente baixo risco	Definitivamente baixo risco	Definitivamente baixo risco	Provavelmente alto risco	Definitivamente baixo risco	Definitivamente baixo risco	Definitivamente baixo risco	Definitivamente alto risco

SLD: sobrevida livre de doença; SG: sobrevida global.

[¶] Quando não havia informações sobre a realização das análises microscópicas, classificamos este domínio como “provavelmente alto risco”.^α Quando não havia informações sobre as definições dos desfechos de interesse (i.e., SG e SG), classificamos este domínio como “provavelmente alto risco”.[‡] Quando os estudos não forneceram informações sobre análises ajustadas, classificamos este domínio como “definitivamente alto risco”.^ε Quando os estudos mencionaram que apenas parte dos participantes receberam quimioterapia, classificamos este domínio como “provavelmente alto risco”.

4.3 Desfechos

4.3.1 Sobrevida global (SG)

4.3.1.1 Grau de diferenciação do tumor

Metanálise com três estudos (221 participantes) reportou grau de diferenciação tumoral (Lunevicius et al., 2001; Korita et al., 2007; Brachet et al., 2009), sugerindo quase uma associação entre pouca diferenciação e diminuição da SG, entretanto não houve diferença estatisticamente significativa (HR, 0,61 [IC 95%, 0,37 a 1,01], $p = 0,06$; $I^2 = 36\%$, $p = 0,21$, diferença de risco (RD) 330 / 1.000) (**Figura 6**, painel A). A certeza das evidências foi rebaixada para baixa em razão do risco de viés e imprecisão (**Tabela 4**).

4.3.1.2 Invasão linfática

Metanálise com dois estudos (178 participantes) reportou invasão linfática (Sasaki et al., 2002; Fonseca et al., 2018b), sugerindo não haver associação entre o fator estudado e SG (RC, 0,28 [IC 95%, 0,05 a 1,63], $p = 0,16$; $I^2 = 44\%$, $p = 0,18$; RD 46 / 1.000) (**Figura 7**, painel A). A certeza das evidências foi rebaixada para baixa em razão do risco de viés e imprecisão (**Tabela 4**).

4.3.1.3 Invasão vascular (portal e hepática)

Metanálise com três estudos (Lunevicius et al., 2001; Minagawa et al., 2007; Fonseca et al., 2018b;) sugere que a presença de invasão portal está associada a uma redução estatisticamente significativa na SG (HR, 0,50 [95% IC, 0,36 a 0,69], $p < 0,0001$; $I^2 = 0\%$, $p = 0,90$; RD 170 / 1.000) (**Figura 6**, painel B) (504 participantes).

Entretanto, no que refere à invasão hepática, não houve uma diferença estatisticamente significativa (HR, 0,64 [95% IC, 0,21 a 1,98], $p = 0,44$; $I^2 = 77\%$, $p = 0,04$; RD 192/1000), de acordo com metanálise de dois estudos (Lunevicius et al., 2001; Minagawa et al., 2007) (**Figura 6**, painel C). A certeza das evidências foi rebaixada para moderada em razão do risco de viés (**Tabela 4**).

4.3.1.4 Invasão perineural

A presença de invasão perineural está associada a uma diminuição estatisticamente significativa na SG (HR, 0,55 [95% IC, 0,36 a 0,83], $p = 0,005$; $I^2 = 0\%$, $p = 0,37$; RD 340 / 1.000), de acordo com a metanálise de três estudos (399 participantes) (Minagawa et al., 2007; Stift et al., 2018; Reijonen et al., 2019) (**Figura 6**, painel D). A certeza das evidências foi rebaixada para moderada em razão do risco de viés (**Tabela 4**).

4.3.1.5 Invasão biliar

Não houve uma diferença estatisticamente significativa no que concerne à presença de invasão biliar e à diminuição da SG (HR, 0,59 [IC95%, 0,29 a 1,20], $p = 0,14$; $I^2 = 63\%$, $p=0,05$, RD 166 / 1.000), de acordo metanálise de quatro estudos (690 participantes) (Lunevicius et al., 2001; Minagawa et al., 2007; Stift et al., 2018; Reijonen et al., 2019) (**Figura 6**, painel E). A certeza das evidências foi rebaixada para baixa em razão do risco de viés e imprecisão (**Tabela 4**).

4.3.1.6 Brotamento tumoral

Um estudo (229 participantes) (Fonseca et al., 2018b) demonstrou uma diferença estatisticamente significativa no BT para SG (HR, 0,64 [IC 95%, 0,43 a 0,96]; I^2 =não aplicável; RD = não aplicável) (**Tabela 5**). A certeza das evidências foi rebaixada para muito baixa pelo risco de viés, inconsistência e imprecisão (**Tabela 3**).

4.3.1.7 Pseudocápsula

A ausência de pseudocápsula está associada a uma diminuição estatisticamente significativa na SG (HR, 0,41 [IC 95%, 0,29 a 0,57], $p < 0,00001$; $I^2 = 0\%$, $p = 0,77$; RD 193 / 1.000), de acordo com metanálise de três estudos (582 participantes) (Minagawa et al., 2007; Brunner et al., 2014; Fonseca et al., 2018b;) (**Figura 6**, painel F). A certeza das evidências foi rebaixada para moderada pelo risco de viés (**Tabela 4**).

4.3.1.8 Nódulos satélites

Metanálise com três estudos (385 participantes) (Shirabe et al., 1997; Marín-Hernández et al., 2009; Serrablo et al., 2016;) abordou nódulos satélites, sugerindo uma diminuição estatisticamente significativa na SG em pacientes apresentando nódulos satélites (OR, 0,45 [IC 95%, 0,26 a 0,80], $p = 0,006$; $I^2=0\%$, $p = 0,35$; RD 151/1000) (**Figura 7**, painel C). A certeza das evidências foi rebaixada para moderada pelo risco de viés (**Tabela 4**).

4.3.1.9 Borda tumoral

Um estudo (229 participantes) (Fonseca et al., 2018b) mostrou uma diminuição estatisticamente significativa na SG em pacientes com borda infiltrativa (HR, 0,33 [IC 95%, 0,19 a 0,58]; I^2 = não aplicável; RD não aplicável) (**Tabela 5**). A certeza das evidências foi rebaixada para muito baixa pelo risco de viés, inconsistência e imprecisão (**Tabela 3**).

4.3.1.10 Infiltrado inflamatório peritumoral

A ausência de inflamação peritumoral está associada a uma diminuição estatisticamente significativa na SG (OR, 0,19 [95% IC, 0,07 a 0,51], p = 0,0009; I^2 = 0%, p = 0,35; RD 73 / 1.000), de acordo com metanálise de dois estudos (270 participantes) (Okano et al., 2003; Fonseca et al., 2018b;) (**Figura 7**, painel D). A certeza das evidências foi rebaixada para moderada pelo risco de viés (**Tabela 4**).

4.3.1.11 Grupamentos pouco diferenciados

Um estudo (229 participantes) (Fonseca et al., 2018b) mostrou uma diminuição estatisticamente significativa na SG relacionada a um GPD do tipo G3 versus G1 (HR, 0,34 [IC 95%, 0,16 a 0,74]; I^2 =não aplicável; RD=não aplicável) (**Tabela 5**). A certeza das evidências foi rebaixada para muito baixa pelo risco de viés (**Tabela 4**). No entanto, o mesmo estudo não demonstrou diferença estatisticamente significativa em GPD do tipo G2 versus G1 na SG (HR, 0,90 [IC 95%, 0,55 a 1,47]; I^2 =não aplicável; RD=não aplicável) (**Tabela 5**). A certeza das evidências foi rebaixada para muito baixa pelo risco de viés, inconsistência e imprecisão (**Tabela 3**).

4.3.2 Sobrevida livre de doença

Nenhum dos estudos incluídos relatou SLD em relação à invasão biliar e nódulos satélites.

4.3.2.1 Grau de diferenciação do tumor

Apenas um estudo (65 participantes) (Sasaki et al., 2002) reportou essa variável. Não foi observada uma diferença estatisticamente significativa na SLD entre bem ou moderado diferenciado e pouco ou indiferenciado (RR, 0,76 [95% IC, 0,39 a 1,49]; I^2 =não aplicável; RD=não aplicável) (**Tabela 5**). A certeza das evidências foi rebaixada para baixa pelo risco de viés e imprecisão (**Tabela 6**).

4.3.2.2 Invasão linfática

Três estudos relataram invasão linfática usando diferentes medidas de efeitos. Com exceção do estudo de Fonseca et al., 2018b (HR, 0,95 [95% CI, 0,62 a 1,43]; I^2 = não aplicável; RD = não aplicável), os outros dois estudos encontraram uma diminuição estatisticamente significativa na SLD com presença de invasão linfática: RR, 0,24 [IC 95%, 0,13 a 0,45] (Korita et al, 2007; Wakai et al., 2008) e RR, 0,39 [IC 95%, 0,18 a 0,90] (Sasaki et al., 2002) (**Tabela 5**). A certeza das evidências foi rebaixada para baixa pelo risco de viés e imprecisão (**Tabela 6**).

4.3.2.3 Invasão vascular

Apenas um estudo (229 participantes) (Fonseca et al., 2018b) relatou essa variável. Houve uma redução estatisticamente significativa na SLD com presença de invasão vascular (HR, 0,59 [IC 95%, 0,41 a 0,86]; I^2 = não aplicável; RD=não

aplicável) (**Tabela 5**). A certeza das evidências foi rebaixada para moderada pelo risco de viés (**Tabela 6**).

4.3.2.4 Invasão perineural

Apenas um estudo (229 participantes) (Fonseca et al., 2018b) relatou essa variável. Houve uma redução estatisticamente significativa na SLD com presença de invasão perineural (RR, 0,43 [95% CI, 0,23-0,83]; I^2 = não aplicável; RD não aplicável) (**Tabela 5**). A certeza das evidências foi rebaixada para moderada pelo risco de viés (**Tabela 6**).

4.3.2.5 Brotamento tumoral

Apenas um estudo (229 participantes) (Fonseca et al., 2018b) relatou essa variável. Houve uma diminuição estatisticamente significativa na SLD com a presença de BT (HR, 0,60 [IC 95%, 0,43 a 0,82]; I^2 = não aplicável; RD=não aplicável) (**Tabela 5**). A certeza das evidências foi rebaixada para moderada pelo risco de viés (**Tabela 6**).

