

## Trabajo Fin de Grado

**Influencia de la invasión microvascular tumoral sobre la supervivencia de los pacientes intervenidos por metástasis hepáticas de cáncer colorrectal en una unidad especializada**

**Influence of tumour microvascular invasion on the survival of patients operated on for liver metastases from colorectal cancer in a specialised unit**

Autor/es

Patricia Musgo Balana

Director/es

Dr. Vicente Manuel Borrego Estella  
Dra. Eva María Barrio Ollero

Departamento de Anatomía e Histología Humanas  
Facultad de Medicina

Curso académico 2021-2022

# **RESUMEN/ABSTRACT**

## RESUMEN

**Introducción:** La presencia de invasión microvascular (o linfovascular) intrahepática se ha relacionado con una peor supervivencia tras la resección hepática (RH) de las metástasis hepáticas de cáncer colorrectal (MHCCR) pero no se ha descrito extensamente en la literatura.

**Objetivos:** Evaluar en nuestra serie de pacientes intervenidos con MHCCR si la supervivencia ha variado en función de la presencia de invasión microvascular (o linfo-vascular) en el estudio histopatológico.

**Material y métodos:** Estudio retrospectivo con 120 pacientes intervenidos de MHCCR entre enero 2012 y marzo 2017. División en 2 cohortes en función de si hubo invasión microvascular (linfovascular) en el estudio histopatológico (n=30, 25%) o no (n=90, 75%). Codificación de 15 variables: dependientes del paciente, del CCR, de las MH, de la RH y del seguimiento. Se ha realizado un estudio histomorfológico convencional de la pieza con fijación en parafina y posterior tinción con hematoxilina eosina. Se realizó un análisis univariante mediante programa Stata®-16.1 considerando p-valor<0.05 como estadísticamente significativo. Las variables categóricas-cualitativas se compararon por un test- $\chi^2$  y las continuas con un test-T-Student para detectar diferencias entre los dos grupos. Las complicaciones postoperatorias (incluyendo mortalidad) se definieron a 90 días según la clasificación Clavien-Dindo 2009. Realizamos en ambas cohortes curvas de SG a 1-3-5 Kaplan-Meier comparadas por Logrank-test tras la primera hepatectomía.

**Resultados:** Ninguno de los factores estudiados dependientes del paciente (edad, p=0.816; sexo, p=0.732; riesgo ASA, p=0.785), del CCR (localización colon-recto, p=0.075; estadiaje tumoral, p=0.212), de la enfermedad metastásica (sincronicidad, p=0.134; localización bilobar, p=0.913; CEA al diagnóstico, p=0.549; hepatectomía mayor y menor, p=0.732), ni de la indicación de neoadyuvancia (p=0.497) mostró diferencias significativas en función de la afectación de la invasión microvascular. La morbimortalidad postoperatoria a 90 días no ha sido diferente (mortalidad, p=0.736; morbilidad, p=0.835). La supervivencia actuarial a 1, 3 y 5 años en la cohorte de no invasión microvascular fue 96.4%, 63.6% y 43% (seguimiento 38±24 meses) frente al 92.6%, 33.5% y 17% (seguimiento 22±15.7 meses) de la cohorte de invasión microvascular (p=0.030).

**Conclusiones:** En nuestra serie los pacientes intervenidos con MHCCR y con presencia de invasión microvascular (o linfo-vascular) en el estudio histopatológico han tenido peor supervivencia.

**Palabras clave:** Cáncer colorrectal, metástasis hepáticas, factores pronósticos, invasión microvascular, supervivencia.

## **ABSTRACT**

**Introduction:** The presence of intrahepatic microvascular (or lymphovascular) invasion has been associated with worse survival after hepatic resection (LR) of liver metastases from colorectal cancer (HCRH) but has not been extensively described in the literature.

**Objectives:** To evaluate in our series of patients who underwent surgery for LMCR whether survival varied according to the presence of microvascular (or lymphovascular) invasión on histopathology.

**Material and methods:** Retrospective study of 120 patients who underwent surgery for MHCCR between January 2012 and March 2017. Division into 2 cohorts according to whether there was microvascular (lymphovascular) invasion in the histopathological study (n=30, 25%) or not (n=90, 75%). Coding of 15 variables: patient-dependent, CRC-dependent, MH-dependent, HR-dependent and follow-up-dependent. A conventional histomorphological study of the specimen was performed with paraffin fixation and subsequent staining with haematoxylin eosin. Univariate analysis was performed using Stata®-16.1 software considering p-value<0.05 as statistically significant. Categorical-qualitative variables were compared by a Chi-squared test and continuous variables by a Student's T-test to detect differences between the two groups. Postoperative complications (including mortality) were defined at 90 days according to the Clavien-Dindo 2009 classification. We performed 1-3-5 Kaplan-Meier OS curves in both cohorts compared by Logrank-test after the first hepatectomy.

**Results:** None of the studied patient-dependent factors (age, p=0.816; sex, p=0.732; ASA risk, p=0.785), CRC (colon-rectal location, p=0.075; tumour staging, p=0.212), metastatic disease (synchronicity, p=0.134; bilobar location, p=0.913; CEA at diagnosis, p=0.549; major and minor hepatectomy, p=0.732), nor the indication for neoadjuvant treatment (p=0.497) showed significant differences according to the involvement of microvascular invasion. Postoperative morbidity and mortality at 90 days did not differ (mortality, p=0.736; morbidity, p=0.835). Actuarial survival at 1, 3 and 5 years in the non-microvascular invasion cohort was 96.4%, 63.6% and 43% (follow-up 38±24 months) versus 92.6%, 33.5% and 17% (follow-up 22±15.7 months) in the microvascular invasion cohort (p=0.030).

**Conclusions:** In our series, patients who underwent surgery with MHCCR and with the presence of microvascular (or lymphovascular) invasion in the histopathological study had worse survival.

**Keywords:** Colorectal cancer, liver metastases, prognostic factors, microvascular invasion, survival.

# **ABREVIATURAS**

<b>ANOVA</b>	Análisis de la varianza
<b>ASA</b>	American Society of Anesthesiologists
<b>ASCO</b>	American Society of Clinical Oncology-Sociedad Americana de Oncología Médica
<b>CC</b>	Cáncer de colon
<b>CCR</b>	Cáncer colorrectal
<b>CEA</b>	Antígeno Carcinoembrionario
<b>CEICA</b>	Comité de Ética de la Investigación de la Comunidad de Aragón
<b>CR</b>	Cáncer de recto
<b>CSC</b>	Células madre o stem cells
<b>DFS/SLE</b>	Disease Free Survival/Supervivencia libre de enfermedad (Recurrencia)
<b>DT</b>	Desviación típica
<b>ECO</b>	Ecografía
<b>hTERT</b>	Expresión de la telomerasa transcriptasa inversa humana (human telomerase reverse transcriptase)
<b>IC</b>	Intervalo de Confianza
<b>IHPBA</b>	International Hepato-Pancreato Biliary Association
<b>Me</b>	Mediana
<b>MH</b>	Metástasis hepáticas
<b>MHCCR</b>	Metástasis hepáticas de cáncer colorrectal
<b>NCCN</b>	National Comprehensive Cancer Network
<b>ng/ml</b>	nanogramo/mililitro
<b>OS/SG</b>	Overall Survival/Supervivencia Global
<b><i>p</i></b>	<i>p</i> -valor (Log Rank Test)
<b>PFA</b>	Paraformaldehído
<b>QT</b>	Quimioterapia
<b>RI</b>	Recorrido Intercuartílico
<b>RM</b>	Resonancia magnética
<b>R0</b>	Resección R0
<b>R1</b>	Resección R1
<b>R2</b>	Resección R2
<b>SLE</b>	Supervivencia libre de enfermedad
<b>TC/TAC</b>	Tomografía Computarizada/Tomografía Axial Computarizada
<b>TFG</b>	Trabajo fin de grado
<b>TNM</b>	Clasificación T (tamaño tumoral), N (ganglios-nodes), M (metástasis)
<b>UCI</b>	Unidad de cuidados intensivos
<b>X</b>	Media
<b>&gt;/≥/≤</b>	Mayor / Mayor o igual / Menor / Menor o igual

# ÍNDICE

<b>ABREVIATURAS</b>	
<b>ÍNDICE</b>	<b>1</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>3</b>
<b>HIPÓTESIS Y OBJETIVOS</b>	<b>9</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b>	<b>11</b>
<b>RESULTADOS</b>	<b>19</b>
<b>DISCUSIÓN</b>	<b>25</b>
<b>CONCLUSIONES</b>	<b>31</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>33</b>



# INTRODUCCIÓN

## SITUACIÓN ACTUAL EN EL TRATAMIENTO DE LAS METÁSTASIS HEPÁTICAS DE CÁNCER COLORRECTAL (MHCCR)

En la actualidad, existe suficiente experiencia como para considerar la resección hepática como el tratamiento de elección o gold standard, ya que es el único con capacidad de aumentar la supervivencia a largo plazo en pacientes con MHCCR e incluso conseguir su curación. Desafortunadamente, sólo entre el 10 y el 30% de los pacientes con MHCCR reúnen inicialmente los requisitos necesarios para someterse a dicho procedimiento. Las razones son: imposibilidad técnica para realizar una cirugía radical con márgenes adecuados de resección, la limitación funcional hepática debido a un volumen hepático residual estimado tras la cirugía incapaz de llevar a cabo las funciones vitales propias del hígado y, por la presencia de enfermedad extrahepática irresecable<sup>1-4</sup>. No obstante, en los últimos años se han producido importantes avances en el manejo de esta enfermedad, principalmente, en tres campos: la oncología (agentes antineoplásicos nuevos y más eficaces), la radiología intervencionista (técnicas de embolización portal y radiofrecuencia) y la cirugía (mejores instrumentos y nuevas técnicas quirúrgicas). Estos avances radiológicos y quirúrgicos, junto con el desarrollo de una QT neoadyuvante y adyuvante mucho más eficaz, han llevado a los equipos multidisciplinares a un manejo más agresivo de los pacientes con MHCCR, aumentando de forma gradual y eficaz la tasa de resecabilidad (15-20%), llegando al 20-30% de la totalidad de los casos<sup>1-4</sup>.

