

# Evaluación de la respuesta patológica al tratamiento de las metástasis hepáticas del cáncer colorrectal. ¿Cuál es la situación actual?

M.<sup>a</sup> LUISA GÓMEZ DORRONSORO<sup>1</sup>, PABLO AZCUE<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario de Navarra. Pamplona. Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra (IdISNA).* <sup>2</sup>*Departamento de Ciencias de la Salud. Universidad Pública de Navarra (UPNA). Pamplona*

## RESUMEN

La valoración de la respuesta patológica de las metástasis hepáticas del cáncer colorrectal con tratamiento neoadyuvante ha demostrado su valor pronóstico, a pesar del empleo de diferentes métodos de valoración. De forma paralela ha contribuido al desarrollo de un estudio estandarizado y detallado del informe anatomopatológico de estas piezas quirúrgicas con la necesidad de incluir múltiples parámetros que permiten una mejor estratificación de los pacientes en grupos de riesgo y una mayor aproximación a la verdadera biología del tumor. En este estudio, realizamos una revisión y actualización de los métodos propuestos hasta ahora y de su impacto clínico.

**PALABRAS CLAVE:** Respuesta patológica. Quimioterapia neoadyuvante. Metástasis hepáticas. Cáncer colorrectal. Factores pronósticos. Informe anatomopatológico.

## INTRODUCCIÓN

Más de un 50 % de los pacientes con cáncer colorrectal (CCR) desarrollan metástasis hepáticas (1) y aproximadamente un 50 % de estos pacientes sufren una recidiva en el hígado a los dos años tras la cirugía (2,3). La quimioterapia sistémica es capaz de reducir el riesgo de recidiva, favorecer la reseccabilidad de las metástasis e incluso mejorar la supervivencia en pacientes con lesiones irreseccables. La resección completa de las mismas, asociada a una buena respuesta al tratamiento quimioterápico, es la única opción curativa para estos pacientes (4,5).

## ABSTRACT

*The assessment of the pathological regression grade to neoadjuvant treatment in patients with liver metastasis from colorectal cancer has demonstrated its prognostic value, despite the use of different assessment methods. In addition, it has contributed to the development of a standardized and detailed pathological report, highlighting the need to include multiple parameters that allow a better stratification of patients into risk groups and a better approximation of the real tumor biology. In this study we have made a revision and update of the proposed assessment methodologies and their clinical impact.*

**KEYWORDS:** Pathologic regression grade. Neoadjuvant chemotherapy. Liver metastasis. Colorectal cancer. Prognostic factors. Histopathologic report.

La necesidad de evaluar la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante asociada o no a agentes biológicos –“terapia diana”– ha marcado el desarrollo de diversas técnicas de imagen (6,7) y un importante cambio en el estudio histopatológico de estas piezas quirúrgicas (8,9). Al mismo tiempo, la implantación de los comités multidisciplinares ha permitido acordar la utilidad de diversos factores histológicos en la evolución y tratamiento de los pacientes y la necesidad de aplicarlos.

Al igual que en otros tumores sólidos (mama, recto, esófago...) la respuesta patológica (RP) o grado de regresión tumoral se ha convertido en un dato esencial en el manejo de las metástasis hepáticas de CCR (MHCCR) (6,10).

La base de esta valoración patológica de respuesta es la estimación de la cantidad de tumor residual viable que persiste en la metástasis. Y esta valoración debe ser lo más estandarizada y sistematizada posible en todas las metástasis resecaadas.

#### MÉTODOS DE VALORACIÓN DE RESPUESTA

De forma didáctica podemos resumir que existen cinco métodos para medir el tumor residual viable en las MHCCR con intención pronóstica.

El método más sencillo es el defendido por Adam y cols., que se basa en la presencia o no de una respuesta patológica completa (11). Los pacientes con respuesta patológica completa evidenciaban una mayor supervivencia global.