4.3.2.6 Pseudocápsula

Apenas um estudo (229 participantes) (Fonseca et al., 2018b) relatou essa variável. Houve uma diminuição estatisticamente significativa na SLD com ausência de pseudocápsula tanto espessa (HR, 0,48 [95% IC, 0,27 a 0,84]; I^2 = não aplicável; RD=não aplicável) como fina (HR, 0,30 [IC 95%, 0,16 a 0,55]; I^2 = não aplicável; RD=não aplicável) (**Tabela 5**). A certeza das evidências foi rebaixada para moderada pelo risco de viés (**Tabela 6**).

4.3.2.7 Borda tumoral

Metanálise com dois estudos (236 participantes) (Serrablo et al., 2016; Fonseca et al., 2018;) sugere que não houve diferença estatisticamente significativa entre borda infiltrativa e SLD (OR, 1,06 [IC 95%, 0,18 a 6,15], $p = 0,95$; $I^2 = 89\%$, $p = 0,003$; RD 237 / 1.000) (**Figura 8**). A certeza das evidências foi rebaixada para muito baixa pelo risco de viés, inconsistência e imprecisão (**Tabela 6**).

4.3.2.8 Infiltrado inflamatório peritumoral

Apenas um estudo (229 participantes) (Fonseca et al., 2018b) relatou essa variável. Houve uma diminuição estatisticamente significativa na SLD com infiltrado inflamatório peritumoral ausente ou levemente presente (HR, 0,52 [IC 95% 0,34 a 0,78], $I^2 =$ não aplicável; RD=não aplicável) (**Tabela 5**). A certeza das evidências foi rebaixada para moderada pelo risco de viés (**Tabela 6**).

4.3.2.9 Grupamentos pouco diferenciados (GPDs)

Apenas um estudo (229 participantes) (Fonseca et al., 2018b) relatou essa variável. Houve uma diminuição estatisticamente significativa na SLD com G3 versus G1 (HR, 0.33 [95% CI, 0.15 to 0.72]; $I^2 =$ not applicable; RD not applicable) (Tabela 5). A certeza das evidências foi rebaixada para moderada pelo risco de viés (**Tabela 6**). No entanto, o mesmo estudo não demonstrou diferença estatisticamente significativa em GPD do tipo G2 versus G1 na SLD (HR, 0.92 [95% CI, 0.60 to 1.39]; $I^2 =$ not applicable; RD = not applicable) (**Tabela 5**). A certeza das evidências foi rebaixada para muito baixa pelo risco de viés e imprecisão (**Tabela 6**).

Os dados da **Tabela 6** apresentam o perfil das evidências pelo sistema GRADE para os fatores prognósticos histopatológicos e sobrevida livre de doença.

continua

Figura 6 - Metanálise de razões de risco (*hazard ratio*, HR) dos fatores prognósticos histopatológicos e sua associação com sobrevida global

continua

Figura 6 - Metanálise de razões de risco (*hazard ratio*, HR) dos fatores prognósticos histopatológicos e sua associação com sobrevida global (continuação)

Painel E: invasão biliar

Painel F: cápsula ou pseudocápsula

Diferenc.: diferenciado; SG: sobrevida global.

*Apenas para aqueles estudos que relataram dados separadamente tanto para portal como hepática, os demais estudos relataram como invasão vascular, vasos sanguíneos, invasão venosa, permeação venosa ou angioinvasão.

Figura 6 - Metanálise de razões de risco (*hazard ratio*, HR) dos fatores prognósticos histopatológicos e sua associação com sobrevida global (conclusão)

Os dados da **Tabela 4** apresentam o perfil das evidências pelo sistema GRADE, para os fatores prognósticos histopatológicos e sobrevida global.

Tabela 4 - Perfil das evidências pelo sistema GRADE para os fatores prognósticos histopatológicos na sobrevida global

Avaliação da certeza						Taxas de eventos de estudo		Risco da avaliação inicial	Efeito		Certeza
Nº de participantes e estudos	Risco de viés	Inconsistência	Aplicabilidade	Imprecisão	Viés de publicação	Grupo não exposto	Grupo exposto		HR ou OR (95% IC)	Absoluto (95% IC)	
Grau de diferenciação do tumor											
221 (3)	séria ^a	sem limitações	sem limitações	séria ^f	NA ^b	dados agrupados usando a variância inversa ^c	dados agrupados usando a variância inversa ^c	486/1,000 (48.6%) ^d	HR 0.61 (0.37 to 1.01)	180 menos per 1,000 (from 344 menos to 3 mais)	⊕⊕⊖⊖ BAIXA
Invasão linfática											
178 (2)	séria ^a	sem limitações	sem limitações	séria ^f	NA ^b	14/43	72/135	424/1,000 (42.4%) ^d	OR 0.28 (0.05 to 1.63)	305 menos por 1,000 (de 403 menos à 267 mais)	⊕⊕⊖⊖ BAIXA
Invasão vascular (portal) ^g											
504 (3)	séria ^a	sem limitações	sem limitações	sem limitações	NA ^b	dados agrupados usando a variância inversa ^c	dados agrupados usando a variância inversa ^c	401/1,000 (40.1%) ^d	HR 0.50 (0.36 à 0.69)	240 menos por 1,000 (de 322 menos à 135 menos)	⊕⊕⊕⊖ MODERADA

continua

Tabela 4 - Perfil das evidências pelo sistema GRADE para os fatores prognósticos histopatológicos na sobrevida global (continuação)

Avaliação da certeza						Taxas de eventos de estudo		Risco da avaliação inicial	Efeito		Certeza
Nº de participantes e estudos	Risco de viés	Inconsistência	Aplicabilidade	Imprecisão	Viés de publicação	Grupo não exposto	Grupo exposto		HR ou OR (95% IC)	Absoluto (95% IC)	
Invasão vascular (hepática) ^g											
275 (2)	séria ^a	séria ^e	sem limitações	séria ^f	NA ^b	dados agrupados usando a variância inversa ^c	dados agrupados usando a variância inversa ^c	401/1,000 (40.1%) ^d	HR 0.64 (0.21 à 1.98)	161 menos por 1,000 (de 388 menos à 229 mais)	⊕⊕⊖⊖ BAIXA
Invasão perineural											
399 (3)	séria ^a	sem limitações	sem limitações	sem limitações	NA ^b	dados agrupados usando a variância inversa ^c	dados agrupados usando a variância inversa ^c	520/1,000 (52.0%) ^d	HR 0.55 (0.36 à 0.83)	215 menos por 1,000 (de 357 menos à 65 menos)	⊕⊕⊕⊖ MODERADA
Invasão biliar											
690 (4)	séria ^a	séria ^e	sem limitações	séria ^f	NA ^b	dados agrupados usando a variância inversa ^c	dados agrupados usando a variância inversa ^c	400/1,000 (40.0%) ^d	HR 0.59 (0.29 à 1.20)	188 menos por 1,000 (de 358 menos à 66 mais)	⊕⊕⊖⊖ BAIXA
Brotamentos tumorais											
NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	⊕⊖⊖⊖ MUITO BAIXA

continua

Tabela 4 - Perfil das evidências pelo sistema GRADE para os fatores prognósticos histopatológicos na sobrevida global (continuação)

Avaliação da certeza						Taxas de eventos de estudo		Risco da avaliação inicial	Efeito		Certeza
Nº de participantes e estudos	Risco de viés	Inconsistência	Aplicabilidade	Imprecisão	Viés de publicação	Grupo não exposto	Grupo exposto		HR ou OR (95% IC)	Absoluto (95% IC)	
Pseudocápsula											
582 (3)	séria ^a	sem limitações	sem limitações	sem limitações	NA ^b	dados agrupados usando a variância inversa ^c	dados agrupados usando a variância inversa ^c	306/1,000 (30.6%) ^d	HR 0.41 (0.29 à 0.57)	250 menos por 1,000 (de 289 menos à 181 menos)	⊕⊕⊕⊖ MODERADA
Nódulos satélites											
385 (3)	séria ^a	sem limitações	sem limitações	sem limitações	NA ^b	23/62	185/323	344/1,000 (34.4%) ^d	OR 0.45 (0.26 à 0.80)	189 menos por 1,000 (de 255 menos à 69 menos)	⊕⊕⊕⊖ MODERADA
Margem tumoral											
NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	⊕⊕⊕⊖ MUITO BAIXA
Infiltrado inflamatório peritumoral											
273 (2)	séria ^a	sem limitações	sem limitações	sem limitações	NA ^b	100/244	19/29	440/1,000 (44.0%) ^d	OR 0.19 (0.07 à 0.51)	356 menos por 1,000 (de 409 menos à 216 menos)	⊕⊕⊕⊖ MODERADA

continua

Tabela 4 - Perfil das evidências pelo sistema GRADE para os fatores prognósticos histopatológicos na sobrevida global (conclusão)

Avaliação da certeza						Taxas de eventos de estudo		Risco da avaliação inicial	Efeito		Certeza
Nº de participantes e estudos	Risco de viés	Inconsistência	Aplicabilidade	Imprecisão	Viés de publicação	Grupo não exposto	Grupo exposto		HR ou OR (95% IC)	Absoluto (95% IC)	
Grupamentos pouco diferenciados G3 versus G1											
NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	⊕⊕⊕⊕ MUITO BAIXA
Grupamentos pouco diferenciados G2 versus G1											
NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	⊕⊕⊕⊕ MUITO BAIXA

IC: intervalo de confiança; **HR:** *hazard ratio* (razão de risco); **NA:** não aplicável; **NR:** não reportado; **OR:** *odds ratio* (razão de chances).

Explicações

- Rebaixamos a certeza das evidências em 1 em razão do risco de viés (por exemplo, falha na descrição da avaliação da exposição, da análise estatística ajustada, e da avaliação dos desfechos).
- Menos do que o número recomendado de estudos incluídos (ou seja, 10) para avaliar a possibilidade de viés de publicação.
- Não exibimos as taxas de eventos do estudo porque agrupamos os dados usando o método de variância inversa com base nas razões de risco reportadas.
- Risco da avaliação inicial fornecida pelo grupo controle (pior variável) do estudo que apresentou o maior peso na metanálise de razão de chances para sobrevida global.
- Rebaixamos a certeza das evidências em 1 em razão da inconsistência (ou seja, $I^2 > 50\%$ e $p < 0,1$).
- Rebaixamos a certeza das evidências em 1 em razão da imprecisão. IC de 95% para efeitos absolutos incluem tanto benefícios quanto prejuízos clinicamente importantes.
- Apenas para os estudos que reportaram dados separadamente tanto para invasão portal quanto para hepática. Os demais estudos reportaram este desfecho como invasão vascular, vasos sanguíneos, invasão venosa, permeação venosa ou angioinvasão.