Dado que la resección hepática es el único tratamiento disponible con intención potencialmente curativa y con el fin de aumentar el número de pacientes que se beneficiarían del tratamiento quirúrgico, a lo largo de esta última década se ha producido un cambio en los criterios “clásicos” de selección de los enfermos con MHCCR, evolucionando hacia unos criterios menos restrictivos y más “ampliados” con el objetivo de rescatar y convertir en resecables a los pacientes que inicialmente tienen lesiones irresecables y sólo un equipo multidisciplinar descartará la resecabilidad de las MHCCR, decisión que no depende ni del número, ni del tamaño, ni de la localización, ni de la sincronidad, ni de la enfermedad extrahepática, etc.<sup>1-4</sup>

Bajo estas premisas, se han intervenido quirúrgicamente gran cantidad de pacientes de estas características obteniéndose una supervivencia global (SG; overall survival o OS) a los 5 años de la cirugía de un 20-58% y a los 10 años de un 16-36%, y una supervivencia libre de enfermedad (SLE; disease free survival o DFS) a los 5 años del 17-35%<sup>1-4</sup>.

## FACTORES PRONÓSTICOS DE LAS MHCCR

Existe un gran interés por identificar aquellos **factores pronósticos** asociados a un índice mayor de recurrencia, e incluso agruparlos en forma de escalas clínicas o scores pronósticos, en las que una mayor puntuación se asocia con una peor supervivencia<sup>1-4</sup>. Los factores pronósticos son aquellos que se correlaciona directamente con la supervivencia global o con el intervalo libre de enfermedad y que sirven como guía para estimar el beneficio potencial que el paciente puede obtener de la cirugía<sup>1-4</sup>.

Son innumerables los factores pronósticos que se han estudiado en distintos trabajos publicados, involucrados en el pronóstico y basados generalmente, en factores perioperatorios y en la extensión de la enfermedad (estadio y localización del tumor primario, grado de diferenciación celular del CCR, número, tamaño y localización de las MH, momento del diagnóstico, sincronidad con el CCR, radicabilidad de la cirugía, índice de transfusión por sangrado durante la cirugía, presencia de enfermedad extrahepática, etc)<sup>1-4</sup>.

En este contexto se han publicado nuevos factores pronósticos orientados a valorar la respuesta a la QT y que tienen un perfil clínico-radiológico, histopatológico y de respuesta inflamatoria<sup>4, 5</sup>. Existen otros marcadores pronósticos que son de perfil molecular como por ejemplo la determinación de la proteína p53, el anticuerpo monoclonal Ki-67, las células madre o stem cells (CSC), la inestabilidad de microsátélites, el número de copias del gen EGFR, la expresión de la telomerasa transcriptasa inversa humana (hTERT-human telomerase reverse transcriptase), las mutaciones en el gen K-ras (no nativo, no wt-wild type) en su codón 13 (algunas veces en el 12), las mutaciones en el gen N-RAS, las mutaciones en el B-RAF, PIK3CA y PTEN, etc.<sup>4, 5</sup>

Con el presente trabajo de fin de grado (TFG) intentaremos aportar nuestra experiencia de más de 10 años en el tratamiento quirúrgico de las MHCCR evaluando la influencia de la invasión microvascular tumoral presente en el estudio histopatológico como factor pronóstico de supervivencia en una unidad de referencia de cirugía hepática. La invasión microvascular (o linfo-vascular) no es un factor pronóstico muy presente en la bibliografía de las MHCCR de los últimos años por lo que nos ha parecido interesante focalizarnos concretamente en ella, independientemente de la presencia asociada de invasión biliar y perineural<sup>6-11</sup>.

## LA INVASIÓN MICROVASCULAR COMO FACTOR PRONÓSTICO HISTOPATOLÓGICO EN LAS MHCCR

La invasión microvascular se ha descrito como un factor pronóstico de mal pronóstico tras el análisis histopatológico de las piezas obtenidas tras la resección de **cáncer de colon primario (CC)** sin MHCCR en el momento de la cirugía<sup>12</sup>. La invasión de vasos venosos es un factor pronóstico negativo y su presencia, aunque no significa de forma inevitable diseminación metastásica, sí se correlaciona con una mayor frecuencia de ésta<sup>12</sup>. La invasión de vasos linfáticos y venosos (invasión linfo-vascular) en el CC se define como la presencia de celularidad neoplásica por fuera de la capa muscular atravesando la pared vascular o adherida a la capa endotelial, tanto de vasos sanguíneos como linfáticos localizados más allá de la pared muscular intestinal<sup>12</sup>. Se ha comprobado que la invasión de vasos venosos extramurales en relación a la pared muscular intestinal es un factor pronóstico negativo<sup>12</sup>. La afectación de venas y vénulas que son tributarias de la vena porta en el colon contribuyen a una diseminación hematógica<sup>12</sup>.

La diseminación vascular vía linfática o sanguínea puede ocurrir en una fase temprana de la historia natural de un cáncer de colon y, por tanto, provocar una afectación ganglionar linfoide y enfermedad diseminada, siendo un factor de mal pronóstico<sup>13</sup>.

La elevada frecuencia de CC en nuestro medio hace que continuamente se revisen los diferentes protocolos terapéuticos<sup>12</sup>, en particular en las fases avanzadas de la enfermedad (estadios III/IV), sin embargo, existen determinadas situaciones en los pacientes intervenidos de CC en estadios precoces de la enfermedad (estadios I/II), en los que se debe de considerar la administración de adyuvancia a la colectomía<sup>13</sup>. Este subgrupo de pacientes ha sido considerado por la mayoría de los autores como pacientes de alto riesgo<sup>12-15</sup> susceptibles de una mayor recurrencia tumoral y una menor supervivencia. Tanto las guías de oncología de referencia a nivel mundial ASCO (American Society of Clinical Oncology-Sociedad Americana de Oncología Médica)<sup>14</sup>, como las guías de la NCCN (National Comprehensive Cancer Network)<sup>15</sup>, han incluido dentro de este subgrupo de alto riesgo, a los pacientes con tumores T4, tumores complicados con obstrucción o perforación, tumores con disección de menos de 12 ganglios, tumores con invasión linfovascular y tumores pobremente diferenciados.

En el análisis multivariante del grupo japonés de la universidad de Kurume (Ogata et al<sup>16</sup>, 2005) sobre 190 pacientes, la invasión linfovascular se comportó como un factor pronóstico de mayor recurrencia y muerte después de una resección potencialmente curativa. Los autores concluyen que los pacientes con CC en estadio II que presenten metástasis en

los ganglios linfáticos mesentéricos o invasión linfovascular, tienen un mayor riesgo de recurrencia y muerte después de una resección potencialmente curativa, por lo que consideran razonable el uso de QT adyuvante.

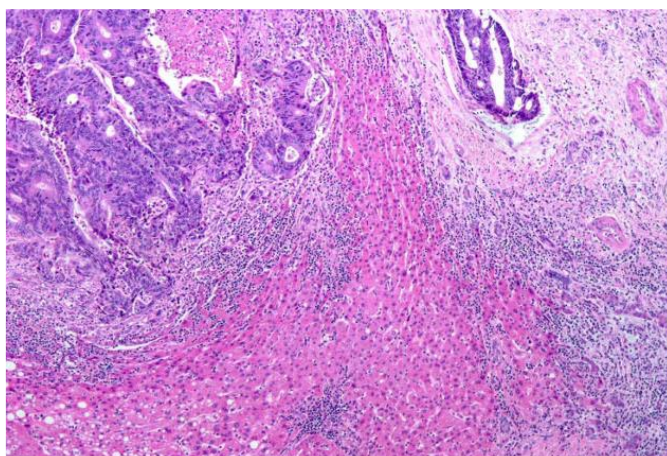
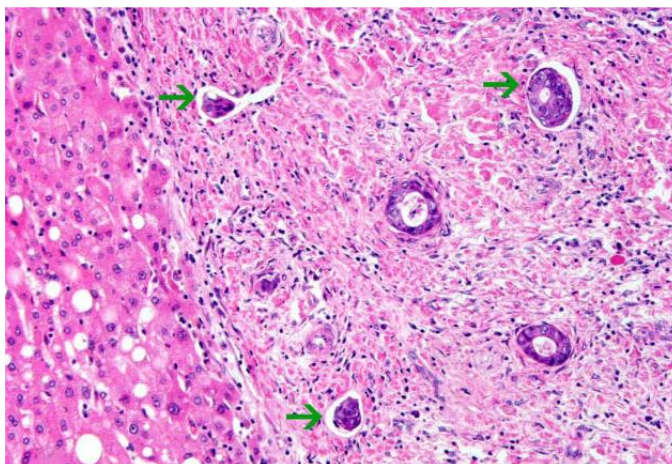
En la publicación del hospital español de Bellvitge (Santos et al<sup>17</sup>, 2013), sobre 432 pacientes con CC en estadio II, propusieron un índice pronóstico basado en 4 factores pronósticos identificados en el análisis multivariante: tumores T4, tumores con invasión linfática, vascular y/o perineural. La diferencia de supervivencias a 5 años en pacientes con estos factores pronósticos fue del 61% vs 93% de la de los pacientes sin estos factores clínico-patológicos.