Rubbia-Brandt y cols., tomando como ejemplo la valoración de respuesta empleada en el cáncer de recto (12), propusieron establecer cinco grados de regresión tumoral (TRG –*tumoral regression grade*–) basándose en la proporción de tumor viable frente a fibrosis y agrupándolos posteriormente en una respuesta mayor (TRG1-2), parcial (TRG3) y menor (TRG 4-5) (13).

Blazer y cols. realizan una medición del porcentaje de tumor viable en toda el área tumoral, diferenciando una respuesta completa (ausencia de células tumorales residuales), respuesta mayor (< 50 % de tumor residual) y respuesta menor (> 50 % de tumor residual) (14). Esta valoración de respuesta resultó ser un factor independiente predictivo para la supervivencia global en el análisis multivariable.

La constatación del patrón de crecimiento centrípeto en las MHCCR postratamiento con una mayor presencia de las células tumorales residuales en la periferia del nódulo metastásico (15), junto con el concepto de “halo peligroso” (“dangerous halo”) (16), van unidos al método de Maru y cols., que consiste en valorar esta respuesta mediante la medición del espesor de tumor residual en la interfase tumor-hígado normal (Fig. 1),

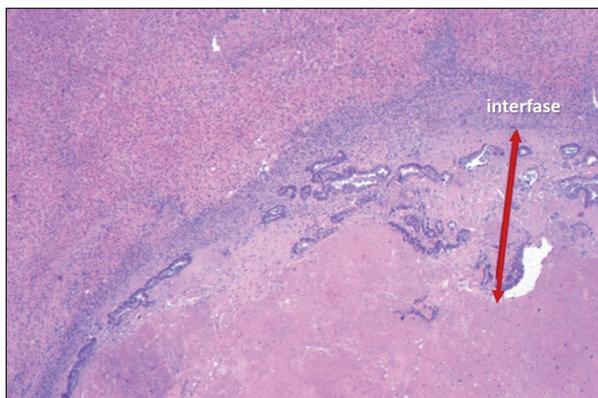


Fig. 1. Halo periférico y medición de la interfase tumor-hígado normal.

demonstrando su relación con el TRG (17) y su valor pronóstico para un espesor mayor o igual a 5 mm (18).

Por último, la propuesta de Sebagh y cols., basada en la suma del porcentaje de tumor viable y el tamaño del nódulo en centímetros (19).

Los grupos anteriormente mencionados realizan estudios retrospectivos con sus respectivos métodos y demuestran la importancia pronóstica de la respuesta patológica en sus series.

#### REVISIÓN DEL VALOR PRONÓSTICO DE LA RESPUESTA PATOLÓGICA EN ESTUDIOS POSTERIORES

A partir de estas propuestas, numerosos grupos han publicado sus resultados de valoración de la respuesta al tratamiento en las MHCCR, bien comparando los diferentes métodos o bien el valor pronóstico de los mismos en sus propios pacientes.

Tanaka y cols. confirman la respuesta completa patológica como un importante factor independiente de supervivencia (20) y Poultsides y cols. inciden en el mayor impacto de la fibrosis respecto de la necrosis o del moco (componentes presentes en la metástasis tras el tratamiento) (21).

Trabajos de Klinger y cols., Gruenberger y cols., y Stremitzer y cols. defienden la necrosis como una forma de respuesta al tratamiento, más frecuente en pacientes que llevan asociado un agente biológico (anti-EGFR, anti-VEGF) y con mejores respuestas patológicas (22-24). Chang y cols. valoran la necrosis y modificando los TRG (mTRG) consiguen estratificar los pacientes en dos grupos de riesgo de recidiva y muerte (mTRG1-2) y (mTRG3-4-5) con significación estadística (25).

Maru y cols., y Abengózar y cols. observan una disminución del espesor de la interfase tumoral en pacientes con tratamientos que llevan asociados agentes biológicos (17,18).

Un estudio comparativo de los métodos de valoración descritos por Dede y cols. concluye que el TRG y la medición del espesor tumoral en la interfase son los más útiles y muestran correlación con la supervivencia sin alcanzar en su estudio significación estadística (26).