Painel A: invasão linfática **Painel B: nódulos satélites** **Painel C: Infiltrado inflamatório peritumoral** **Figura 7 -** Metanálise de razão de chances sobre os fatores prognósticos histopatológicos e sua associação com sobrevida glob

Tabela 5 - Estimativas de efeito para as variáveis prognósticas histopatológicas com apenas um estudo, tanto para sobrevida global como para sobrevida livre de doença

Variáveis prognósticas histopatológicas	Critério	No. pacientes que apresentaram a variável de exposição	Duração do seguimento (meses)	Estimativa do efeito (IC 95%)
Sobrevida global				
Brotamentos tumorais	Presença	112	NR	HR 0.64 (0.43 até 0.96) ^a
	Ausência	117		
Borda tumoral	Infiltrativo	169	NR	HR 0.33 (0.18 até 0.58) ^a
	Expansivo	60		1 (referência)
Grupamentos pouco diferenciados^c	G1	172	NR	1 (referência)
	G2	46		HR 0.90 (0.54 até 1.47) ^a
	G3	11		HR 0.34 (0.16 até 0.74) ^a

continua

Tabela 5 - Estimativas de efeito para as variáveis prognósticas histopatológicas com apenas um estudo, tanto para sobrevida global como para sobrevida livre de doença (continuação)

Variáveis prognósticas histopatológicas	Critério	No. pacientes que apresentaram a variável de exposição	Duração do seguimento (meses)	Estimativa do efeito (IC 95%)
Sobrevida livre de doença				
Grau de diferenciação do tumor	Pouco/indiferenciado	NR	NR	HR 1.31 (0.67 até 2.54)
	Bem/moderadamente diferenciado			
Invasão linfática	Presença	38	NR	HR 0.95 (0.62 até 1.43)
	Ausência	191		
	Presença	13		RR 4.11 (2.18 até 7.74)
	Ausência	92		
	Presença	2	NR	OR 2.12 (1.12 até 4.04)
	Ausência	25		
	Presença	0	NR	RR 2.57 (1.11 até 5.47)
	Ausência	19		

continua

Tabela 5 - Estimativas de efeito para as variáveis prognósticas histopatológicas com apenas um estudo, tanto para sobrevida global como para sobrevida livre de doença (continuação)

Variáveis prognósticas histopatológicas	Critério	No. pacientes que apresentaram a variável de exposição	Duração do seguimento (meses)	Estimativa do efeito (IC 95%)
Invasão vascular	Presença	NR	NR	HR 1.68 (1.16 até 2.43)
	Ausência			
Invasão perineural	Presença	13	6*	RR 2.30 (1.20 até 4.4)
	Ausência	246	18*	
Brotamentos tumorais	Presença	112	NR	HR 1.67 (1.22 até 2.30)
	Ausência	117		
Pseudocápsula	Ausência	172	NR	HR 0.48 (0.27 até 0.84) [‡]
	Presença [‡]	25		HR 0.30 (0.16 até 0.55) [‡]
Infiltrado inflamatório peritumoral	Ausência	62	49.2	HR 0.52 (0.34 até 0.78)
	Presença	6	64.2	

continua

Tabela 5 - Estimativas de efeito para as variáveis prognósticas histopatológicas com apenas um estudo, tanto para sobrevida global como para sobrevida livre de doença (conclusão)

Variáveis prognósticas histopatológicas	Critério	No. pacientes que apresentaram a variável de exposição	Duração do seguimento (meses)	Estimativa do efeito (IC 95%)
Grupamentos pouco diferenciados (GPDs)^ε	G1	172	NR	1 (referência)
	G2	46		HR 1.09 (0.72 até 1.66)
	G3	11		HR 2.98 (1.39 até 6.39)
Grupamentos pouco diferenciados (GPDs)^ε	G1	25	NR	HR 2.04 (1.10 até 3.78)
	G2-G3	65		

IC: intervalo de confiança; HR: *hazard ratio* (razão de risco); NA: não aplicável; NR: não reportado; OR: *Odds ratio* (razão de chances).

^a Valores encontram-se já calculados, por nós, inversamente sobre o ponto de vista piora versus melhora.

* Mediana.

^ε Dados provindos do estudo de Fonseca et al., 2018.

^ε Dados provindos do estudo de Korita et al., 2007 study.

^ε O grupo “fino” teve 32 pacientes.

^ε Grosso.

^ε Fino

Figura 8 - Metanálise de razão de chances sobre borda tumoral e sua associação com sobrevida livre de doença

Os dados da **Tabela 6** apresentam o perfil das evidências pelo sistema GRADE para os fatores prognósticos histopatológicos e sobrevida livre de doença.

Tabela 6 - Perfil das Evidências pelo sistema GRADE para os fatores prognósticos histopatológicos na sobrevida livre de doença

Nº de participantes e estudos	Risco de viés	Avaliação da certeza			Viés de publicação	Taxas de eventos de estudo		Risco ou chance da avaliação inicial	Efeito		Certeza
		Inconsistência	Aplicabilidade	Imprecisão		Grupo não exposto	Grupo exposto		HR, OR ou RR (95% IC)	Absoluto (95% IC)	
Grau de diferenciação do tumor											
NR (1)	séria ^a	NA ^b	sem limitações	séria ^c	NA ^d	NR ^e	NR ^e	NR ^e	HR 1.31 (0.67 à 2.54)	NR ^e	⊕⊕⊖⊖ BAIXA
Invasão linfática											
NR (1)	séria ^a	NA ^b	sem limitações	séria ^c	NA ^d	NR ^e	NR ^e	NR ^e	HR 0.95 ^f (0.62 à 1.43)	NR ^e	⊕⊕⊖⊖ BAIXA
Invasão vascular											
NR (1)	séria ^a	NA ^b	sem limitações	sem limitações	NA ^d	NR ^e	NR ^e	NR ^e	HR 1.68 (1.16 à 2.43)	NR ^e	⊕⊕⊕⊖ MODERADA
Invasão perineural											
NR (1)	séria ^a	NA ^b	sem limitações	sem limitações	NA ^d	NR ^e	NR ^e	NR ^e	RR 2.30 (1.20 à 4.40)	NR ^e	⊕⊕⊕⊖ MODERADA
Invasão biliar (NR)											
NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	⊕⊖⊖⊖ MUITO BAIXA

continua

Tabela 6 - Perfil das Evidências pelo sistema GRADE para os fatores prognósticos histopatológicos na sobrevida livre de doença (conclusão)

Nº de participantes e estudos	Risco de viés	Avaliação da Certeza			Viés de publicação	Taxas de eventos de estudo		Risco ou chance da avaliação inicial	Efeito		Certeza
		Inconsistência	Aplicabilidade	Imprecisão		Grupo não exposto	Grupo exposto		HR, OR ou RR (95% IC)	Absoluto (95% IC)	
Infiltrado inflamatório peritumoral											
NR (1)	séria ^a	NA ^b	sem limitações	sem limitações	NA ^d	NR ^e	NR ^e	NR ^e	HR 0.52 (0.34 à 0.78)	NR ^e	⊕⊕⊕⊖ MODERADA
Grupamentos pouco diferenciados G1 versus G3											
NR (1)	séria ^a	NA ^b	sem limitações	sem limitações	NA ^d	NR ^e	NR ^e	NR ^e	HR 2.98 (1.39 à 6.39)	NR ^e	⊕⊕⊕⊖ MODERADA
Grupamentos pouco diferenciados G1 versus G2											
NR (1)	séria ^a	NA ^b	sem limitações	séria ^c	NA ^d	NR ^e	NR ^e	NR ^e	HR 1.09 (0.72 à 1.66)	NR ^e	⊕⊖⊖⊖ MUITO BAIXA
Grupamentos pouco diferenciados G2 versus G3											
NR (1)	séria ^a	NA ^b	sem limitações	séria ^c	NA ^d	NR ^e	NR ^e	NR ^e	HR 2.04 (1.10 até 3.78)	NR ^e	⊕⊖⊖⊖ MUITO BAIXA

IC: intervalo de confiança; HR: hazard ratio (razão de risco); NA: não aplicável; NR: não reportado; RC: Odds ratio (razão de chances).

Explicações

- a. Rebaixamos a certeza das evidências em 1 pelo risco de viés (por exemplo, falha na descrição da avaliação da exposição, da análise estatística ajustada, e da avaliação dos desfechos).
- b. Apenas um estudo.
- c. Rebaixamos a certeza das evidências em 1 pela imprecisão. IC de 95% para efeitos absolutos incluem tanto benefícios como prejuízos clinicamente importantes.
- d. Menos do que o número recomendado de estudos incluídos (ou seja, 10) para avaliar a possibilidade de viés de publicação.
- e. Estimativa de efeito extraída diretamente do estudo incluído, sem mencionar as taxas de eventos do estudo por grupos, portanto, não foi possível exibir os dados e calcular os riscos absolutos e o risco da avaliação inicial.
- f. Optamos por relatar HR ao invés de RR ou RC quando diferentes estimativas de efeito foram reportadas pelo mesmo estudo.
- g. Grosso.
- h. Fino.
- i. Rebaixamos a certeza das evidências em 1 pela inconsistência (ou seja, $I^2 = 89\%$ and $p=0.003$).
- j. Risco da avaliação inicial fornecida pelo grupo controle (pior variável) do estudo que apresentou o maior peso na metanálise de razão de chances para margem tumoral na sobrevida livre de doença.

5 DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

Este estudo faz parte de uma linha de pesquisa do Serviço de Cirurgia do Fígado e Hipertensão Portal do HCFMUSP que, pela avaliação anatomopatológica das MHCCR, busca estudar as vias de disseminação tumoral e os novos critérios prognósticos que auxiliem no melhor entendimento dessa doença.

Nos dias atuais, apesar de esforços contínuos em pesquisa, diagnóstico e personalização dos tratamentos oncológicos, as metástases continuam sendo a principal causa de morte relacionada com o câncer (Allgayer et al., 2019).