El grupo del hospital taiwanés de La Defensa (Lin et al<sup>18</sup>, 2009) plantearon un estudio unicéntrico con 375 pacientes con CC en estadio II y los factores pronósticos asociados a una menor supervivencia libre de enfermedad fueron: tumores T4, invasión linfovascular, tumores ocluidos en el momento del diagnóstico y tumores con componente mucinoso. Para el grupo taiwanés, sólo los pacientes considerados de alto riesgo con presencia de 1 o más de los factores pronósticos citados se beneficiarían de QT adyuvante tras la colectomía.

En el contexto de las **MHCCR**, como hemos comentado anteriormente, la invasión linfo-vascular no se ha descrito extensamente en la literatura como un factor de mal pronóstico de supervivencia por sí mismo.

Estas características histomorfológicas relacionadas con mecanismos de diseminación tumoral intrahepática, han demostrado poseer cierto valor clínico para actuar como posibles factores pronósticos<sup>6-8</sup>. Para algunos autores<sup>7</sup>, la invasión linfovascular se ha establecido como un factor pronóstico negativo e independiente en relación con la aparición de recidivas tempranas, el intervalo de supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia total posterior a la resección del CCR. Para otros grupos<sup>7, 19-20</sup>, la presencia de invasión vascular intrahepática al igual que la diseminación linfática, biliar, sinusoidal y otras características histopatológicas como la expansión perineural y existencia de capsula fibrosa, se han relacionado con un elevado riesgo de recurrencia y una tasa de supervivencia inferior tras la realización de la resección hepática.

**Imagen 1.-** Invasión linfática intrahepática por células de adenocarcinoma (flechas verdes). **Imagen 2.-** Invasión microvascular intrahepática por células de adenocarcinoma. Ambas imágenes con tinción con hematoxilina-eosina y magnificación en microscopio x10.



Fuente: Gomez D, Zaitoun AM, De Rosa A, Hossaini S, Beckingham IJ, Brooks A. Critical review of the prognostic significance of pathological variables in patients undergoing resection for colorectal liver metastases. HPB. 2014; 16: 838.

Estas variables también influyen en la supervivencia de aquellos pacientes con tumores primarios hepáticos malignos y podrían resultar de utilidad en la selección de aquellos pacientes candidatos a recibir terapia adyuvante o de ser incluidos en ensayos clínicos<sup>6, 8, 19</sup>.

No obstante, no existe suficiente evidencia científica que permita asociar determinadas características histológicas (en este caso la invasión linfovascular) con la supervivencia en los pacientes diagnosticados con MH, puesto que la mayoría de los estudios relacionados ofrecen escasos resultados al respecto debido a la variabilidad de criterios de selección que imposibilita un análisis de grupos homogéneos de pacientes<sup>8, 19</sup>.

# **HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

**Hipótesis:**

La supervivencia de los pacientes intervenidos con metástasis hepáticas de cáncer colorrectal (MHCCR) no es estadísticamente diferente en función de la presencia de invasión microvascular (o linfo-vascular) en el estudio histopatológico.

**Objetivo principal:**

Evaluar en nuestra serie de pacientes intervenidos con MHCCR si la supervivencia ha variado en función de la presencia de invasión microvascular (o linfo-vascular) en el estudio histopatológico.

**Objetivos secundarios:**

- 1.- Realizar un análisis descriptivo en las cohortes de los factores dependientes del propio paciente, del tumor primario-CCR y de las MH. Del mismo modo, mostraremos los resultados a corto plazo (mortalidad y morbilidad postoperatoria) obtenidos tras la hepatectomía en los pacientes con MHCCR de ambos grupos.
- 2.- Comparar y analizar en nuestra serie qué características clínicas y patológicas diferencian a los pacientes con presencia de invasión microvascular en el estudio histopatológico respecto de los pacientes sin ella.



# **MATERIAL Y MÉTODOS**

## **MATERIAL**

Siguiendo la misma metodología que otros trabajos de nuestro grupo<sup>21</sup>, se ha realizado un estudio retrospectivo a partir de una base de datos completada de con los datos de 120 pacientes intervenidos quirúrgicamente de cualquier tipo de resección hepática con intención curativa. Todos los pacientes fueron diagnosticados de adenocarcinoma colorrectal confirmado histológicamente y presentaban MHCCR, sincrónicas o metacrónicas, consideradas resecables en el momento de la decisión quirúrgica. Este estudio se inició en enero de 2012, finalizando la recogida de datos de nuevos casos para este trabajo en marzo de 2019, con el posterior seguimiento ambulatorio de los pacientes en consulta.

El trabajo se ha desarrollado dentro de la Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática y Trasplante Hepático del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa” de Zaragoza.

Todos los casos se analizaron individualmente en el Comité de Tumores de nuestro hospital que semanalmente realiza una sesión multidisciplinar con la participación de radiólogos, radioterapeutas, digestólogos, anatomopatólogos, anestesiólogos, oncólogos y cirujanos hepáticos.

Tras solicitar al Comité de Ética de la Investigación de la Comunidad de Aragón (CEICA) la pertinencia de nuestro trabajo, en todo momento se ha mantenido el secreto profesional respecto a los datos de los pacientes siendo escrupulosamente cuidadosos en el manejo de los mismos. Todos los datos referentes al paciente, así como las exploraciones complementarias diagnósticas, los aspectos relacionados con la técnica quirúrgica y el seguimiento se incluyeron en un protocolo de recogida de datos.

No fueron incluidos en nuestro estudio pacientes con resecciones R2 (resecciones hepáticas con márgenes macroscópicamente afectados). Del mismo modo, fueron también criterios de exclusión del estudio los pacientes en los que tras realizar la laparoscopia o laparotomía se evidenció carcinomatosis peritoneal y no se realizó ningún tipo de resección ni del CCR ni de las MH dado que consideramos que no son el objetivo de este trabajo. Una vez descartada la existencia de contraindicación para la cirugía mayor, así como de enfermedad tumoral diseminada, el único criterio para la selección de enfermos fue la posibilidad de llevar a cabo a priori una resección completa-R0 de toda la enfermedad tumoral<sup>4, 5, 21</sup>.

Todos los datos del análisis histológico de la enfermedad hepática han sido referentes a la pieza quirúrgica obtenida tras realizar la primera hepatectomía<sup>4, 5, 21</sup>. Los patólogos no tuvieron información sobre los datos clínicos del paciente ni de los resultados en cuanto a supervivencia y recurrencia de la enfermedad<sup>4, 5, 21</sup>.

Para la obtención de los datos histológicos recogidos en la base de datos utilizada se realizó en su día un estudio histomorfológico básico<sup>4, 5, 21</sup> de la pieza de resección que incluye: número y máximo tamaño de la/s MH, mínimo margen de resección, porcentaje de necrosis-fibrosis-esteatosis en la/s MH, presencia de microsatelitosis, tipo de crecimiento tumoral, grado de diferenciación tumoral e invasión vascular, perineural y linfática. El análisis histológico convencional<sup>4, 5, 21</sup> se realizó mediante fijación en parafina del tejido con paraformaldehído (PFA) al 4% durante al menos 24 horas y posterior tinción con hematoxilina eosina. Se realizaron cortes desde el centro hasta la periferia de la lesión con un grosor de 5 mm. en la/s MH<sup>4, 5, 21</sup>, seleccionando cortes de todas las áreas macroscópicamente significativas.

Hemos pretendido evaluar la influencia de la invasión microvascular en el estudio histopatológico sobre la supervivencia de los pacientes intervenidos por MHCCR (n=120). Para ello, hemos dividido la muestra en 2 cohortes o grupos de pacientes en función de si hubo invasión microvascular en el estudio histopatológico (n=30, 25%) o no (n=90, 75%).

De acuerdo con Gómez et al<sup>19</sup>, la **invasión microvascular** se ha definido como la presencia de celularidad neoplásica en la luz vascular, ya fuese por células aisladas o grupos de células (clusters), sobrepasando el endotelio de los vasos sanguíneos (arteriales o venosos), en alguno de los cortes más representativos de la pieza quirúrgica tras su fijación y tinción. Asimismo, de acuerdo con Washington et al<sup>22</sup> se han incluido dentro de este subgrupo de pacientes, a aquellos con o sin presencia de células tumorales en el interior de un espacio linfático (**invasión linfo-vascular**)<sup>7, 19, 20, 23</sup> dada la dificultad descrita por algunos autores para diferenciarlas mediante tinción con hematoxilina eosina.

Los dos grupos se compararon según las características clínicopatológicas definidas posteriormente en nuestro estudio y tras ello, procedimos en las cohortes de pacientes a determinar y comparar los resultados obtenidos a largo plazo (curvas Kaplan-Meier de supervivencia a 1, 3 y 5 años).

La supervivencia se definió desde la fecha de la cirugía hepática hasta la de la última revisión clínica en consulta o el fallecimiento<sup>21</sup>. Quedaron excluidos del análisis estadístico de supervivencia global y libre de enfermedad, los pacientes que fallecieron en el postoperatorio inmediato<sup>21</sup>.

No se perdió durante el periodo de seguimiento del estudio a ningún paciente y todos los pacientes con MHCCR de nuestra serie, fallecieron por causa relacionada con el cáncer (recurrencia hepática o extrahepática de la enfermedad)<sup>21</sup>.

## **MÉTODOS**

### **1. METODOLOGÍA CLÍNICA<sup>21</sup>**

En los casos en los que la enfermedad hepática se consideró irresecable por imposibilidad de obtener un margen de tejido sano con suficiente hígado residual o en casos no óptimamente resecables por concurrir factores de mal pronóstico (lesiones múltiples, de gran tamaño, bilobares, sincrónicas, presencia de enfermedad extrahepática, etc.), se administró QT neoadyuvante, con el objetivo de lograr una reducción de la masa tumoral que hiciera posible una cirugía radical, reevaluando conjuntamente al paciente en el comité de tumores cada 3 meses.