Brouquet y cols., por su parte, defienden que la respuesta patológica evaluada como proporción de tumor, asociada a la medición de la interfase tumoral, son factores predictivos de supervivencia libre de enfermedad (27).

Estos estudios comentados coinciden en destacar el carácter retrospectivo de los mismos y las diferencias de unas series a otras en el tratamiento quimioterápico con oxaliplatino y/o irinotecán, y la asociación o no a agentes biológicos.

Como consecuencia surgen revisiones que analizan la importancia y el impacto tanto del grado de respuesta patológica, como de otros datos histológicos como: nú-

mero y tamaño del nódulo, estado del margen de resección y medición del mismo, presencia o no de invasión vascular, sinusoidal, linfática, biliar, perineural, “budding”, patrón de crecimiento, existencia o no de pseudocápsula, etc., factores que permiten valorar el riesgo de recidiva y la agresividad del tumor (8,10,28-31).

Además de los factores pronósticos, se insiste en la necesidad de realizar un análisis de las posibles alteraciones en el hígado no tumoral como consecuencia de la neoadyuvancia (28,32-35).

Revisiones publicadas por Serayssol y cols., Knijn y cols., y Wang y cols. coinciden en que, a pesar de no existir unanimidad en el método de valoración de la respuesta al tratamiento neoadyuvante, la respuesta patológica es un factor pronóstico relevante y que debe ser incluido en el informe anatómo-patológico (36-38).

## RECOMENDACIONES

Una respuesta patológica fiable y reproducible comienza con un estudio macroscópico sistemático y estandarizado de las metástasis reseçadas. El estudio debe incluir si se ha realizado una inclusión total de los nódulos, o diferentes cortes dependiendo del tamaño, o solo muestras del centro y periferia, y una clara definición del concepto de regresión total y de la respuesta global en caso de metástasis múltiples. Para algunos autores, el grado de respuesta (GR) global en metástasis múltiples es el de menor respuesta y para otros la media o mediana de los mismos (10).

Estas precisiones son necesarias para una definición de la respuesta patológica que sea reproducible y con valor pronóstico.

Existen distintas recomendaciones o guías para elaborar un estudio patológico sistemático de estas piezas como el “dataset” del Royal College of Pathologist (39), el protocolo propuesto por la Sociedad Española de Anatomía Patológica (SEAP), en colaboración con la Sociedad Española de Oncología Médica (9), y las publicaciones de Moreno Prats y cols., Fonseca y cols., Knijn y cols., y Gómez Dorronsoro y cols. (8,38,40,41).

Todas coinciden en defender el importante impacto en el pronóstico del grado de respuesta patológica y su relación con la respuesta clínica. La necesidad de su inclusión en el informe histológico final, aconsejando valorar la respuesta patológica mediante dos o incluso tres métodos de cuantificación (42).

## NUEVAS PROPUESTAS

La valoración de la infiltración linfocítica peritumoral en cáncer de colon bien sea mediante la cuantificación de linfocitos intratumorales (TILS) (43,44), marcadores inmunohistoquímicos anti-PD-L1 (45) o por Immunos-

core, que realiza una cuantificación digital de las densidades de linfocitos T, CD3+ y CD8+ en el centro y en el frente de invasión del tumor (46), han demostrado ser un factor pronóstico en la evolución del CCR y un reflejo de la influencia del microambiente peritumoral (47).

Okano y cols. analizan el infiltrado de linfocitos en las MHCCR, observando diferentes valores en el tumor primario y en las metástasis, y una mayor densidad de linfocitos en las metástasis tras neoadyuvancia (48).

El grupo de Cai y cols. obtiene un aumento significativo de la densidad de linfocitos en la interfase tumor-hígado normal en las MHCCR tras neoadyuvancia en los casos con buena respuesta patológica (TGR1-3) (49). Inaguma y cols., valorando el anticuerpo CD274 (B7-H1, PD-L1) mediante inmunohistoquímica, abogan por realizar esta valoración en el tumor primario y en las metástasis con el fin de planificar un tratamiento inhibidor del PD-L1 (50).