O avanço nas técnicas cirúrgicas e anestesiológicas, a melhora nos métodos diagnósticos e regimes quimioterápicos, além do envolvimento multidisciplinar, ampliaram as indicações das ressecções hepáticas nas MHCCR, melhoraram as taxas de sobrevida, oferecendo a única chance de cura para esses pacientes.

O estadiamento do adenocarcinoma colorretal se faz pelo TNM (UICC/AJCC) que utiliza critérios histológicos baseados na extensão da infiltração tumoral na parede colorretal e na presença de metástases locorregionais linfonodais ou a distância. Este sistema vem sendo utilizado para avaliar o prognóstico dos pacientes com câncer colorretal. Além do estadiamento TNM, os aspectos prognósticos histopatológicos no câncer primário colorretal e seu impacto nas SG e SLD estão bem definidos e estudados (Puppa et al., 2008; Hyslop et al., 2011; Zlobec et al., 2011; Maguire e Sheahan, 2014; Rieder et al., 2017; Knijn et al., 2018). No entanto, ao se estudar portadores de doença metastática hepática, foram encontrados

poucos estudos avaliando o impacto prognóstico dos fatores histopatológicos relacionados às metástases.

O conhecimento dos aspectos histopatológicos é de grande importância e capaz de explicar, por meio de melhor entendimento das vias de disseminação do tumor, o comportamento biológico de suas metástases.

Nesse estudo, pela rígida metodologia, seguindo os passos bem estabelecidos das revisões sistemáticas com metanálise, foi descrito descrevemos o impacto de 11 critérios histopatológicos mais estudados na literatura, relacionados à SG e à SLD de pacientes submetidos à ressecção de MHCCR. Foram selecionados 45 artigos, de 31 centros.

Foram extraídos dados de dez critérios histopatológicos, com impacto prognóstico bem definido nos tumores primários e foi incluído o 11º critério, invasão biliar, presente apenas nos tumores metastáticos. Fonseca et al. (2018) relataram a importância destes fatores no prognóstico dos pacientes com MHCCR, propondo um novo modelo de descrição histopatológica para o produto da ressecção cirúrgica a ser adotado pelos médicos patologistas. Desta forma, procurou-se entender melhor os mecanismos da disseminação tumoral, seja intra ou extra-hepática (remetastatizações), pois as células malignas podem se disseminar por meio de vasos sanguíneos (portal ou hepático), vasos linfáticos, espaço perineural ou das vias biliares (Knijin et al., 2013).

Outra via de disseminação é aquela onde células tumorais assumem fenótipo mesenquimal, adquirindo agressividade, com maior poder de migração, invasão, resistência a apoptose e geração de matriz extracelular (Mitrovic et al., 2012). Atravessam o tecido conectivo peritumoral, resistem às defesas do hospedeiro e

formam grupos de células destacadas da borda tumoral (grupos de menos de cinco células), os chamados brotamentos tumorais que podem evoluir para grupamentos celulares pouco diferenciados (grupos de mais de cinco células), estes invadem diretamente os vasos sanguíneos e linfáticos mais distantes e, como consequência, disseminam-se de forma intra e extra-hepática. (Luigi et al., 2012).

Outro importante aspecto no estudo da disseminação tumoral é a presença de cápsula fibrótica e infiltração inflamatória na interface tumor/parênquima hepático. Quando presentes observa-se, na maioria das vezes, um crescimento tumoral expansivo que empurra o parênquima adjacente, sem invadi-lo, dificultando a disseminação expansiva do tumor, conferindo um melhor prognóstico (Brenner et al., 2014).

No presente estudo, também foi avaliado o grau de diferenciação tumoral, um importante fator histopatológico nos tumores primários. Fator este já definido pela WHO, como de pior prognóstico para os graus mais indiferenciados (G3 e G4). Apesar de 18 grupos de estudos com publicações entre 1997 e 2016, reportarem dados sobre grau de diferenciação tumoral, apenas três grupos, somando 221 pacientes, apresentaram dados para serem computados quando foi avaliada a SG. Os resultados encontrados não foram significativos em relação ao pior prognóstico. O pequeno número de pacientes, o intervalo de tempo entre as publicações e as mudanças na indicação das ressecções hepáticas que vêm ocorrendo nos últimos anos podem explicar este achado. Quando realizada a avaliação pelo GRADE, a conclusão é de baixo nível de certeza. Em relação à SLD, dos 18 grupos, apenas um estudo (Sasaki et al.; 2002) reportou esse fator sem diferença estatística para pior prognóstico e, com nível de certeza muito baixo.

Com a invasão linfática, o comprometimento de vasos sanguíneos constitui as duas principais vias de disseminação de células do tumor primário colorretal. Partindo das metástases hepáticas, a disseminação de células tumorais por meio dos vasos sanguíneos pode ocorrer por dois sistemas diferentes: a circulação portal e o sistema de veias hepáticas. Alguns estudos são categóricos ao afirmar que a invasão vascular portal é fator de mal prognóstico (Nuzzo et al., 2008; Wakai et al., 2008), com maior índice de recidiva intra-hepática. Hayashi et al. (2010) corroboraram este resultado no que se refere à SG, no entanto, não encontraram aumento nos índices de recidiva intra-hepática. Já Sasaki et al. (2002), Korita et al. (2007) e Lupinacci et al. (2014) não encontraram relação com SG ou com risco de recidiva, ressaltando que os dois últimos estudos utilizaram a avaliação da invasão por imuno-histoquímica (IHQ), mais sensível que a técnica com Hematoxilina-Eosina (H-E). No presente estudo, 19 serviços apresentaram publicações relacionando a invasão vascular com a disseminação tumoral. No que se refere à invasão portal, apenas três grupos de estudos, somando 504 pacientes, apresentavam dados para serem agrupados para metanálise na avaliação da SG, mostrando impacto negativo estatisticamente significativo.

Com relação à invasão de veias hepáticas, apenas dois grupos de estudos, com o total de 275 pacientes, apresentaram dados para serem agrupados. Em razão da escassez de dados pelo pequeno número de pacientes incluídos, esta metanálise não encontrou resultado significativo.

Ao se analisar a presença de invasão vascular portal na escala GRADE obteve-se um nível moderado de certeza, pelo risco de viés metodológico (avaliação pela H-E x IHQ CD-34) e pela diferença cronológica entre os trabalhos, acarretando

alterações em relação à indicação e técnica cirúrgica, regimes quimioterápicos e suporte pós-operatório. Já para invasão de veias hepáticas, apresentou baixa certeza de evidência pelo risco de viés, imprecisão e inconsistência.

Com a via venosa, a via linfática constitui a porta de entrada de células metastáticas no fígado (Knijin et al., 2013). Para alguns autores, como Sasaki et al. (2002), a invasão linfática representa fator prognóstico independente, não só de risco maior de recidiva, como também de menor SG. A dificuldade de diferenciação entre invasão linfática e vascular, exclusivamente na avaliação histológica por H-E, pode ser fator de crítica ao estudo. Korita et al. (2007), por meio de IHQ, encontraram achados semelhantes de menor SG e SLD. Já Lupinacci et al. (2014), pela da IHQ, referiram a invasão linfática, como único mecanismo isolado de disseminação, relacionado com o aumento da recidiva intra-hepática e menor tempo de SLD. Fato este não confirmado pelo mesmo grupo ao aumentar o número de pacientes avaliados (Fonseca et al., 2018). Outros estudos como Hayashi et al. (2010) e Gomez et al. (2014) não conseguiram repetir estes resultados. Fica a ressalva de utilização da H-E e não da IHQ.

Na nossa presente metanálise conseguiu-se dados de dois estudos com 178 pacientes reportando invasão linfática, sugerindo não haver associação estatisticamente significativa entre o fator estudado e a SG. Provavelmente, o pequeno número de pacientes (imprecisão) e as variáveis metodológicas possam justificar tais achados. Na avaliação pela escala Grade, evidências de baixa certeza, em razão do risco de viés e imprecisão foram encontradas.

Ao estudar a invasão perineural foram avaliados seis grupos de estudos. Destes, três grupos foram selecionados em metanálise, dois nos artigos e um por

meio de resposta por e-mail, totalizando 399 pacientes (Minagawa et al., 2007; Stift et al., 2018; Reijonen et al., 2019). Encontrou-se relação estatisticamente significativa da invasão perineural com pior prognóstico para SG, o que difere dos estudos anteriores de Fonseca et al. (2018) e Knijn et al. (2013). Tal achado pode ser justificado pela inclusão de dois novos estudos, Stift et al. (2018) e Reijonen et al. (2019) na presente análise. No que se refere à avaliação de impacto na SLD, não foram obtidos dados para agrupamento. Ao se avaliar os resultados na escala GRADE, a certeza de evidência foi moderada em virtude do risco de vies metodológico.

A importância de estudar e esclarecer esta via é que, evidentemente, não haja dados nos tumores primários. Na literatura, os resultados são controversos, autores como Yamamoto et al. (1999) relataram maior índice de recidiva intra-hepática com o achado da invasão microscópica biliar. Já Okano et al. (1999) reportaram que a invasão macroscópica dos ductos biliares seria um fator de proteção à disseminação tumoral, uma vez que o mesmo tenderia a crescer no interior do ducto, não invadindo o parênquima vizinho. Ao contrário, a invasão microscópica não conferiria tal proteção. Estudos mais recentes, como os de Stift et al. (2018), sugerem pior prognóstico quando estudada como fator isolado, fato que não se repete na avaliação multivariada. Por sua vez, Reijonen et al. (2019), demonstraram um maior índice de recidiva intra-hepática, inclusive com aumento da associação de invasão vascular e perineural. Yamamoto et al. (1999), Sasaki et al. (2002), Korita et al. (2007), John et al. (2013), Lupinacci et al. (2014), Gomez et al. (2014) e de Ridder et al. (2015) encontraram resultados contraditórios empregando a avaliação por IHQ.

Quando agrupados na metanálise, quatro grupos de estudos, somando 690 pacientes, revelaram que a invasão tumoral microscópica das vias biliares não apresentou significado estatístico quanto à piora na SG. Na avaliação pela escala GRADE, esta confere um baixo nível de certeza, em virtude da inconsistência e imprecisão dos resultados.