Para nuestro grupo el diagnóstico preoperatorio o intraoperatorio de enfermedad extrahepática intraabdominal (como adenopatías del hilio hepático) no es una contraindicación para realizar la resección hepática y se procedió la misma siempre y cuando fuese R0 globalmente curativa. En los casos de enfermedad extrahepática extrabdominal (principalmente metástasis pulmonares) se valoró su resección de manera consensuada con el servicio de Cirugía Torácica, practicándose en primer lugar la resección hepática, seguida de la pulmonar a los 2-3 meses, tras 2-3 ciclos opcionales de QT adyuvante opcional a criterio del oncólogo, siempre y cuando ambas lesiones fuesen potencialmente resecables.

El tipo de incisión varía según la anatomía del enfermo y la preferencia del cirujano. Por norma general se realiza una laparotomía subcostal derecha (ampliada en algunos casos a la izquierda de la línea media del paciente o/y ampliada hacia el apéndice xifoides-incisión tipo “Mercedes”). Nuestro grupo también lleva a cabo la incisión en “J” descrita por Makuuchi. En todos los casos, durante la laparotomía o laparoscopia, antes de proceder a la resección hepática o/y colorrectal, se practicó una revisión cuidadosa de toda la cavidad abdominal. Tras la liberación y movilización hepática en función de las necesidades de la cirugía a realizar, se procedió a la palpación y a la ecografía intraoperatoria del hígado. Se utilizó un ecógrafo Aloka ProSound Alpha 5® con terminal en “T” de ecografía intraoperatoria con sonda multifrecuencia de 5 a 7.5 MHz y desde 2019 un ecógrafo BK5000 TriCore™ Analogic (BK Ultrasound®) con sonda para cirugía abierta (Surgical T-Shaped Transducer de BK Ultrasound®) y cirugía laparoscópica flexible (Flexible 4-way Laparoscopic Transducer de BK Ultrasound®).

La cirugía de las MH que realizamos se lleva a cabo atendiendo a los criterios anatómicos de Couinaud y del Comité Científico de la IHPBA que aprobó la clasificación de Brisbane<sup>24</sup>. Se considera resección hepática menor a aquella que implica la resección de 1 ó 2 segmentos hepáticos y mayor si la resección afecta a  $\geq 3$  segmentos<sup>25</sup>.

Para minimizar las pérdidas hemáticas, y a través del manejo anestésico, se mantiene una PVC <5 cm. H<sub>2</sub>O durante la sección del parénquima hepático; empleamos un bisturí ultrasónico Cavitron® CUSA Excel+™ 36 KHz Prim® S.A. Valleylab® y un sistema de sellado armónico tipo Harmonic Focus® (Ethicon Endosurgery-Johnson and Johnson). Aunque no sistemáticamente, cuando el equipo quirúrgico consideró necesario, se realizaron técnicas de exclusión vascular hepática total sin clampaje de la vena cava inferior (maniobra de Pringle asociada o no a clampaje de venas suprahepáticas) de 15 minutos de duración alternando con periodos de desclampaje de 5 minutos. A elección del cirujano el/los pedículo/s portal/es y/o vena/s suprahepática/s se seccionan y se ligan manualmente o con endograpadora (Powered Endopath® Stapler Echelon Flex™ 45 Compact Articulating Endoscopic Linear Cutter Reloads White 2.5 mm. 6 rows Ethicon Endosurgery-Johnson and Johnson).

Los pacientes ingresaron en la Unidad de Cuidados Intensivos de nuestro hospital cuando fue necesario, donde habitualmente permanecen unas 24-48 horas en función de su evolución. En el postoperatorio inmediato se controló la estabilidad hemodinámica del paciente, así como la dinámica respiratoria, y valoración y tratamiento del dolor postoperatorio a través de la administración de fármacos vía epidural o sistémica. Tras recibir el alta hospitalaria, todos los pacientes son derivados al servicio de Oncología de nuestro hospital para valoración de tratamiento adyuvante.

Con la finalidad de detectar lo más precozmente posible la posibilidad de recidiva tumoral y así proceder a su tratamiento, en nuestro hospital se define como opción de consenso la realización de controles protocolizados al alta de forma paralela y coordinada por las respectivas unidades de los servicios de Cirugía y de Oncología del hospital.

Todos los pacientes en los que se detectó una recidiva metastásica hepática tratable fueron sistemáticamente reevaluados por el comité multidisciplinar ya descrito.

## 2. METODOLOGÍA ESTADÍSTICA

A continuación, exponemos los parámetros analizados, la codificación de datos, protocolo estadístico y análisis estadístico realizado.

Todos los resultados se han registrado en una ficha personal e introducidos en una base de datos creada con el programa estadístico Stata® (Statistics/Data Analysis versión 16.1; Serial Number: 301606366458) StataCorp® LLC 1985-2019 (Texas, USA).

### A. FACTORES DEPENDIENTES DEL PACIENTE

1. **Edad** (años hasta la fecha de la hepatectomía)
2. **Sexo**
  - *Mujer*: 0
  - *Hombre*: 1
3. **Riesgo ASA<sup>26</sup>**
  - *ASA I*: 1
  - *ASA II*: 2
  - *ASA III*: 3
  - *ASA IV*: 4

### B. FACTORES DEPENDIENTES DEL CÁNCER COLORRECTAL INICIAL

1. **Clasificación TNM<sup>27</sup>** (T: 1, 2, 3, 4/N: 0, 1, 2/M: 0, 1)
2. **Estadio tumoral**
  - *Estadio I*: 1
  - *Estadio II*: 2
  - *Estadio III*: 3
  - *Estadio IV*: 4
3. **Localización tumor colorrectal**
  - *Colon*: 0
  - *Recto*: 1

### C. FACTORES DEPENDIENTES DE LAS METÁSTASIS HEPÁTICAS

1. **Sincronicidad de las MH con el CCR<sup>28</sup>**
  - *No*: 0
  - *Sí*: 1
2. **Localización**
  - *Unilateral*: 0
  - *Bilateral*: 1
3. **CEA al diagnóstico (ng/ml)**
4. **QT neoadyuvante prehepatectomía**
  - *No*: 0
  - *Sí*: 1

Se consideran metástasis sincrónicas aquellas que están presentes en el momento del diagnóstico del CCR o las que aparecen hasta los 3 meses siguientes. Las metástasis diagnosticadas a partir de los 3 meses desde el diagnóstico de CCR se consideran metacrónicas<sup>28</sup>.

#### **D. FACTORES DEPENDIENTES DE LA RESECCIÓN HEPÁTICA Y DEL SEGUIMIENTO**

##### **1. Nº segmentos resecados**

- Hepatectomía menor (<3 segmentos): 0
- Hepatectomía mayor (≥3 segmentos): 1

##### **2. Complicaciones postoperatorias**

- No: 0
- Sí: 1

##### **3. Mortalidad postoperatoria**

- No: 0
- Sí: 1

##### **4. Estancia media (días)**

##### **5. QT adyuvante posthepatectomía**

- No: 0
- Sí: 1

Se considera resección hepática menor a aquella que implica la resección de 1 ó 2 segmentos hepáticos y mayor si la resección afecta a ≥3 segmentos<sup>25</sup>.

Consideramos complicaciones postoperatorias a aquellas acontecidas durante los 90 días siguientes a la realización de la primera hepatectomía y definidas por la *Clasificación de Clavien y Dindo* en 2009<sup>29</sup>.

Respecto a las variables cuantitativas se ha obtenido una descripción de todas ellas mediante el cálculo de la medida de tendencia central (media [X] o mediana [Me]) y su medida de dispersión correspondiente (desviación típica [DT] o recorrido intercuartílico [RI]) con un intervalo de confianza del 95%. Para emplear una u otra (media [X] o mediana [Me]) hemos valorado la distribución de dicha variable con respecto a la “normal” mediante la prueba de Kolmogórov-Smirnov. Si la variable cuantitativa sigue una distribución “normal” (pvalor  $p > 0.05$ ) hemos utilizado como medida de tendencia central la media [X] y como medida de dispersión la desviación típica [DT]. Si la variable cuantitativa sigue una distribución no “normal” (pvalor  $p < 0.05$ ) hemos utilizado como medida de tendencia central la mediana [Me] y como medida de dispersión el recorrido intercuartílico [RI]. Para las variables cualitativas, se han calculado sus valores absolutos de frecuencias, así como sus porcentajes.

En cuanto a la estadística inferencial, para la comparación entre variables cuantitativas con una distribución “normal” se ha utilizado cuando la comparación fue entre dos medias, el Test T de Student-Fisher (si la prueba de Levene de calidad de varianzas tiene un *pvalor*  $p > 0.05$ , asumimos el *pvalor* de las varianzas iguales y en caso contrario con un *pvalor*  $p < 0.05$  asumimos el *pvalor* de las varianzas diferentes); y cuando la comparación fue entre más de dos medias, utilizamos el análisis de la varianza-ANOVA (asumiendo el *pvalor* de la asociación lineal por lineal). En aquellas comparaciones entre variables cuantitativas con distribución no “normal”, hemos utilizado las pruebas U de Mann-Whitney y de Kruskal-Wallis respectivamente, como pruebas no paramétricas. Respecto a las variables cualitativas, las comparaciones fueron establecidas mediante la utilización del Test de Chi cuadrado- $\chi^2$ .

El análisis de Kaplan-Meier es uno de los métodos de análisis de supervivencia más empleados, donde se presentan proporciones de pacientes vivos (enfermos o no) y fallecidos durante un tiempo determinado (1, 3 y 5 años después). Del mismo modo, en el análisis de supervivencia a largo plazo el programa estadístico tuvo en cuenta que todos los pacientes fallecieron por causas relacionadas con el cáncer.