Mlecnik y cols. observan que la densidad de células inmunes y el Immunoscore en las MHCCR se asocian al grado de respuesta patológica y a la supervivencia, siendo un valor pronóstico muy significativo estadísticamente (51). Sugirieren que este mecanismo adaptativo de respuesta inmune puede tener relación con el riesgo de recidiva.

Recientemente, Zhang y cols. proponen una estratificación de riesgo en pacientes con MHCCR con tratamiento neoadyuvante mediante un *score* de riesgo que incluya una combinación de Immunoscore, el TRG y el CRS (*score* clínico de riesgo). Concluyen que el TRG tiene un valor pronóstico en la supervivencia global (OS) y tiempo libre de recidiva (RFS) en el grupo de pacientes de bajo riesgo y para RFS en los pacientes de alto riesgo (52).

## CONCLUSIONES

La valoración de la respuesta patológica al tratamiento neoadyuvante sigue siendo un factor pronóstico para supervivencia y recidiva en pacientes con MHCCR reseçadas.

En el informe anatomopatológico final se recomienda incluir dos métodos de valoración de respuesta: proporción de tumor viable y/o TRG en cada nódulo, y medición de la interfase tumoral.

Finalmente, este informe debe incluir otros datos macroscópicos e histológicos de las metástasis: número y tamaño del nódulo, estado del margen de resección y medición del mismo, presencia o no de invasión vascular, sinusoidal, linfática, biliar, perineural, tipo de patrón de crecimiento y existencia o no de pseudocápsula, “budding”, etc., que informan de la agresividad del tumor y riesgo de recidiva, y que permiten avanzar en el conocimiento de la biología del tumor, sin olvidar la valoración en el hígado no tumoral de las posibles alteraciones postratamiento.

Todos estos datos solo son fiables si se llevan a cabo mediante un estudio macroscópico minucioso y estandarizado de las metástasis hepáticas resecaadas.

*Conflicto de intereses: el Dr. Pablo Azcue es actualmente empleado de Servier Medical Affairs, sin embargo, no existe ninguna afiliación o intervención financiera de esta u cualquier otra organización o entidad con intereses financieros o científicos, con el trabajo aquí presentado. Los autores declaran que no existe ningún conflicto de interés.*

**CORRESPONDENCIA:**

M.<sup>a</sup> Luisa Gómez Dorronsoro  
Servicio de Anatomía Patológica  
Hospital Universitario de Navarra  
C/ Irunlarrea, 3  
31008 Pamplona  
e-mail: ml.gomez.dorronsoro@navarra.es