A presença de infiltrado inflamatório peritumoral apresenta impacto na melhora prognóstica, pois reflete a capacidade de defesa do hospedeiro contra as células tumorais, seja destruindo diretamente as mesmas pela ação citotóxica dos linfócitos (sobretudo CD4, CD8 e CD45R0+), seja criando mecanismos de barreira (produção de cápsula ou aumento da incidência do crescimento tumoral de forma expansiva). Quatro grupos de trabalho reportaram este tópico, e que apenas dois, somando 270 pacientes, apresentavam dados suficientes para agrupar na metanálise de SG, com impacto positivo estatisticamente significativo. Na escala GRADE, a certeza de evidência foi moderada, pelo risco de viés em virtude do baixo número de pacientes. Em relação à SLD, apenas um estudo com 229 pacientes relatou esta variável. Houve uma diminuição estatisticamente significante na SLD com ausência do infiltrado inflamatório peritumoral.

A pseudocápsula fibrosa é constituída sobretudo por miofibroblastos. Estas células estimulam as células de ITO a produzirem colágeno, gerando uma barreira física, comprimindo o tumor e aumentando o processo inflamatório peritumoral, o que leva à destruição e necrose de células tumorais, associadas ao processo inflamatório como mecanismo de defesa hospedeiro/tumor. Sua presença está, frequentemente, associada a metástases com tipos celulares mais diferenciados e bordas com crescimento expansivo de melhor prognóstico (Lunevicius et al., 2001).

Okano et al. (2000) classificaram as pseudocápsulas peritumorais em espessa, fina ou ausente, de acordo com o número de camadas de colágeno, relatando sobrevida em 5 anos para os diversos subtipos de 88%, 64% e 31%, respectivamente. Morino et al. (1991), Ambiru et al. (1999), Nagashima et al. (1999), Lunevicius et al. (2001), Wiggans et al. (2013), de Ridder et al. (2015) e Siriwardana et al. (2016), relataram dados semelhantes. Já Serrablo et al. (2016) não encontraram os mesmos resultados.

Dez artigos reportaram dados relacionados com a presença de pseudocápsula peritumoral, no entanto, apenas três grupos de estudo, com 582 pacientes, reportaram dados passíveis de agrupamento em metanálise e, foi possível concluir-se que a ausência da mesma está significativamente associada à menor SG. Na escala GRADE, obteve-se certeza moderada de evidência em virtude do risco de viés, inconsistência de dados e imprecisão. Em relação à SLD, apenas um estudo, com 229 pacientes, relatou esta variável. Houve uma diminuição estatisticamente significativa na SLD com ausência de pseudocápsula peritumoral.

A forma como o tumor metastático cresce em relação ao parênquima hepático adjacente reflete outro mecanismo de defesa hospedeiro/tumor. A literatura é muito heterogênea, com descrições de diferentes tipos de borda tumoral. Jass et al. (1987) a descrevem como expansiva, mista ou infiltrativa, conforme o tumor desenvolve-se infiltrando ou empurrando o parênquima adjacente. Vermeulen et al. (2001) a descrevem como desmoplásica, expansiva ou substitutiva. Usando a classificação de Jass et al. (1987), Nagashima et al. (1999), Yamagushi et al. (2002) e Pinheiro et al. (2014) demonstraram que o tipo expansivo estava relacionado com melhor

prognóstico, melhorando a SG e diminuindo o índice de recidiva intra-hepática. Já Serrablo et al. (2016), por sua vez, não conseguiram repetir esse resultado.

Sete grupos relataram dados sobre o tipo de crescimento/borda tumoral, no entanto, apenas três grupos de estudos, com 229 pacientes, tiveram dados suficientes para agrupamento em metanálise. Observou-se no presente estudo pior prognóstico para o tipo infiltrativo. Ao analisar na escala GRADE, apesar do resultado significativo, obteve-se nível de certeza muito baixo pelo risco de viés, inconsistência e imprecisão. Em relação à SLD, apenas um estudo com 229 participantes relatou esta variável não permitindo a análise.

Outros aspectos importantes nas vias de disseminação tumoral são os relacionados com a chamada transição epitélio-mesenquimal, os GPD, brotamentos tumorais e nódulos satélites. Fonseca et al. (2018) acreditam que se trata de diferentes fases evolutivas de disseminação, uma vez que podem ser encontradas com maior frequência na periferia das lesões metastáticas sem pseudocápsula, com crescimento infiltrativo e na ausência ou escassez de processo inflamatório peritumoral. A presença do processo inflamatório peritumoral, rico em linfócitos-T, com ação citotóxica contra células autólogas tumorais, é capaz de diminuir a incidência dos GPD. Outro aspecto importante relacionando estes fatores com a resposta inflamatória e os mecanismos de defesa do hospedeiro é o fato de que pacientes com borda de crescimento infiltrativo e sem pseudocápsula apresentam maior incidência de GPD e de brotamentos tumorais.

Conforme Serrablo et al. (2016), nódulos satélites são encontrados em quase 15% dos pacientes com MHCCR. Maru et al. (2010) observaram incidência

semelhante relatando, inclusive, diminuição na sobrevida global de 58% para 36% quando da presença dos mesmos.

Quatro grupos de estudos avaliaram a presença de nódulos satélites, três apresentando dados para agrupamentos em metanálise, somando 385 pacientes, e foi encontrada uma diminuição estatisticamente significativa na SG em pacientes mostrando nódulos satélites. A certeza das evidências, conforme a escala GRADE, foi moderada pelo risco de viés.

Em relação aos GPD, um estudo com 229 pacientes mostrou uma diminuição estatisticamente significativa na SG relacionada à presença do tipo G3 quando comparada ao G1. A certeza das evidências na escala GRADE foi muito baixa pelo risco de viés. No entanto, o mesmo estudo não demonstrou diferença estatisticamente significativa na SG, quando se comparou GPD do tipo G2 versus G1. A certeza das evidências quando comparados G2/G1, também se manteve muito baixa na escala GRADE, pelo risco de viés, inconsistência e imprecisão.

Três estudos relataram dados para brotamentos tumorais nas MHCCR. No entanto, apenas um estudo, com 229 participantes demonstrou uma piora na SG estatisticamente significativa quando da presença de brotamento tumoral. A certeza das evidências avaliadas pelo GRADE foi muito baixa pelo risco de viés, inconsistência e imprecisão.

Novos estudos, avaliando GPD, brotamento tumoral e nódulos satélites, fazem-se necessários para esclarecer dúvidas sobre qual o tamanho adequado das margens de ressecção durante a hepatectomia quando da presença destes fatores para diminuir o índice de recidiva e/ou aumentar a SG de pacientes ressecados.

Os pontos fortes da presente análise incluem uma pesquisa abrangente nas principais bases de dados da área da saúde; avaliação da elegibilidade, risco de viés e extração de dados de forma independente e em duplicata; e uso do sistema GRADE que atribui níveis de evidência e classifica a força de recomendação para questões em saúde é utilizado, atualmente, por cerca de 100 instituições internacionais, entre elas: OMS, *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), *Center for Diseases Control and Prevention* (CDC) e *Cochrane*.

Além disso, apesar de resultados bastante controversos encontrados na literatura, as certezas das evidências nas variáveis que apresentaram diferença estatisticamente significativa presente neste estudo: invasão vascular portal, invasão perineural, ausência de cápsula, presença de nódulos satélites e ausência de infiltrado inflamatório peritumoral atingiram uma classificação de certeza moderada,.

A principal limitação desta revisão foi o fato de ter número insuficiente de estudos incluídos para permitir a análise do viés de publicação, com construção do gráfico em funil.

Outra limitação é que a presente análise demonstrou uma heterogeneidade significativa em algumas das variáveis prognósticas referentes ao impacto na SG. As explicações para esta heterogeneidade poderiam ser, tanto decorrentes das diversidades clínicas como das metodológicas. Os estudos diferiram, consideravelmente, no período de seleção dos pacientes (i.e., antes e depois de 2000), período de importante evolução no diagnóstico e na mudança das indicações do tratamento cirúrgico das MHCCR, de participação mais ativa de grupos multidisciplinares estendendo as indicações e usando novas drogas e regimes quimioterápicos. Do ponto de vista metodológico, foram encontradas diferentes

classificações e conceitos para um mesmo item e diferentes formas de avaliação (H-E x IHQ).

Os resultados do presente estudo estão, de acordo com revisões anteriores, como as de Knijn et al. (2013) que também encontraram que a ausência de invasão portal (RR 1,77, 95% IC 1,26 a 2,47) e invasão linfática (RR 1,7, 95% IC 1,4 a 2,0) estavam associadas a uma melhora na sobrevida global em 5 anos. Fonseca et al. (2018), em recente revisão, avaliaram fatores patológicos e prognósticos de MHCCR. No entanto, alguns dos estudos dessa revisão foram considerados, por nós, como múltiplas publicações das mesmas instituições (Yamamoto et al., 1999; Okano et al., 1999; Okano et al., 2000; Lunevicius et al. 2001; Lupinacci et al. 2014; Gomez et al. 2014; Pinheiro et al. 2014), sendo excluídas para comparação.

Por meio da presente revisão, compreendeu-se um pouco da evolução das metástases, com seu crescimento e disseminação intratumoral e com a respectiva “batalha” na interface tumor/parênquima adjacente, alguns pelos dos mecanismos de agressão (BT, PDC ou nódulos satélites), outros pelos dos mecanismos de defesa (pseudocápsula, infiltrado inflamatório peritumoral e crescimento expansivo).

Questionamentos surgiram, suscitando a necessidade de novos trabalhos com maior número de pacientes. Com a ocorrência de recidiva tumoral, em aproximadamente 60% dos pacientes (de Jong et al., 2009), quais seriam os critérios histopatológicos que pudessem nos permitir indicar um determinado tipo de ressecção (regrada ou não, dimensões das margens, realização de linfadenectomia hilar) ou tipo de quimioterapia pós-ressecção? Como estimular o desenvolvimento das barreiras imunológicas na interface tumor/parênquima, dificultando a disseminação tumoral? Como reconhecer por meio de medidas pré-operatórias os

fatores que, provavelmente, necessitariam maiores margens de ressecção, evitando assim doença residual? Seriam métodos de imagem ou por meio da biologia molecular?