Se ha asumido un nivel de significación  $\alpha$  del 0.05, debido a que es el que mejor se adapta a las pruebas de contraste de hipótesis de la estadística inferencial en las Ciencias Biomédicas porque conjuga los riesgos antagónicos alfa y beta. Consideramos a los valores de probabilidad “*p*” como estadísticamente significativos según un *pvalor*  $p < 0.05$ .



# RESULTADOS

**ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA Y ANÁLISIS UNIVARIANTE (Variables comparadas según la invasión vascular, n=120).**

		Grupo NO invasión microvascular	Grupo SI invasión microvascular	p
		Casos, n (%)	Casos, n (%)	
Factores dependientes del paciente				
Edad (años) (n=120)		90 (65.4±10.9)	30 (65.9±11.7)	0.816
Sexo (n=120)	Hombre	63 (70%)	20 (66.6%)	0.732
	Mujer	27 (30%)	10 (33.4%)	
Riesgo ASA (n=120)	ASA 1-2	73 (81%)	25 (83.3%)	0.785
	ASA 3-4	17 (19%)	5 (16.7%)	
Factores dependientes del tumor primario CCR				
Localización (n=120)	Colon	64 (71.1%)	15 (50%)	0.075
	Recto	25 (27.8%)	15 (50%)	
	Colon y recto	1 (1.1%)	0 (0%)	
Estadíaje tumoral (n=120)	Estadio I-II	11 (12.2%)	3 (10%)	0.212
	Estadio III-IV	79 (87.8%)	26 (86.7%)	
	Desconocido	0 (0%)	1 (3.3%)	
Factores dependientes de las MH				
Sincronicidad (n=120)	Si	56 (62.2%)	14 (46.7%)	0.134
	No	34 (37.8%)	16 (53.3%)	
Localización MH (n=120)	Unilateral	56 (62.2%)	19 (63.3%)	0.913
	Bilateral	34 (37.8%)	11 (37.7%)	
CEA al diagnóstico (ng/ml) (n=120)		86 (144.1±397)*	30 (155.5±518)*	0.549
QT neoadyuvante prehepatectomía (n=120)	No	60 (66.7%)	22 (73.3%)	0.497
	Si	30 (33.3%)	8 (26.7%)	

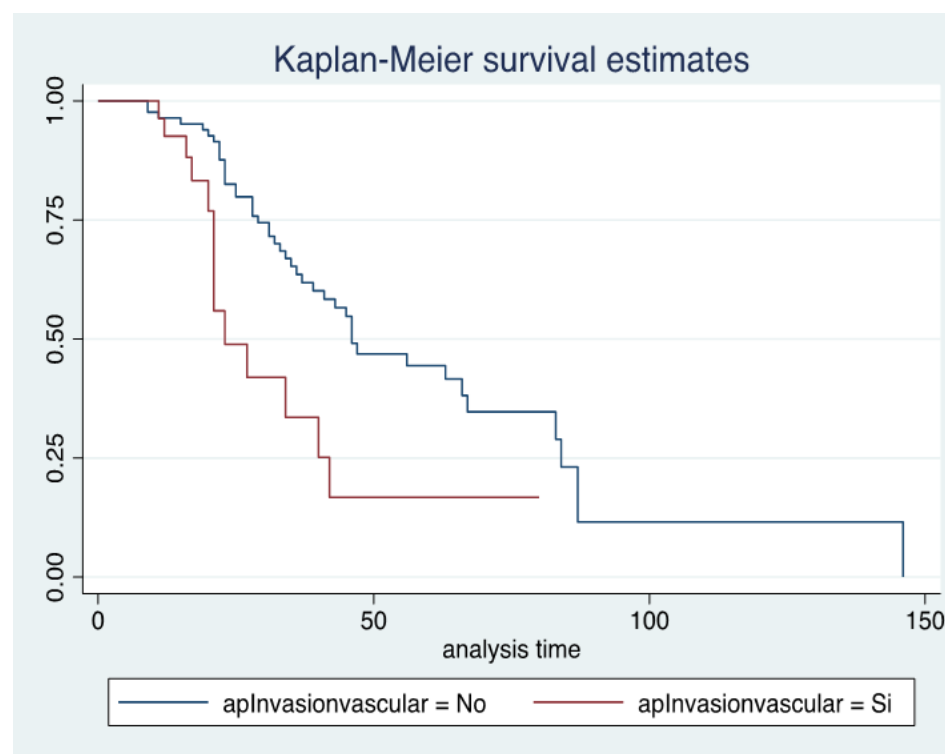
\* Si la variable cuantitativa sigue una distribución "no normal" (*p*valor  $p < 0.05$ ) mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov hemos empleado como medida de tendencia central la mediana [Me] y como medida de dispersión el recorrido intercuartílico [RI]. Para muestras independientes, realizamos una prueba de Levene para la igualdad de varianzas. Si el *p*valor  $p < 0.05$ , la prueba de la T para la igualdad de varianzas no asumirá varianzas iguales para esa variable. Si el *p*valor  $p > 0.05$ , la prueba de la T para la igualdad de varianzas asumirá varianzas iguales para esa variable.

	Grupo NO invasión microvascular	Grupo SI invasión microvascular	<i>p</i>
	Casos, n (%)	Casos, n (%)	
<b>Factores dependientes de la resección hepática y del seguimiento</b>			
<b>Nº segmentos resecados (n=120)</b>			
<i>Hepatectomía menor (&lt;3 segmentos)</i>	63 (70%)	20 (66.7%)	0.732
<i>Hepatectomía mayor (≥3 segmentos)</i>	27 (30%)	10 (33.3%)	
<b>Mortalidad ingreso postoperatorio (Grado V de Clavien y Dindo) (n=120)</b>			
<i>No</i>	88 (97.8%)	29 (96.7%)	0.736
<i>Sí</i>	2 (2.2%)	1 (3.3%)	
<b>Morbilidad ingreso postoperatorio (Grados I-IV de Clavien y Dindo) (n=120)</b>			
<i>No</i>	50 (55.6%)	18 (60%)	0.835
<i>Sí</i>	40 (44.4%)	12 (40%)	
<b>Estancia Media (días) (n=117)</b>	88 (15.3±23.6)*	29 (11.1±9.8)*	0.353
<b>QT adyuvante posthepatectomía (n=117)</b>			
<i>Sí</i>	45 (51.1%)	17 (58.6%)	0.683
<i>No</i>	43 (48.9%)	12 (41.4%)	

\* Si la variable cuantitativa sigue una distribución "no normal" (*p*valor  $p < 0.05$ ) mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov hemos empleado como medida de tendencia central la mediana [Me] y como medida de dispersión el recorrido intercuartílico [RI]. Para muestras independientes, realizamos una prueba de Levene para la igualdad de varianzas. Si el *p*valor  $p < 0.05$ , la prueba de la T para la igualdad de varianzas no asumirá varianzas iguales para esa variable. Si el *p*valor  $p > 0.05$ , la prueba de la T para la igualdad de varianzas asumirá varianzas iguales para esa variable.

### CURVAS DE SUPERVIVENCIA O DE KAPLAN-MEIER (Supervivencia actuarial tras la hepatectomía a 1-3-5 años)

		SUPERVIVENCIA ACTUARIAL				
		Seguimiento Follow up (meses), X±DT	1 año, %	3 años, %	5 años, %	<i>p</i>
invasión microvascular (n=117)						
	No	38±24	96.4%	63.5%	43%	0.03
	Sí	22±15.7	92.6%	33.5%	17%	



El **grupo de no invasión microvascular** consta de 90 pacientes, de los cuales 63 (70%) son hombres y 27 (30%) son mujeres. La edad media en este grupo es de  $65.4 \pm 10.9$  años. De ellos, 73 (81%) presentaban un riesgo ASA I-II y 17 pacientes (19%) un riesgo ASA III-IV. Respecto a la localización del tumor primario, en 64 pacientes (71.1%) el tumor primario se localizaba en colon, en 25 pacientes (27.8%) se localizaba en recto y en 1 paciente (1.1%) se diagnosticó un tumor en colon y recto de forma simultánea. Un total de 79 pacientes (87.8%) tenían un estadio III-IV mientras que 11 (12.7%) se encontraban en estadio tumoral I-II.

Las MH fueron diagnosticadas de forma sincrónica en 56 pacientes (62.2%) y de forma metacrónica en 34 (37.8%). Las MH se distribuyeron de forma unilateral en 56 pacientes (62.2%) y de forma bilateral en 34 (37.8%) pacientes. Previo al tratamiento quirúrgico de las MH, 30 pacientes (33.3%) fueron tratados con QT neoadyuvante mientras que 60 (66.7%) no recibieron este tratamiento. La mediana del valor de CEA en la cohorte no invasión microvascular fue de  $144.1 \pm 397$  ng/ml.

En 63 pacientes (70%) se realizó una hepatectomía menor y en 27 pacientes (30%) se realizó una hepatectomía mayor. Respecto a la morbilidad postoperatoria, 2 pacientes (2.2%) fallecieron (Clavien Dindo V), 40 (44.4%) sufrieron complicaciones de menor o mayor gravedad (Clavien Dindo I-IV) y 50 (55.6%) presentaron una evolución favorable sin complicaciones significativas. De los pacientes que no fallecieron en el postoperatorio inmediato en esta cohorte, la mediana de la estancia hospitalaria en la cohorte no invasión microvascular fue de  $15.3 \pm 23.6$  días.

De los pacientes que no fallecieron en el postoperatorio inmediato en esta cohorte, el tratamiento QT adyuvante tras la hepatectomía fue administrado a 45 pacientes (51.1%) mientras que 43 (48.9%) no recibieron este tratamiento.

El **grupo de pacientes con invasión microvascular** incluye 30 pacientes, de los cuales 20 (66.6%) son hombres y 10 (33.4%) son mujeres. La edad media de este grupo es de  $65.9 \pm 11.7$  años. De ellos, 5 (16.7%) presentaban un riesgo ASA III-IV y 25 pacientes (83.3%) un riesgo ASA I-II.