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Valderrama-Treviño AI, Barrera-Mera B, Ceballos-Villalva JC, Montalvo-Javé EE. Hepatic Metastasis from Colorectal Cancer. *Euroasian J Hepato-Gastroenterol* 2017;7(2):166-75.
2. Devaud N, Kanji ZS, Dhani N, Grant RC, Shoushtari H, Serrano PE, et al. Liver resection after chemotherapy and tumour down-sizing in patients with initially unresectable colorectal cancer liver metastases. *HPB* 2014;16(5):475-80.
3. Yamashita Y-I, Baba H. How can we predict hepatic insufficiency after resection of colorectal liver metastases? *Transl Cancer Res* 2017;6(S9):S1435-8.
4. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, Van Krieken JH, Aderka D, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2016;27(8):1386-422.
5. Brandi G, De Lorenzo S, Nannini M, Curti S, Ottone M, Dall'Orlio FG, et al. Adjuvant chemotherapy for resected colorectal cancer metastases: Literature review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2016;22(2):519.
6. Berardi G, De Man M, Laurent S, Smeets P, Tomassini F, Ariotti R, et al. Radiologic and pathologic response to neoadjuvant chemotherapy predicts survival in patients undergoing the liver-first approach for synchronous colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol* 2018;44(7):1069-77.
7. Egger ME, Cannon RM, Metzger TL, Nowacki M, Kelly L, Tatum C, et al. Assessment of Chemotherapy Response in Colorectal Liver Metastases in Patients Undergoing Hepatic Resection and the Correlation to Pathologic Residual Viable Tumor. *J Am Coll Surg* 2013;216(4):845-56.
8. 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* 2018;72(3):377-90.
9. Gómez-Dorronsoro M, Miquel R, Ortega L, Hördler C, Antúnez JR, Villar-Pastor CM, et al. Recomendaciones para el estudio patológico de las metástasis hepáticas de cáncer colorrectal tras neoadyuvancia. Consenso Nacional de la Sociedad Española de Anatomía Patológica. *Rev Esp Patol* 2014;47(2):90-8.
10. Barresi V, Fioravanzo A, Pecori S, Tomezzoli A, Reggiani Bonetti L. The histopathologic report of surgically resected colorectal liver metastases: What is clinically relevant? *Pathol - Res Pract* 2019;215(9):152547.
11. Adam R, Wicherts DA, de Haas RJ, Aloia T, Lévi F, Paule B, et al. Complete Pathologic Response After Preoperative Chemotherapy for Colorectal Liver Metastases: Myth or Reality? *J Clin Oncol* 2008;26(10):1635-41.
12. Suárez J, Vera R, Balén E, Gómez M, Arias F, Lera JM, et al. Pathologic response assessed by Mandard grade is a better prognostic factor than down staging for disease-free survival after preoperative radiochemotherapy for advanced rectal cancer. *Colorectal Dis* 2008;10(6):563-8.
13. 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(2):299-304.
14. Blazer DG, Kishi Y, Maru DM, Kopetz S, Chun YS, Overman MJ, et al. Pathologic Response to Preoperative Chemotherapy: A New Outcome End Point After Resection of Hepatic Colorectal Metastases. *J Clin Oncol* 2008;26(33):5344-51.
15. Ng JKS, Urbanski SJ, Mangat N, McKay A, Sutherland FR, Dixon E, et al. Colorectal liver metastases contract centripetally with a response to chemotherapy: A histomorphologic study. *Cancer* 2008;112(2):362-71.
16. Mentha G, Terraz S, Morel P, Andres A, Giostra E, Roth A, et al. Dangerous halo after neoadjuvant chemotherapy and two-step hepatectomy for colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2008;96(1):95-103.
17. Maru DM, Kopetz S, Boonsirikamchai P, Agarwal A, Chun YS, Wang H, et al. Tumor Thickness at the Tumor-normal Interface: A Novel Pathologic Indicator of Chemotherapy Response in Hepatic Colorectal Metastases. *Am J Surg Pathol* 2010;34(9):1287-94.
18. 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.
19. Sebahg M, Allard M-A, Cunha AS, Ruiz A, Araujo R, Lemoine A, et al. A proposed new method for assessing the pathological response to chemotherapy in resected colorectal liver metastases. *Br J Cancer* 2014;111(3):470-6.
20. Tanaka K, Takakura H, Takeda K, Matsuo K, Nagano Y, Endo I. Importance of Complete Pathologic Response to Prehepatectomy Chemotherapy in Treating Colorectal Cancer Metastases. *Ann Surg* 2009;250(6):935-42.
21. Poultides GA, Bao F, Servais EL, Hernandez-Boussard T, DeMatteo RP, Allen PJ, et al. Pathologic Response to Preoperative Chemotherapy in Colorectal Liver Metastases: Fibrosis, not Necrosis, Predicts Outcome. *Ann Surg Oncol* 2012;19(9):2797-804.
22. Klinger M, Tamandl D, Eipeldauer S, Hacker S, Herberger B, Kaczirek K, et al. Bevacizumab Improves Pathological Response of Colorectal Cancer Liver Metastases Treated with XELOX/FOLFOX. *Ann Surg Oncol* 2010;17(8):2059-65.
23. Gruenberger T, Arnold D, Rubbia-Brandt L. Pathologic response to bevacizumab-containing chemotherapy in patients with colorectal liver metastases and its correlation with survival. *Surg Oncol* 2012;21(4):309-15.
24. Stremtitz S, Stift J, Singh J, Starlinger P, Gruenberger B, Tamandl D, et al. Histological response, pattern of tumor destruction and clinical outcome after neoadjuvant chemotherapy including bevacizumab or cetuximab in patients undergoing liver resection for colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol EJSO* 2015;41(7):868-74.
25. Chang HHL, Leeper WR, Chan G, Quan D, Driman DK. Infarct-like Necrosis: A Distinct Form of Necrosis Seen in Colorectal Carcinoma Liver Metastases Treated with Perioperative Chemotherapy. *Am J Surg Pathol* 2012;36(4):570-6.
26. Dede K, Salamon F, Landherr L, Jakab F, Bursics A. Pathologic Assessment of Response to Chemotherapy in Colorectal Cancer Liver Metastases after Hepatic Resection: Which Method to Use? *Pathol Oncol Re.* 2015;21(1):173-9.