A busca pelas respostas destes questionamentos continua a fazer parte da linha de pesquisa do Serviço de Cirurgia do Fígado e Hipertensão Portal do HCFMUSP, buscando-se trabalhar de forma multidisciplinar e multicêntrica, com centros nacionais e internacionais, contribuindo ainda mais para o desenvolvimento de novas pesquisas, visando à melhor prática clínica no tratamento da metástases hepáticas do câncer de cólon e reto.

Apesar de alguns pontos limitantes deste estudo, esta é a melhor evidência sobre os aspectos histopatológicos encontrados na literatura até os dias atuais.

6 CONCLUSÕES

6 CONCLUSÕES

Em conclusão, foram encontradas evidências de certeza moderada de que dos 11 fatores prognósticos histopatológicos estudados, cinco deles estão associados a uma diminuição estatisticamente significativa na SG em pacientes com metástases hepáticas de câncer colorretal: presença de invasão portal, presença de invasão perineural, presença de nódulos satélites, ausência de infiltrado inflamatório peritumoral e ausência de pseudocápsula. Outrossim, evidências de certeza muito baixa mostraram que não há diferença estatisticamente significativa no que concerne à SLD com relação ao tipo de borda tumoral. Há evidências extremamente limitadas referente à SLD e aos demais fatores prognósticos histopatológicos estudados nesta revisão.

7 REFERÊNCIAS

7 REFERÊNCIAS

Abdalla EK, Adam R, Bilchik AJ, Jaeck D, Vauthey JN, Mahvi D. Improving resectability of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol*. 2006;13(10):1271-80.

Abengózar M, Fernández-Aceñero MJ, Chaves S, Celdrán A. Prognostic utility of tumor thickness at the tumor-normal interface in chemotherapy-treated hepatic colorectal metastasis. *Pathol Res Pract*. 2012;208(4):235-9.

Adam R, Delvart V, Pascal G, Valeanu A, Castaing D, Azoulay D, et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Ann Surg*. 2004;240(4): 644-58.

Adams RB, Aloia TA, Loyer E, Pawlik TM, Taouli B, Vauthey JN. Selection for hepatic resection of colorectal liver metastasis: Expert consensus statement. *HPB (Oxford)*. 2013;15(2):91-103.

Allgayer H, Leopold JH, Patil N. Defining the “Metastasome”: Perspectives from the genome and molecular landscape in colorectal cancer for metastasis evolution and clinical consequences. *Semin Cancer Biol*. 2019;S1044-579X(19)30156-7.

Altman DG. Systematic reviews of evaluation of prognostic variables. *Br Med J*. 2001;323(7306): 224-8.

Ambiru S, Miyazaki M, Isono T, Ito H, Nakagawa K, Shimizu H, et al. Hepatic resection for colorectal metastases: analysis of prognostic factors. *Dis Colon Rectum*. 1999;42(5):632-9.

American Joint Committee on Cancer. AJCC Cancer Staging Manual. 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. p.66-69.

- Arnold M, Sierra MS, Loversanne M, Soerjomataram J, Jemal A, Bray F. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut*. 2017;66:683-91.
- Baker LH, Talley RW, Matter R, Lehane DE, Ruffner BW, Jones SE, et al. Phase III comparison of the treatment of advanced gastrointestinal cancer with bolus weekly 5-FU vs. Methyl-CCNU plus bolus weekly 5-FU. *Cancer*. 1976;38:1-7.
- Beaton C, Twine CP, Williams GL, Radcliffe AG. Systematic review and meta-analysis of histopathological factors influencing the risk of lymph node metastasis in early colorectal cancer. *Colorectal Dis*. 2013;15(7):788-97.
- Bockhorn M, Sotiropoulos G, Neuhaus J, Sgourakis G, Sheu SY, Molmenti E, et al. Prognostic impact of intrahepatic lymphatic and microvascular involvement in cases of colorectal liver metastases. *Int J Colorectal Dis*. 2009;24(7):845-50.
- Borrego-Estella VM, Hörndler-Argarate C, Molinos-Arruebo I, Sánchez-Cuadrado MP, Inara-ja-Pérez G, Moyá-Andía JL, et al. Histology and immunohistochemical analysis in patients with liver metastases for colorectal cancer based on tissue microarrays. *J Gastroenterol Hepatol Res*. 2012a;1(11):303-11.
- Borrego-Estella VM, Hörndler-Argarate C, Molinos-Arruebo I, Ramia-Angel JM, Esarte-Muniáin JM, Serrablo A. Histology and immunohistochemical analysis in patients with liver metastases for colorectal cancer based on tissue microarrays. *J Gastroenterol Hepatol Res*. 2012b;1:294-301.
- Bosch SL, Teerenstra S, de Wilt JH, et al. Predicting lymph node metastasis in pT1 colorectal cancer: a systematic review of risk factors providing rationale for therapy decisions. *Endoscopy*. 2013;45(10):827-34.
- Bouviez N, Lakkis Z, Lubrano J, Tuerhongjiang T, Paquette B, Heyd B, et al. Liver resection for colorectal metastases: results and prognostic factors with 10-year follow-up. *Langenbecks Arch Surg*. 2014;399(8):1031-8.

- Brachet D, Lermite E, Rouquette A, Lorimier G, Hamy A, Arnaud JP. Prognostic factors of survival in repeat liver resection for recurrent colorectal metastases: review of sixty-two cases treated at a single institution. *Dis Colon Rectum*. 2009;52(3):475-83.
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram J, Siegel RL, Torre LA e Jemal A. Global cancer statistics 2018: Estimates of incidence and mortality for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J clin*. 2018;68:394-424.
- Brunner SM, Kesselring R, Rubner C, Martin M, Jeiter T, Boerner T, et al. Prognosis according to histochemical analysis of liver metastases removed at liver resection. *Br J Surg*. 2014;101(13):1681-91.
- Chakedis J, Squires MH, Beal EW, Hughes T, Lewis H, Paredes A, et al. Update on current problems in colorectal liver metastasis. *Curr Probl Surg*. 2017;54(11):554-602.
- Chiba T, Ohtani H, Mizoi T, Naito Y, Sato E, Nagura H, et al. Intraepithelial CD8+ T-cell-count becomes a prognostic factor after a long follow-up period in human colorectal carcinoma: possible association with suppression of micrometastasis. *Br J Cancer*. 2004;91(9):1711-7.
- Choi HJ, Park KJ, Shin JS, Roh MS, Kwon HC, Lee HS. Tumor budding as a prognostic marker in stage III rectal cancer carcinoma. *Int J Colorectal Dis*. 2007;22:863-8.
- Colorectal cancer statistics. World Cancer Research Fund International. Available in URL at: <https://www.wcrf.org/int/cancer-facts-figures/data-specific-cancers/colorectal-cancer-statistics> (cited on 22th July 2018).
- Compton CC. Optimal pathologic staging: defining stage II disease. *Clin Cancer Res*. 2007;13(22 Pt 2):6862s-70s.

de Ridder JA, Knijn N, Wiering B, de Wilt JH, Nagtegaal ID. Lymphatic invasion is an independent adverse prognostic factor in patients with colorectal liver metastasis. *Ann Surg Oncol*. 2015;22 Suppl 3:S638-45.

Fernández-Aceñero MJ, Cortés-Guiral D, Muñoz LE, Martínez-Useros J, Pastor-Idoate C. Morphological aspects of the hepatic response to neoadjuvant therapy. *Pathol Res Pract*. 2015;211(9):665-70.

Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. Clinical score for predicting recurrence for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg*. 1999;230:309-18.

Fonseca GM, Herman P, Faraj SF, Kruger JAP, Coelho FF, Jeismann VB, et al. Pathological factors and prognosis of resected liver metastases of colorectal carcinoma: implications and proposal for a pathological reporting protocol. *Histopathology*. 2018a;72(3):377-90.

Fonseca GM, de Mello ES, Faraj SF, Kruger JAP, Coelho FF, Jeismann VB, et al. Prognostic significance of poorly differentiated clusters and tumor budding in colorectal liver metastases. *J Surg Oncol*. 2018b;117(7):1364-75.

Foster JH; Lundy J. Liver metastases. *Curr Probl in Surg*. 1981;18(3):157-202.

Frankel TL, D'Angelica MI. Hepatic resection for colorectal metastases. *J Surg Oncol*. 2014;109:2-7.

Freedman LS, Macaskill P, Smith AN. Multivariate analysis of prognostic factors for operable rectal cancer. *Lancet*. 1984; 2:733-6.

Goldstein NS, Turner TR. Pericolonic tumor deposits in patients with T3N+M0 colon adenocarcinoma: markers of reduced disease free survival and intra-abdominal metastases and their implications for TNM classification. *Cancer*. 2000;88(10):2228-38.

Gomez D, Zaitoun AM, De Rosa A, Hossaini S, Beckingham IJ, Brooks A, et al. Critical review of the prognostic significance of pathological variables in patients undergoing resection for colorectal liver metastases. *HPB (Oxford)*. 2014;16(9):836-44.

Greene FL, Stewart AK, Norton HJ. A new TNM staging strategy for node-positive (stage III) colon cancer: an analysis of 50,042 patients. *Ann Surg*. 2002;236:416-21.

Guyatt GH, Busse JW. Modification of Ottawa-Newcastle to assess risk of bias in nonrandomized trials. Disponível em: <http://distillercer.com/resources/>.

Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schünemann HJ; GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336:924-6.

Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Montori V, Akl EA, Djulbegovic B, Falck-Ytter Y, Norris SL, Williams JW Jr, Atkins D, Meerpohl J, Schünemann HJ. GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence—study limitations (risk of bias). *J Clin Epidemiol*. 2011a;64:407-15.

Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Rind D, Devereaux PJ, Montori VM, Freyschuss B, Vist G, Jaeschke R, Williams JW Jr, Murad MH, Sinclair D, Falck-Ytter Y, Meerpohl J, Whittington C, Thorlund K, Andrews J, Schünemann HJ. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence—imprecision. *J Clin Epidemiol*. 2011b;64:1283-93.

Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M, Alonso-Coello P, Glasziou P, Jaeschke R, Akl EA, Norris S, Vist G, Dahm P, Shukla VK, Higgins J, Falck-Ytter Y, Schünemann HJ; GRADE Working Group. GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence—inconsistency. *J Clin Epidemiol*. 2011c;64:1294-302.

Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M, Alonso-Coello P, Falck-Ytter Y, Jaeschke R, Vist G, Akl EA, Post PN, Norris S, Meerpohl J, Shukla VK, Nasser M, Schünemann HJ; GRADE Working Group. GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence—indirectness. *J Clin Epidemiol*. 2011d;64:1303-10.