En cuanto a la localización del tumor primario, en 15 (50%) pacientes el tumor primario se localizaba en colon y en 15 (50%) pacientes se localizaba en recto. 26 pacientes (86.7%) se encontraban en estadio III-IV en el momento del diagnóstico del CCR, mientras que 3 (10%) se encontraban en estadio tumoral I-II y 1 paciente (3.3%) resultó desconocido.

Las MH fueron diagnosticadas de forma sincrónica en 14 pacientes (46.7%) y de forma metacrónica en 16 (53.3%). La distribución de las MH fue unilateral en 19 pacientes (63.3%) y de forma bilateral en 11 (37.8%) pacientes. Previo al tratamiento quirúrgico sobre las MH, 8 pacientes (26.7%) fueron tratados con QT neoadyuvante, mientras que 22 (73.3%) no recibieron este tratamiento. La mediana del valor de CEA en la cohorte invasión microvascular fue de  $155.5 \pm 518$  ng/ml.

Se realizó una hepatectomía menor en 20 pacientes (66.7%) y una hepatectomía mayor en 10 pacientes (33.3%).

Respecto a la morbilidad postoperatoria, 1 paciente (3.3%) falleció, 12 pacientes (40%) sufrieron complicaciones de distinta gravedad, y 18 (60%) presentaron una evolución favorable sin complicaciones. De los pacientes que no fallecieron en el postoperatorio inmediato en esta cohorte, la mediana de la estancia hospitalaria media fue de  $11.1 \pm 9.8$  días.

De los pacientes que no fallecieron en el postoperatorio inmediato en esta cohorte, llevaron QT adyuvante tras la hepatectomía 17 pacientes (58.6%) no siendo así en 12 pacientes (41.4%).

Al **comparar las dos cohortes de pacientes** ninguno de los factores estudiados dependientes del paciente (edad,  $p=0.816$ ; sexo,  $p=0.732$ ; riesgo ASA,  $p=0.785$ ), del cáncer primario (localización colon-recto,  $p=0.075$ ; estadiaje tumoral,  $p=0.212$ ), de la enfermedad metastásica (sincronicidad,  $p=0.134$ ; localización bilobar,  $p=0.913$ ; CEA al diagnóstico,  $p=0.549$ ), ni de la indicación de neoadyuvancia ( $p=0.497$ ) ha mostrado diferencias significativas en función de la afectación de la invasión microvascular.

El curso evolutivo de los pacientes basado en la morbilidad postoperatoria a 90 días no ha sido diferente en función de la invasión microvascular tumoral (mortalidad,  $p=0.736$ ; morbilidad,  $p=0.835$ ). La estancia media hospitalaria tampoco mostró diferencias significativas ( $p=0.353$ ). Ambos grupos fueron comparables en cuanto al porcentaje de pacientes sometidos a hepatectomía mayor y menor ( $p=0.732$ ). En cuanto a la indicación de tratamiento con QT adyuvante tras la hepatectomía, tampoco hubo diferencias entre ambos grupos ( $p=0.683$ ).

La supervivencia actuarial a 1, 3 y 5 años en la cohorte de no invasión microvascular fue 96.4%, 63.6% y 43% (a 1, 3 y 5 años respectivamente) con una media de seguimiento de  $38 \pm 24$  meses. En la cohorte de invasión microvascular fue 92.6%, 33.5% y 17% (a 1, 3 y 5 años respectivamente) con una media de seguimiento de  $22 \pm 15.7$  meses. El análisis evidenció diferencias significativas en cuanto a supervivencia entre ambas cohortes ( $p=0.030$ ) a favor del grupo que no presentaba invasión microvascular.

# DISCUSIÓN

Dado que la resección hepática es el único tratamiento disponible con intención potencialmente curativa en los pacientes con MHCCR, avalados por los resultados de otros grupos, consideramos la opción de realizar una hepatectomía en cualquier paciente (sin contraindicación para una cirugía mayor por comorbilidad asociada) en el que sea posible extirpar toda la enfermedad neoplásica respetando suficiente volumen/reserva funcional del parénquima hepático remanente<sup>1, 2</sup>.

Hoy en día no existe suficiente evidencia científica sobre un factor pronóstico de supervivencia ideal lo suficientemente fiable como para basar en uno de ellos una contraindicación absoluta para la resección hepática, principalmente por dos motivos: en primer lugar, porque la cirugía es el tratamiento gold standard, el único capaz de conseguir tasas de supervivencia elevadas e incluso la curación del paciente y es difícil contraindicar la cirugía en los casos en que se pueda conseguir una resección R0. En segundo lugar, se debe tener en cuenta que en todas las series publicadas hay pacientes que sobreviven a largo plazo en casos teóricamente de mal pronóstico lo que indica que existen factores biológicos inherentes al propio tumor no conocidos que determinan estas diferencias en la evolución<sup>1-3</sup>.

Algunos datos obtenidos en el postoperatorio, entre los que se encuentra el estudio histológico de la pieza de resección, nos pueden orientar hacia el pronóstico y la eficacia de la cirugía realizada, complementando con QT adyuvante los casos donde el anatomopatólogo encuentre parámetros de invasión y especial agresividad<sup>30</sup>. Okano et al<sup>31</sup> y Yamamoto et al<sup>32</sup> publicaron a finales de los años 90 la relación entre la microinvasión de las ramas subsidiarias de la vena porta, las de venas suprahepáticas y el espacio perineural, con una mayor recaída y una menor supervivencia tras la hepatectomía en pacientes con MHCCR.

La **invasión linfo-vascular** se ha descrito como un factor pronóstico de mal pronóstico tras el análisis histopatológico de las piezas obtenidas tras la resección de **cáncer de colon primario (CC)** sin MHCCR en el momento de la cirugía<sup>12</sup>. La diseminación vascular vía linfática o sanguínea puede ocurrir en una fase temprana de la historia natural de un cáncer de colon y, por tanto, provocar una afectación ganglionar linfoide y enfermedad diseminada, siendo un factor de mal pronóstico en numerosas series<sup>16-18</sup>. En el trabajo multicéntrico japonés de Okamoto et al<sup>9</sup> (2014) los depósitos discontinuos de células tumorales a nivel linfo-vascular (*skip lymphovascular invasion*) estuvieron relacionados con la aparición de MH tras presentar CCR. En un estudio reciente taiwanés (Lan et al<sup>20</sup>, 2021) los pacientes con MH sincrónicas respecto de las MH metacrónicas se relacionaron con mayor frecuencia de invasión linfo-vascular.



Este subgrupo de pacientes con invasión linfo-vascular en el CC primario, ha sido considerado por la mayoría de los autores como pacientes de alto riesgo<sup>16-18</sup> susceptibles de una mayor recurrencia tumoral y una menor supervivencia. Tanto las guías de oncología de referencia a nivel mundial ASCO (American Society of Clinical Oncology-Sociedad Americana de Oncología Médica)<sup>14</sup>, como las guías de la NCCN (National Comprehensive Cancer Network)<sup>15</sup>, han incluido dentro de este subgrupo de alto riesgo a los pacientes con tumores con invasión linfovascular entre otras de sus características y proponen la indicación de QT adyuvante tras la colectomía.

En el contexto de las **MHCCR**, como hemos comentado anteriormente, la invasión linfo-vascular no se ha descrito extensamente en la literatura como un factor de mal pronóstico de supervivencia por sí mismo<sup>6-11, 19, 20, 33</sup>. No obstante, no existe suficiente evidencia científica que permita asociar determinadas características histológicas (en este caso la invasión linfo-vascular) con la supervivencia en los pacientes diagnosticados con MH, puesto que la mayoría de los estudios relacionados ofrecen escasos resultados al respecto debido a la variabilidad en la propia definición de lo que este concepto y a la variabilidad de criterios de selección que imposibilita un análisis de grupos homogéneos de pacientes<sup>8, 19</sup>.

En este sentido, **metodológicamente**, hemos considerado a la **invasión microvascular o linfo-vascular** como la presencia de celularidad neoplásica en la luz vascular en alguno de los cortes más representativos de la pieza quirúrgica tras su fijación y tinción, criterio ya utilizado por otros autores como Gómez et al<sup>19</sup>. Asimismo, de acuerdo con Washington et al<sup>22</sup> hemos incluido dentro de este subgrupo de pacientes, a aquellos con o sin presencia de células tumorales en el interior de un espacio linfático<sup>19, 23, 33</sup> dada la dificultad para diferenciarlas mediante tinción con hematoxilina eosina. En nuestro Servicio de Anatomía Patológica están disponibles determinados anticuerpos monoclonales que generan una inmuno-reactividad específica y que ayudan a detectar específicamente la invasión biliar (CK-7), perineural (S-100), linfática (D2-40) y vascular (CD31). No obstante, este estudio inmunohistoquímico<sup>6, 8, 11, 19</sup> a día de hoy, no es rutinario dado el consumo de recursos y el coste económico que genera.

A diferencia de nuestro equipo, el estudio inmunohistoquímico sí fue realizado por el grupo holandés de Ridder et al<sup>8</sup> (2015), llegando a la conclusión de que la invasión linfática especialmente cuando se asociaba con la invasión vascular era un factor de mal pronóstico de supervivencia tras la resección de las MHCCR. Características similares entre su estudio y el nuestro fueron el tamaño muestral (124 pacientes vs 120) y una proporción de invasión linfática también solapable (26.6% vs 25%).

Mediante inmunohistoquímica, Korita et al<sup>11</sup> consideraron a la invasión linfática como un factor de mal pronóstico de supervivencia observando además que su presencia implicaba más probabilidad de presentar invadidos los ganglios del hilio hepático. Por este hecho, el grupo nipón<sup>26</sup> planteaba realizar sistemáticamente linfadenectomía hiliar ante la más mínima sospecha de afectación ganglionar por palpación, captación en el PET-TC preoperatorio o por muestreo aleatorio positivo.