27. Brouquet A, Benoist S, Julie C, Penna C, Beauchet A, Rougier P, et al. Risk factors for chemotherapy-associated liver injuries: A multivariate analysis of a group of 146 patients with colorectal metastases. *Surgery* 2009;145(4):362-71.
28. Viganò L, Capussotti L, De Rosa G, De Saussure WO, Mentha G, Rubbia-Brandt L. Liver Resection for Colorectal Metastases after Chemotherapy: Impact of Chemotherapy-Related Liver Injuries, Pathological Tumor Response, and Micrometastases on Long-term Survival. *Ann Surg* 2013;258(5):731-42.
29. 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.
30. Cavalcante de Oliveira CV, Marques Fonseca G, Pirola Kruger JA, Sobroza de Mello E, Ferreira Coelho F, Herman P. Histopathological prognostic factors for colorectal liver metastases: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Histol Histopathol* 2021;36(2):159-81.
31. Gomez D, Zaitoun AM, De Rosa A, Hossaini S, Beckingham JJ, Brooks A, et al. Critical review of the prognostic significance of pathological variables in patients undergoing resection for colorectal liver metastases. *HPB* 2014;16(9):836-44.
32. Rubbia-Brandt L, Lauwers G, Wang H, Majno P, Tanabe K, Zhu A, et al. Sinusoidal obstruction syndrome and nodular regenerative hyperplasia are frequent oxaliplatin-associated liver lesions and partially prevented by bevacizumab in patients with hepatic colorectal metastasis. *Histopathology* 2010;56(4):430-9.
33. Zorzi D, Laurent A, Pawlik TM, Lauwers GY, Vauthey J-N, Abdalla EK. Chemotherapy-associated hepatotoxicity and surgery for colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2007;94(3):274-86.
34. Azcue P, Mercado M, Amat I, Galbete A, Gomez-Dorrnsoro M. Nodular Regenerative Hyperplasia and sinusoidal hepatic lesions in oxaliplatin based chemotherapy. *World J Pathol* 2020;9:1-12.
35. Stevenson HL, Prats MM, Sasatomi E. Chemotherapy-induced Sinusoidal Injury (CSI) score: a novel histologic assessment of chemotherapy-related hepatic sinusoidal injury in patients with colorectal liver metastasis. *BMC Cancer* 2017;17(1):35.
36. Serayssol C, Maulat C, Breibach F, Mokrane F-Z, Selves J, Guimbaud R, et al. Predictive factors of histological response of colorectal liver metastases after neoadjuvant chemotherapy. *World J Gastrointest Oncol* 2019;11(4):295-309.
37. Wang Y, Yuan Y-F, Lin H-C, Li B-K, Wang F-H, Wang Z-Q, et al. Pathologic response after preoperative therapy predicts prognosis of Chinese colorectal cancer patients with liver metastases. *Chin J Cancer* 2017;36(1):78.
38. Knijn N, de Ridder JAM, Punt CJA, de Wilt JHW, Nagtegaal ID. Histopathological evaluation of resected colorectal cancer liver metastases: what should be done? *Histopathology* 2013;63(2):149-56.
39. Wyatt J, Hübscher S, Goldin R. Dataset for histopathology reporting of liver resection specimens (including gall bladder) and liver biopsies for primary and metastatic carcinoma (2nd edition). The Royal College of Pathologists. PSU 200612 2012;1-51.