Guyatt GH, Oxman AD, Montori V, Vist G, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Djulbegovic B, Atkins D, Falck-Ytter Y, Williams JW Jr, Meerpohl J, Norris SL, Akl EA, Schünemann HJ. GRADE guidelines: 5. Rating the quality of evidence—publication bias. *J Clin Epidemiol*. 2011e;64:1277-82.

Hayashi M, Inoue Y, Komeda K, Shimizu T, Asakuma M, Hirokawa F, et al. Clinicopathological analysis of recurrence patterns and prognostic factors for survival after hepatectomy for colorectal liver metastasis. *BMC Surg*. 2010;10:27.

Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003;327:557-60.

Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.cochrane-handbook.org.

Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, Savovic J, Schulz KF, Weeks L, Sterne JA; Cochrane Bias Methods Group; Cochrane Statistical Methods Group. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011;343:d5928.

Hostettler I, Zlobec I, Terracciano L, Lugli A. ABCG5-positivity in tumor buds is an indicator of poor prognosis in node-negative colorectal cancer patients. *World J Gastroenterol*. 2010;16(6):732-9.

Hyslop T, Weinberg DS, Schulz S, Barkun A, Waldman SA. Occult tumor burden predicts disease recurrence in lymph node-negative colorectal cancer. *Clin Cancer Res*. 2011;17(10):3293-303.

Imamura H, Seyama Y, Kokudo N, Maema A, Sugawara Y, Sano K, et al. One thousand fifty-six hepatectomies without mortality in 8 years. *Arch Surg*. 2003;138:1198-206; discussion 206.

Iwatsuka S, Dvorchik I, Madariaga JR, Marsh JW, Dodson F, Bonham AC et al. Hepatic resection for metastatic colorectal adenocarcinoma: a proposal of a prognostic scoring system. *J Am Coll Surg*. 1999;189:291-9.

Jaeck D, Nakano H, Bachellier P, Inoue K, Weber JC, Oussoultzoglou E, et al. Significance of hepatic pedicle lymph node involvement in patients with colorectal liver metastases: a prospective study. *Ann Surg Oncol*. 2002;9(5):430-8.

Jaeck D. The significance of hepatic pedicle lymph nodes metastases in surgical management of colorectal liver metastases and of other liver malignancies. *Ann Surg Oncol*. 2003;10(9):1007-11.

Jass JR, Love SB, Northover JM. A new prognostic classification of rectal cancer. *Lancet*. 1987;1:1303-6.

John SK, Robinson SM, Rehman S, Harrison B, Vallance A, French JJ, et al. Prognostic factors and survival after resection of colorectal liver metastasis in the era of preoperative chemotherapy: an 11-year single-centre study. *Dig Surg*. 2013;30(4-6):293-301.

Karamitopoulou E, Zlobec I, Koelzer V, Langer R, Dawson H, Lugli A. Tumor border configuration in colorectal cancer: proposal for an alternative scoring system based on the percentage on infiltrating margin. *Histopathology*. 2015;67:464-73.

Knijn N, de Ridder JA, Punt CJ, de Wilt JH, Nagtegaal ID. Histopathological evaluation of resected colorectal cancer liver metastases: what should be done?. *Histopathology*. 2013;63(2):149-56.

Knijn N, Van Exsel UEM, Ursula EM, De Noo, Mirre E, Nagtegaal ID, Iris D. The value of intramural vascular invasion in colorectal cancer – a systematic review and meta-analysis. *Histopathology*, 2018;72(5):721-8.

Koelzer VH, Zlobec I, Lugli A. Tumor budding in colorectal cancer--ready for diagnostic practice? *Hum Pathol*. 2016;47(1):4-19.

Koike M, Yasui K, Torii A, Kodama S. Prognostic significance of entrapped liver cells in hepatic metastases from colorectal cancer. *Ann Surg*. 2000;232(5):653-7.

Konopke R, Kersting S, Distler M, Dietrich J, Gastmeier J, Heller A, et al. Prognostic factors and evaluation of a clinical score for predicting survival after resection of colorectal liver metastases. *Liver Int*. 2009;29:89-102.

Korita PV, Wakai T, Shirai Y, Sakata J, Takizawa K, Cruz PV, et al. Intrahepatic lymphatic invasion independently predicts poor survival and recurrences after hepatectomy in patients with colorectal carcinoma liver metastases. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(12):3472-80.

Kubo M, Sakamoto M, Fukushima N, Yachida S, Nakanishi Y, Shimoda T, et al. Less aggressive features of colorectal cancer with liver metastases showing macroscopic intrabiliary extension. *Pathol Int*. 2002;52(8):514-8.

Lai EC, Ng IO, Ng MM, Lok AS, Tam PC, Fan ST, et al. Long-term results of resection for large hepatocellular carcinoma: a multivariate analysis of clinicopathological features. *Hepatology*. 1990;11(5):815-8.

Laurent C, Sa CA, Rullier E, Smith D, Rullier A, Saric J. Impact of microscopic hepatic lymph node involvement on survival after resection of colorectal liver metastasis. *J Am Coll Surg*. 2004;198(6):884-91.

Liebig C, Ayala G, Wilks J, Verstovsek G, Lu H, Agarwal N, et al. Perineural invasion is an independent predictor of outcome in colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27: 5131-7.

Lionti S, Reggiani Bonetti L, Bettelli S, Spallanzani A, Gelsomino F, Barresi V. Histopathological variables in liver metastases of patients with stage IV colorectal cancer: potential prognostic relevance of poorly differentiated clusters. *Hum Pathol*. 2018;78:115-24.

Lugli A, Karamitopoulou E, Zlobec I. Tumour budding: a promising parameter in colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2012;106:1713-7.

Lupinacci RM, Mello ES, Coelho FF, Kruger JA, Perini MV, Pinheiro RS, et al. Prognostic implication of mucinous histology in resected colorectal cancer liver metastases. *Surgery*. 2014a;155(6):1062-8.

Lupinacci RM, Mello ES, Pinheiro RS, Marques G, Coelho FF, Kruger JA, et al. Intrahepatic lymphatic invasion but not vascular invasion is a major prognostic factor after resection of colorectal cancer liver metastases. *World J Surg*. 2014b;38:2089-96.

Lunevicius R, Nakanishi H, Ito S, Kozaki K, Kato T, Tatematsu M, et al. Clinicopathological significance of fibrotic capsule formation around liver metastasis from colorectal cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2001;127(3):193-9.

Maguire A, Shearan K. Controversies in the pathological assessment of colorectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2014;20(29): 9850-61.

Manfredi S, Lepage C, Hatem C, Coatmeur O, Faivre J, Bouvier AM. Epidemiology and management of liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg*. 2006;244(2): 254-9.

- Marín Hernández C, Robles Campos R, Pérez Flores D, López Conesa A, Parrilla Paricio P. Prognostic factors after resection of colorectal cancer liver metastases. *Cir Esp*. 2009;85(1):32-9.
- Minagawa M, Yamamoto J, Kosuge T, Matsuyama Y, Miyagawa S, Makuuchi M. Simplified staging system for predicting the prognosis of patients with resectable liver metastasis. *Arch Surg*. 2007;142(3):269-76.
- Mitrovic B, Schaeffer DF, Riddell RH, Kirsch R. Tumor budding in colorectal carcinoma: time to take notice. *Mod Pathol*. 2012;25(10):1315-25.
- Mogoantă SS, Vasile I, Totolici B, Neamțu C, Streba L, Busuioc CJ, Mateescu GO. Colorectal cancer - clinical and morphological aspects. *Rom J Morphol Embryol*. 2014;55(1):103-10.
- Morino T, Tanaka J, Tobe T. Clinico-pathological features of liver metastases from colorectal cancer in relation to prognosis. *Nihon Geka Hokan*. 1991;60(3):154-64.
- Mundade R, Imperiale TF, Phabhu L, Loehrer PJ, Lu T. Genetic pathways, prevention, and treatment of sporadic colorectal cancer. *Oncoscience*. 2014;1:400-6.
- Murad JC, Ribeiro-Jr U, Corbett CE, Rawet V, Ferreira VA, Pugliese V, et al. Analysis of clinical and histopathological factors in adenocarcinoma colorectal cancer liver metastases. *ABCD. Arq Bras Cir Dig*. 2007;20(4):241-4.
- Mutsaerts EL, van Ruth S, Zoetmulder FA, Rutgers EJ, Hart AA, van Coevorden F. Prognostic factors and evaluation of surgical management of hepatic metastases from colorectal origin: a 10-year single-institute experience. *J Gastrointest Surg*. 2005;9(2):178-86.
- Nagashima I, Oka T, Hamada C, Naruse K, Osada T, Muto T. Histopathological prognostic factors influencing long-term prognosis after surgical resection for hepatic metastases from colorectal cancer. *Am J Gastroenterol*. 1999;94:739-43.

- Nagashima I, Tanaka T, Matsuda K, Adachi M, Nagawa A, Muto T, et al. A new score system to classify patients with colorectal liver metastases proposal of criteria to select candidates for hepatic resection. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2004;11:79-83
- Nordlinger B, Guiget M, Vaillant JC, Balladur P, Boudjema K, Bachellier P et al. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. Association Française de Chirurgie. *Cancer*. 1996;77:1254-62.
- Nuzzo G, Giuliente F, Ardito F, Vellone M, Giovannini I, Federico B, Vecchio FM. Influence of surgical margin on type of recurrence after liver resection for colorectal metastases: a single-center experience. *Surgery* 2008;143:384-93.
- Okano K1, Yamamoto J, Moriya Y, Akasu T, Kosuge T, Sakamoto M, et al. Macroscopic intrabiliary growth of liver metastases from colorectal cancer. *Surgery*. 1999;126(5):829-34.
- Okano K, Yamamoto J, Kosuge T, Yamamoto S, Sakamoto M, Nakanishi Y, et al. Fibrous pseudocapsule of metastatic liver tumors from colorectal carcinoma. Clinicopathologic study of 152 first resection cases. *Cancer*. 2000;89(2):267-75.
- Okano K, Maeba T, Moroguchi A, Ishimura K, Karasawa Y, Izuishi K, et al. Lymphocytic infiltration surrounding liver metastases from colorectal cancer. *J Surg Oncol*. 2003;82:28-33.
- Okuyama T, Nakamura T, Yamaguchi M. Budding is useful to select high-risk patients in stage II well-differentiated or moderately differentiated colon carcinoma. *Dis Colon Rectum*. 2003;46:1400-6.
- Park MS, Yi NJ, Son SY, You T, Suh SW, Choi YR, et al. Histopathologic factors affecting tumor recurrence after hepatic resection in colorectal liver metastases. *Ann Surg Treat Res*. 2014;87(1):14-21.