En cuanto a los **resultados de supervivencia a largo plazo**, al comparar ambas cohortes, nuestro trabajo ha mostrado diferencias significativas en cuanto a la presencia de invasión linfo-vascular y una peor supervivencia a 5 años (17% vs 43%,  $p=0.030$ ). Aunque con algunas diferencias metodológicas, estos resultados están en la línea de los publicados por Ridder et al<sup>8</sup> (2015), Sasaki et al<sup>10</sup> (2002), Bockhorn et al<sup>33</sup> (2009) y Lupinnacci et al<sup>6</sup> (2014). Sin embargo, el grupo inglés de Gómez et al<sup>17</sup> (2014) no pudo relacionar a la invasión linfática, biliar o vascular con una peor supervivencia.

Sasaki et al<sup>10</sup> (2002) fueron los primeros en asociar invasión linfática con más recurrencia y peor supervivencia en los pacientes resecados con MHCCR y tras la tinción con hematoxilina eosina. Para el grupo de la Universidad de Oita<sup>10</sup>, la invasión linfática se asoció con una mayor agresividad tumoral y con mayor posibilidad de recurrencia extrahepática, sugiriendo la QT adyuvante como complemento a la hepatectomía en este subgrupo de pacientes. El grupo alemán de Bockhorn et al<sup>33</sup> (2009) también vinculó la presencia combinada de invasión linfática y vascular con una mayor recurrencia y una peor supervivencia independientemente de que la resección de las MHCCR fuese R0 o R1. Dado que en estos casos consideran que la resección hepática por sí misma no va a ser suficiente para conseguir supervivencias a largo plazo, plantean la utilización de QT postoperatoria en estos casos de especial mal pronóstico. Para este grupo, la presentación combinada de invasión linfática y vascular podría sugerir un crecimiento agresivo prematuro metastásico de células tumorales en el hígado, incluso en estadios precoces del CC primario<sup>7</sup>. Para el grupo brasileño de Lupinnacci et al<sup>6</sup> (2014) mediante estudio inmunohistoquímico, la invasión linfática se relacionó con una menor supervivencia, por lo que sugirieron al sistema linfático como la principal vía de diseminación de las MHCCR sobre la biliar, vascular o sinusoidal, en estos pacientes.

Desde nuestro punto vista, parecería razonable plantearse un abordaje agresivo en este tipo de pacientes basado en una **biopsia preoperatoria de las MHCCR** no solo para poder decidir sobre la indicación de QT neoadyuvante y adyuvante tras la hepatectomía, sino también para realizar una linfadenectomía hiliar (Korita et al<sup>11</sup>) en los casos donde esa biopsia

preoperatoria presente invasión linfática. En un futuro con una muestra más amplia de pacientes, creemos que sería interesante el realizar de rutina una biopsia preoperatoria de las MHCCR para ver como la combinación de los marcadores histológicos (como la invasión vascular) puede ayudar a identificar a aquellos pacientes que se beneficiarían de un abordaje agresivo combinando la neoadyuvancia con la cirugía y con la QT coadyuvante.

En lo que se refiere a la metodología de nuestro trabajo, los 2 grupos de pacientes estudiados en función de si hubo invasión linfo-vascular o no, se compararon según sus características clínicopatológicas, no encontrándose diferencias significativas entre ellas, por lo que hemos podido considerar a ambas **cohortes como bastante homogéneas entre sí**.

Ninguno de los factores estudiados dependientes del **paciente**, del **cáncer primario**, de las **MH**, ni de la indicación de la **QT neoadyuvante**, nos ha permitido prever **preoperatoriamente** en qué pacientes hubiese sido más probable encontrar invasión microvascular. Los factores relacionados con una mayor agresividad biológica tumoral (como el **estadio tumoral**, la **sincronicidad**, localización **bilobar** y niveles elevados de **CEA**) no se han relacionado con la presencia de invasión microvascular. Este hecho nos ha impedido realizar un perfil de paciente con una biología tumoral a priori más desfavorable<sup>34</sup> y que precisase de indicación de neo- y adyuvancia tras la cirugía del tumor primario o de las MH.

Actualmente hay gran interés en el impacto que tienen la especialización y la agrupación de casos sobre los resultados quirúrgicos de ciertas afecciones y se ha preconizado la **centralización** de algunas patologías, entre ellas la cirugía hepática, en determinados centros<sup>35</sup>. El Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa” de Zaragoza es un hospital de referencia de tercer nivel que posee la experiencia y la infraestructura necesarias para realizar resecciones hepáticas cumpliendo los estándares establecidos<sup>1, 2, 36</sup>. En nuestra serie de 120 pacientes sometidos a resección, los resultados de morbilidad y mortalidad a 90 días han sido del 51.7% (62/120 pacientes) y del 2.5% (3/120 pacientes), respectivamente. El curso evolutivo de los pacientes basado en la morbimortalidad postoperatoria a 90 días no ha sido diferente en función de la presencia de invasión microvascular en el estudio histopatológico ( $p=0.835$  y  $p=0.736$ ). No obstante, en ambos casos se respetaron los estándares de calidad publicados en la literatura. La **mortalidad** (grado V de la clasificación de Clavien y Dindo<sup>29</sup>) **del 2.5%**, cifra inferior al 5% considerada como aceptable en la mayoría de las series<sup>1, 2, 36</sup>, justifica en la actualidad un abordaje quirúrgico agresivo en nuestros pacientes con MHCCR y cumple los estándares de calidad actuales en una unidad de referencia de cirugía hepática como la nuestra. Nuestra cifra de **morbilidad postoperatoria del 51.7%** (grados I-IV de la clasificación de Clavien y Dindo<sup>29</sup>), está en consonancia con la

de otros grupos, sin embargo, ha sido superior a la obtenida por otros autores<sup>1, 2, 36</sup>. Esto puede deberse al hecho de que en nuestro estudio hemos considerado un periodo de 90 días tras la resección hepática para asumir las complicaciones como del postoperatorio inmediato mientras que estos mismos autores<sup>1, 36</sup> consideran un periodo inferior, pudiéndose subestimar la importancia de esta cirugía. Un posible sesgo de nuestro estudio podría ser la propia estratificación de las complicaciones postoperatorias en función de la clasificación de Clavien y Dindo<sup>29</sup> dado que es una clasificación rigurosa, hasta tal punto que considera como complicaciones grados I y II, a aquellas que condicionan un cambio en el seguimiento postoperatorio normal sin necesidad de tratamientos quirúrgicos, endoscópicos e intervencionismo radiológico pudiendo requerir de tratamiento farmacológico (incluida la transfusión sanguínea). Sin embargo, pensamos que esta forma de clasificación permite la unificación de criterios entre grupos (evita la disparidad de cifras en cuanto a morbilidad postoperatoria presente en la literatura), y es bastante precisa ya que se basa en las consecuencias terapéuticas derivadas de la complicación. Asimismo, esta clasificación ya ha sido aplicada en otros campos como el de la cirugía pancreática<sup>37</sup>, gástrica<sup>38</sup>, colorrectal<sup>39</sup> y urológica<sup>41</sup>.

Nuestro estudio, al igual que los de otros autores, tiene varias **limitaciones** por lo que los resultados aportados hay que interpretarlos con cierta cautela por diversas razones. Primero, al realizar un análisis retrospectivo, aunque haya sido sobre una base de datos completada prospectiva, y es posible que se hayan producido algunas limitaciones o sesgos de selección (validez interna) explicados tanto por la propia naturaleza del estudio como porque las cohortes de pacientes no se compararon entre sí al mismo tiempo.

Segundo, nuestro trabajo como el de otros ha sido unicéntrico y presenta un número de pacientes limitado si nos comparamos con algunos estudios de la literatura<sup>9, 33</sup> por lo que la generalización de nuestros resultados (validez externa) esté en cierta forma sesgada. Para minimizar estos sesgos, en el futuro sería interesante la elaboración de estudios prospectivos, multicéntricos y con mayor número de pacientes para poder extrapolar los resultados obtenidos a otros centros hospitalarios.

Tercero, aunque en nuestro estudio se ha tenido en cuenta la aplicación de QT neo y adyuvante, las diferencias en cuanto a la estructura sanitaria propia de cada país, la selección de pacientes, los protocolos utilizados, la duración, la toxicidad y la tasa de cumplimiento de la misma, hacen que algunos de los resultados sean difíciles de interpretar y comparar con los de otros grupos de trabajo<sup>11, 33</sup>.

# CONCLUSIONES

- 1.- En nuestra serie los pacientes intervenidos con MHCCR y con presencia de invasión microvascular (o linfo-vascular) en el estudio histopatológico, han tenido significativamente peor supervivencia que la de los pacientes sin ella.
- 2.- Ninguno de los factores estudiados dependientes del paciente, del cáncer primario, de las MH, ni de la indicación de la QT neoadyuvante, nos ha permitido prever preoperatoriamente en qué pacientes hubiese sido más probable encontrar invasión microvascular (o linfo-vascular).
- 3.- Los factores relacionados con una mayor agresividad biológica tumoral (como el estadio tumoral, la sincronidad, localización bilobar y niveles elevados de CEA) no se han relacionado con la presencia de invasión microvascular (o linfo-vascular).
- 4.- El curso evolutivo de los pacientes basado en la morbilidad postoperatoria a 90 días no ha sido diferente en función de la presencia de invasión microvascular en el estudio histopatológico. No obstante, en ambos casos se respetaron los estándares de calidad publicados en la literatura.