40. Moreno Prats M, Sasatomi E, Stevenson HL. Colorectal Liver Metastases: A Pathologist's Guide to Creating an Informative Report and Improving Patient Care. *Arch Pathol Lab Med* 2019;143(2):251-7.
41. Gómez Dorrnsoro ML, Vera R, Ortega L, Plaza C, Miquel R, García M, et al. Recommendations of a group of experts for the pathological assessment of tumour regression of liver metastases of colorectal cancer and damage of non-tumour liver tissue after neoadjuvant therapy. *Clin Transl Oncol* 2014;16(3):234-42.
42. Slama SB, Bacha D, Sassi A, Khadhar A, Bayar R, Bouraoui S, et al. Évaluation histologique de la régression tumorale des métastases hépatiques d'origine colorectale après traitement d'induction. *Tunis Med* 2017;95:854-8.
43. Chan LF, Sadahiro S, Suzuki T, Okada K, Miyakita H, Yamamoto S, et al. Tissue-Infiltrating Lymphocytes as a Predictive Factor for Recurrence in Patients with Curatively Resected Colon Cancer: A Propensity Score Matching Analysis. *Oncology* 2020;98(10):680-8.
44. Idos GE, Kwok J, Bonthala N, Kysh L, Gruber SB, Qu C. The Prognostic Implications of Tumor Infiltrating Lymphocytes in Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sci Rep* 2020;10(1):3360.
45. Jung DH, Park HJ, Jang HH, Kim S-H, Jung Y, Lee W-S. Clinical Impact of PD-L1 Expression for Survival in Curatively Resected Colon Cancer. *Cancer Invest* 2020;38(7):406-14.
46. Pagès F, Mlecnik B, Marliot F, Bindea G, Ou F-S, Bifulco C, et al. International validation of the consensus Immunoscore for the classification of colon cancer: a prognostic and accuracy study. *The Lancet* 2018;391(10135):2128-39.
47. Sun G, Dong X, Tang X, Qu H, Zhang H, Zhao E. The prognostic value of immunoscore in patients with colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Med* 2019;8(1):182-9.
48. Okano K, Maeba T, Moroguchi A, Ishimura K, Karasawa Y, Izui-shi K, et al. Lymphocytic infiltration surrounding liver metastases from colorectal cancer. *J Surg Oncol* 2003;82(1):28-33.
49. Cai Y, Lu X, Zhu X, Ju H, Sun W, Wu W. Histological tumor response assessment in colorectal liver metastases after neoadjuvant chemotherapy: impact of the variation in tumor regression grading and peritumoral lymphocytic infiltration. *J Cancer* 2019;10(23):5852-61.
50. Inaguma S, Lasota J, Felisiak-Golabek A, Kowalik A, Wang Z, Zieba S, et al. Histopathological and genotypic characterization of metastatic colorectal carcinoma with PD-L1 (CD274)-expression: Possible roles of tumour micro environmental factors for CD274 expression: Characterization of CD274-positive metastatic colorectal carcinoma. *J Pathol Clin Res* 2017;3(4):268-78.
51. Mlecnik B, Van den Eynde M, Bindea G, Church SE, Vasaturo A, Fredriksen T, et al. Comprehensive Intrametastatic Immune Quantification and Major Impact of Immunoscore on Survival. *JNCI J Natl Cancer Inst* 2018;110(1):97-108.
52. Zhang C, Wang X, Han J, Zhang R, Chen Z, Li Y, et al. Histological tumor response to neoadjuvant chemotherapy correlates to Immunoscore in colorectal cancer liver metastases patients. *J Surg Oncol* 2021;124(8):1431-41.