Peat G, Riley RD, Croft P, Morley KI, Kyzas PS, Moons KG, Perel P, Steyerberg EW, Schroter S, Altman DG; Hemingway H for the PROGRESS Group. Improving the transparency of prognosis research: the role of reporting, data sharing, registration and protocols. *PLoS Med.* 2014 Jul 8;11(7):e1001671.

Pinheiro RS, Herman P, Lupinacci RM, Lai Q, Mello ES, Coelho FF, et al. Tumor growth pattern as predictor of colorectal liver metastasis recurrence. *Am J Surg.* 2014;207(4):493-8.

Poeschl EM, Pollheimer MJ, Kornprat P, Lindtner RA, Schlemmer A, Rehak P, et al. Perineural invasion: correlation with aggressive phenotype and independent prognostic variable in both colon and rectum cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28:e358-e360; author reply e361-e362.

Puppa G, Caneva A, Colombari R. Venous invasion detection in colorectal cancer: which approach, which technique? *J Clin Pathol.* 2009;62:102-3.

Reeves B, Deeks J, Higgins JP, et al. Including non-randomized studies. In: Higgins J, Green S, eds. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* 5.0.1. Chichester, U.K.: John Wiley & Sons; 2008.

Reggiani Bonetti L, Barresi V, Betelli S, Domati F, Palmiere C. Poorly differentiated clusters (PDC) in colorectal cancer: what is and ought to be known. *Diagn Pathol.* 2016 Mar 22;11:31.

Reijonen P, Österlund P, Isoniemi H, Arola J, Nordin A. Histologically verified biliary invasion was associated with impaired liver recurrence-free survival in resected colorectal cancer liver metastases. *Scand J Surg.* 2019;108(3):201-9.

Rees M, Tekkis PP, Welsh FK, O'Rourke T, John TG. Evaluation of long-term survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: a multifactorial model of 929 patients. *Ann Surg.* 2008;247:125-35.

- Rieger G, Koelzer VH, Dawson HE, Berger MD, Hädrich M, Inderbitzin D, Lugli A, Zlobec I. Comprehensive assessment of tumour budding by cytokeratin staining in colorectal cancer. *Histopathology*. 2017;70(7):1044-51.
- Roberts KJ, White A, Cockbain A, Hodson J, Hidalgo E, Toogood GJ, Lodge JP. Performance of prognostic scores in predicting long-term outcome following resection of colorectal liver metastases. *Br J Surg*. 2014;101(7):856-66.
- Rodgers MS, McCall JL. Surgery for colorectal liver metastases with hepatic lymph node involvement: a systematic review. *Br J Surg*. 2000;87(9):1142-55.
- Ropponen KM, Eskelinen MJ, Lipponen PK, Althava E, Kosma VM. Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in colorectal cancer. *J Pathol*. 1997;182(3):318-29.
- Rubbia-Brandt L, Giostra E, Brezault C, Roth AD, Andres A, Audard V, et al. Importance of histological tumor response assessment in predicting the outcome in patients with colorectal liver metastases treated with neo-adjuvant chemotherapy followed by liver surgery. *Ann Oncol*. 2007;18:299e304.
- Sasaki A, Aramaki M, Kawano K, Yasuda K, Inomata M, Kitano S. Prognostic Significance of intrahepatic lymphatic invasion in patients with hepatic resection due to metastases from colorectal carcinoma. *Cancer*. 2002; 95(1):105-11.
- Schneider NI, Langner C. Prognostic stratification of colorectal cancer patients: current perspectives. *Cancer Manag Res*. 2014;6:291-300.
- Serrablo A, Paliogiannis P, Pulighe F, Moro SS, Borrego-Estella V, Attene F, et al. Impact of novel histopathological factors on the outcomes of liver surgery for colorectal cancer metastases. *Eur J Surg Oncol*. 2016;42(9):1268-77.

Shirabe K, Takenaka K, Gion T, Fujiwara Y, Shimada M, Yanaga K, et al. Analysis of prognostic risk factors in hepatic resection for metastatic colorectal carcinoma with special reference to the surgical margin. *Br J Surg*. 1997;84(8):1077-80.

Siriwardana PN1, Luong TV, Watkins J, Turley H, Ghazaley M, Gatter K, et al. Biological and prognostic significance of the morphological types and vascular patterns in Colorectal Liver Metastases (CRLM). *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(8):e2924.

Stift J, Graf A, Schwarz C, Tamandl D, Starlinger P, Herac M, et al. Microscopic biliary and perineural invasion and clinical outcome after neoadjuvant bevacizumab-based chemotherapy and liver resection in patients with colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol*. 2018;44(1):139-47.

Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA*. 2000;283:2008-12.

Schwarz RE, Berlin JD, Lenz HJ, Nordlinger B, Rubbia-Brandt L, Choti MA. Systemic cytotoxic and biological therapies of colorectal liver metastases: expert consensus statement. *HPB (Oxford)*. 2013;15(2):106-15.

Talbot IC, Ritchie S, Leighton MH, Hughes AO, Bussey HJ, Morson BC. Spread of rectal cancer within veins. Histologic features and clinical significance. *Am J Surg*. 1981;141:15-7.

The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration. Review Manager (RevMan). 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2011.

- Tomlinson JS, Jarnagin WR, DeMatteo RP, Fong Y, Kornprat P, Gonen M, et al. Actual 10- years survival after resection of colorectal metastases defines cure. *J Clin Oncol.* 2007;25(29):4575-80.
- Ueno H, Shirouzu K, Eishi Y, Yamamada K, Kusumi T, Kushima R, et al. Characterization of perineural invasion as a component of colorectal cancer staging. *Am J Surg Pathol.* 2013;37:1542-9.
- Vassiliou I, Arkadopoulos N, Theodosopoulos T, Fragulidis G, Marinis A, Kondi-Paphiti A, et al. Surgical approaches of resectable synchronous colorectal liver metastases: timing considerations. *World J Gastroenterol.* 2007;13 (9):1431-4.
- Vermeulen PB, Colpaert C, Salgado R, et al. Liver metastases from colorectal adenocarcinomas grow in three patterns with different angiogenesis and desmoplasia. *J Pathol.* 2001; 195 (3):336-342.
- Yamaguchi J, Komuta K, Matsuzaki S, Okudaira S, Fujioka H, Kanematsu T. Mode of infiltrative growth of colorectal liver metastases is a useful predictor of recurrence after hepatic resection. *World J Surg.* 2002;26(9):1122-5.
- Yamamoto J, Shimada K, Kosuge T, Yamasaki S, Sakamoto M, Fukuda H. Factors influencing survival of patients undergoing hepatectomy for colorectal metastases. *Br J Surg.* 1999;86(3):332-7.
- Yamamoto J, Sugihara K, Kosuge T, Takayama T, Shimada K, Yamasaki S, et al. Pathologic support for limited hepatectomy in the treatment of liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg.* 1995;221(1):74-8.
- Wakai T, Shirai Y, Sakata J, Valera VA, Korita PV, Akazawa K, et al. Appraisal of 1 cm hepatectomy margins for intrahepatic micrometastases in patients with colorectal carcinoma liver metastasis. *Ann Surg Oncol.* 2008;15(9):2472-81.

Wiggans MG, Shahtahmassebi G, Malcolm P, McCormick F, Aroori S, Bowles MJ, et al. Extended pathology reporting of resection specimens of colorectal liver metastases: the significance of a tumour pseudocapsule. *HPB (Oxford)*. 2013;15(9): 687-94.

Wilson SM, Adson MA. Surgical treatment of hepatic metastases from colorectal cancers. *Arch Surg*. 1976;111:330-4.

Zakaria S, Donohue JH, Que FG, Farnell MB, Schleck CD, Ilstrup DM, et al. Hepatic resection for colorectal metastases value for risk scoring systems? *Ann Surg*. 2007;246(2):183-91.

Zlobec I, Baker K, Minoo P, Hayashi S, Terracciano L, Lugli A. Tumor border configuration added to TNM staging better stratifies stage II colorectal cancer patients into prognostic subgroups. *Cancer*. 2009;115:4021-9.

Zlobec I, Minoo P, Terracciano L, Baker K, Lugli A. Characterization of the immunological microenvironment of tumour buds and its impact on prognosis in mismatch repair-proficient and -deficient colorectal cancers. *Histopathology* 2011;59(3):482-95.

Apêndices

Apêndice 1. Exemplo de carta para autor do estudo incluído.

Dear Dr Ueno,

We are in the process of performing a systematic review entitled 'Histopathological prognostic factors as surrogate markers for colorectal cancer liver metastases' registered in PROSPERO (International Prospective Register of Systematic Reviews) database under the number CRD42018106224.

During our search for studies, we have noticed your interesting study reported Ann Surg. 2000 Jan;231(1):59-66.

On this study we would like to know the following information that were not presented in your publication:

1. Which was the exclusion criteria.
2. Standard deviation of age.
3. If participants used chemotherapy please send percentage and whether it was pre- or postoperative.
4. Criteria that you used to the following prognostic variables: degree of tumor differentiation, lymphatic invasion and vascular invasion.
5. Were valid methods (i.e., pathologists blinded) used for identification of the prognosis factors for all participants included in the case series?
6. Definition of both overall survival and disease free survival
7. Percentage of both overall survival and disease free survival for all the prognostic variables you have studied.
8. Mean or median in months for overall survival and disease free survival for all the prognostic variables you have studied.
9. Hazard ratio (not odds ratio) with 95% CIs adjusted for overall survival and disease free survival for all the prognostic variables you have studied.

We know that we are asking you a lot of information and, therefore we would like to acknowledge you in our manuscript.

Looking forward to being in touch with you, I remain with the very best wishes from my co-reviewers, and me.

Sincerely yours,

Dr Cássio Oliveira

From the Digestive Surgery Division, Department of Gastroenterology, University of São Paulo Medical School, São Paulo, Brazil