# **BIBLIOGRAFÍA**

1. Adam R, Hoti E, Bredt LC. *Estrategias oncoquirúrgicas en el cáncer hepático metastático*. Cir Esp. 2011; 89: 10-19.
2. de Haas RJ, Wicherts DA, Andreani P, Pascal G, Saliba F, Ichai P, Adam R, Castaing D, Azoulay D. *Impact of expanding criteria for resectability of colorectal metastases on short-and long-term outcomes after hepatic resection*. Ann Surg. 2011; 253: 1069-79.
3. Molinos-Arruebo I, Borrego Estella VM (dir.), Serrablo A (dir.). *Surgical treatment of patients with colorectal liver metastases in a third level hospital. Study of the survival prognostic factors*. University of Zaragoza Editions. 2013, 31. ISSN: 2254-7606. ISBN-10: 84-697-0170-3. ISBN-13: 978-84-697-0170-6.
4. Borrego-Estella VM, Hörndler-Argarate C, Molinos-Arruebo I, Ramia-Angel JM, Esarte-Munía JM, Serrablo A. *Histology and immunohistochemical analysis in patients with liver metastases for colorectal cancer based on tissue microarrays*. J Gastroenterol Hepatol Res. 2012; 1: 294-301.
5. Serrablo A, Paliogiannis P, Pulighe F, Borrego-Estella V, Hörndler C. *Impact of novel histopathological factors on the outcomes of liver surgery for colorectal cancer metastases*. Eur J Surg Oncol. 2016; 42:1268-77.
6. Lupinacci RM, Mello ES, Pinheiro RS, Marques G, Coelho FF, Kruger JAP. *Intrahepatic lymphatic invasion but not vascular invasion is a major prognostic factor after resection of colorectal cancer liver metastases*. World J Surg. 2014; 38: 2089-96.
7. Bockhorn M, Jain RK, Munn LL. *Active versus passive mechanisms in metastasis: do cancer cells crawl into vessels, or are they pushed?*. Lancet Oncol. 2007; 8: 444-8.
8. de Ridder JAM, Knijn N, Wiering B, de Wilt JHW, Nagtegaal ID. *Lymphatic Invasion is an Independent Adverse Prognostic Factor in Patients with Colorectal Liver Metastasis*. Ann Surg Oncol. 2015; 22: 638-45.
9. Okamoto Y, Mitomi H, Ichikawa K, Tomita S, Fujimori T, Igarashi Y, Study Group for Depth of Tumor Invasion projected by the Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR). *Effect of skip lymphovascular invasion on hepatic metastasis in colorectal carcinomas*. Int J Clin Oncol. 2015; 20: 761-6.
10. Sasaki A, Aramaki M, Kawano K. *Prognostic significance of intrahepatic lymphatic invasion in patients with hepatic resection due to metastases from colorectal carcinoma*. Cancer. 2002; 95: 105-11.
11. Korita PV, Wakai T, Shirai Y. *Intrahepatic lymphatic invasion independently predicts poor survival and recurrences after hepatectomy in patients with colorectal carcinoma liver metastases*. Ann Surg Oncol. 14: 3472-80.
12. Ligorred -Padilla LA. *Analysis of the influence of clinical and histopathological factors on cancer-specific survival in patients with surgical treatment for colon adenocarcinoma with evolution stage II to stage IV*. University of Zaragoza Editions. 2016, 26. ISSN: 2254-7606.
13. Quah HM, Chou JF, Gonen M, Shia J, Schrag D, Landmann RG, Guillem JG, Paty PB, Temple LK, Wong WD, Weiser MR. *Identification of patients with high-risk stage II colon cancer for adjuvant therapy*. Dis Colon Rectum. 2008; 51: 503-7.



14. Bardia A, Loprinzi C, Grothey A, Nelson G, Alberts S, Menon S, Thome S, Gill S, Sargent D. *Adjuvant chemotherapy for resected stage II and III colon cancer: comparison of two widely used prognostic calculators*. *Semin Oncol*. 2010; 37: 39-46.
15. Benson AB, Schrag D, Somerfield MR, Cohen AM, Figueredo AT, Flynn PJ. *American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer*. *J Clin Oncol*. 2004; 22: 3408-19.
16. Ogata Y, Torigoe S, Matono K, Sasatomi T, Ishibashi N, Shida S, Ohkita A, Mizobe T, Ikeda S, Ogou S, Ozasa H, Shirouzu K. *Prognostic factors after potentially curative resection in stage II or III colon cancer*. *Kurume Med J*. 2005; 52: 67-71.
17. Santos C, López-Doriga A, Navarro M, Mateo J, Biondo S, Martínez Villacampa M, Soler G, Sanjuan X, Paules MJ, Laquente B, Guinó E, Kreisler E, Frago R, Germà JR, Moreno V, Salazar R. *Clinicopathological risk factors of Stage II colon cancer: results of a prospective study*. *Colorectal Dis*. 2013; 15: 414-22.
18. Lin CC, Lin JK, Chang SC, Wang HS, Yang SH, Jiang JK, Chen WS, Lin TC. *Is adjuvant chemotherapy beneficial to high risk stage II colon cancer? Analysis in a single institute*. *Int J Colorectal Dis*. 2009; 24: 665-76.
19. Gomez D, Zaitoun AM, De Rosa A, Hossaini S, Beekingham IJ, Brooks A. *Critical review of the prognostic significance of pathological variables in patients undergoing resection for colorectal liver metastases*. *HPB*. 2014; 16: 836-44.
20. Lan YT, Chang S, Lin P, Lin C, Lin H, Huang S, Lin JK. *Clinicopathological and molecular features between synchronous and metachronous metastases in colorectal cancer*. *Am J Cancer Res*. 2021; 11: 1646-58.
21. Casas Sicilia E, Borrego Estella VM (dir.), Jiménez Bernadó A (dir.). *Análisis de la supervivencia y de las características clínico-patológicas de los pacientes intervenidos con metástasis hepáticas de adenocarcinoma colorrectal en función del margen de resección*. Departamento de Cirugía, Ginecología y Obstetricia, Facultad de Medicina, Universidad de Zaragoza, 2018. Trabajo Fin de Master en Iniciación a la Investigación en Medicina. TAZ-TFM-2018-147.
22. Washington MK, Berlin J, Branton P. *Protocol for the examination of specimens from patients with primary carcinoma of the colon and rectum*. *Arch Pathol Lab Med*. 2009; 133: 1539-51.
23. Kingston EF, Goulding H, Bateman AC. *Vascular invasion is underrecognized in colorectal cancer using conventional hematoxylin and eosin staining*. *Dis Colon Rectum*. 2007; 50: 1867-72.
24. *IHPBA Brisbane 2000 Terminology of Liver anatomy and resections*. *HPB*. 2000; 2: 333-9.
25. Capussotti L, Ferrero A, Viganò L. *Major liver resections synchronous with colorectal surgery*. *Ann Surg Oncol*. 2007; 14: 195-201.
26. Fitz-Henry J. *The ASA classification and peri-operative risk*. *Ann R Coll Surg Engl*. 2011; 93: 185-7.

27. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed.: *Colon and rectum*. En: Edge SB, Byrd DR, Compton CC et al. editors. New York, NY: Springer-Verlag, 2010. p. 143-164.
28. Capussotti L, Vigano L, Ferrero A, Lo Tesoriere R. *Timing of resection of liver metastases synchronous to colorectal tumor: proposal of prognosis-based decisional model*. Ann Surg Oncol. 2007; 14: 1143-50.
29. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD. *The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience*. Ann Surg. 2009; 250: 187-96.
30. Knijn N, de Ridder JA, Punt CJ. *Histopathological evaluation of resected colorectal cancer liver metastases: what should be done?* Histopathology. 2013; 63: 149-56.
31. Okano K, Yamamoto J, Moriya Y. *Macroscopic intrabiliary growth of liver metastases from colorectal cancer*. Surgery. 1999; 126: 829-34.
32. 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: 332-7.
33. Bockhorn M, Sotiropoulos G, Neuhaus J. *Prognostic impact of intrahepatic lymphatic and microvascular involvement in cases of colorectal liver metastases*. Int J Colorectal Dis. 2009; 24:845-50.
34. Truant S, Séquier C, Leteurtre E, Boleslawski E, Elamrani M, Huet G, Duhamel A, Hebbard M, Pruvot FR. *Tumour biology of colorectal liver metastasis is a more important factor in survival than surgical margin clearance in the era of modern chemotherapy regimens*. HPB (Oxford). 2015; 17: 176-84.
35. Eppsteiner RW, Csikesz NG, Simons JP, Tseng JF, Shah SA. *High volume and outcome after liver resection: surgeon or center?* J Gastrointest Surg. 2008; 12: 1709-16.
36. Capussotti L. *Surgical treatment of colorectal liver metastases*. Capussotti L, editor; Italia: Springer-Verlag. 2011. ISBN: 978-88-470-1808-2.
37. Casadei R, Ricci C, Pezzilli R, Calculli L, Rega D, D'Ambra M, Minni F. *Usefulness of the Clavien-Dindo classification after pancreaticoduodenectomy*. ANZ J Surg. 2011; 81: 747-8.
38. Nakagawa M, Kojima K, Inokuchi M, Kato K, Sugita H, Otsuki S, Sugihara K. *Identification of frequency, severity and risk factors of complications after open gastrectomy: Retrospective analysis of prospectively collected database using the Clavien-Dindo classification*. J Med Dent Sci. 2016; 63: 53-9.
39. Bosma E, Pullens MJ, de Vries J, Roukema JA. *The impact of complications on quality of life following colorectal surgery: a prospective cohort study to evaluate the Clavien-Dindo classification system*. Colorectal Dis. 2016; 18: 594-602.
40. Patidar N, Yadav P, Sureka SK, Mittal V, Kapoor R, Mandhani A. *An audit of early complications of radical cystectomy using Clavien-Dindo classification*. Indian J Urol. 2016; 32: 282-7.