

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA, GINECOLOGÍA Y
OBSTETRICIA
MÁSTER UNIVERSITARIO
“INICIACIÓN A LA INVESTIGACIÓN EN MEDICINA”



TRABAJO FIN DE MASTER

***“IMPORTANCIA DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS
DEPENDIENTES DE LOS PACIENTES Y
DE LA RESECCIÓN QUIRÚRGICA EN EL TRATAMIENTO
DEL CÁNCER DE COLON EN ESTADIO II”***

JOSÉ RAMÓN OLIVER GUILLÉN

Zaragoza, 2014

ÍNDICE

ÍNDICE	1
CAPÍTULO I.- INTRODUCCIÓN	3
CAPÍTULO II.- OBJETIVO	11
CAPÍTULO III.- MATERIAL Y MÉTODOS	13
CAPÍTULO IV.- RESULTADOS	24
CAPÍTULO V.- DISCUSIÓN	27
CAPÍTULO VI.- CONCLUSIÓN	38
CAPÍTULO VII.- BIBLIOGRAFÍA	40

I. INTRODUCCIÓN

I.1.- Epidemiología del cáncer colorrectal

El cáncer colorrectal (CCR) es una patología oncológica frecuente¹⁻¹⁶ que a nivel mundial, es el tercero en frecuencia en el sexo masculino en países desarrollados (tras los tumores de pulmón y próstata), y el segundo en el sexo femenino (tras el cáncer de mama), con una incidencia aproximada de 1235000 casos al año en todo el mundo (663000 hombres, 10% del total de tumores malignos; y 571000 mujeres, 9.4% del total de tumores malignos), representando de forma global alrededor del 9.8% de todos los tumores malignos diagnosticados¹⁷⁻²³. El CCR es el cuarto cáncer más letal tras el cáncer de pulmón, la totalidad de los tumores hepáticos y el cáncer de estómago, con un número de muertes cada año que supera las 609000 (en hombres 320000, 7.6% del total de muertes por cáncer; 288000 en mujeres de, 8.2% del total) y equivale al 8.1% de muertes por cáncer. Presenta una prevalencia estimada a 5 años de más de 3260000 casos. Más del 60% de los casos tienen lugar en países desarrollados¹⁷⁻²³.

En la Unión Europea, el CCR es el tercero en frecuencia con una incidencia aproximada de 334000 casos al año (182600 hombres, 13.7% del total; y 151400 mujeres, 13.5% del total), representando alrededor del 13.7% de todos los tumores malignos diagnosticados en la UE. El CCR provoca un número de muertes cada año que supera las 149150 (en hombres 80150, 11.6% del total; y en mujeres de 69000, 12.8% del total) y equivale al 12.1% de muertes por cáncer. Presenta una prevalencia estimada a 5 años de más de 924800 casos. No obstante, considerando ambos sexos, es el cáncer más frecuente en la UE y también en nuestro país¹⁷⁻²³.

En España, el CCR es el tercero en frecuencia con una incidencia aproximada de 28550 casos al año (16670 hombres, 13.9% del total; y 11880 mujeres, 15.4% del total), representando alrededor del 14.5% de todos los tumores malignos diagnosticados en nuestro país. La incidencia en España se puede considerar alta en ambos sexos; sin embargo en un contexto exclusivamente europeo, se puede considerar media-baja. Dentro del CCR, el CC representa un 60% en los hombres y un 70% en las mujeres y el CR, un 40% en los hombres y un 30% en las mujeres¹⁷⁻²³.

El CCR en España provoca un número de muertes cada año que supera las 14300 (en hombres 8310, un 12.7% del total; y en mujeres de 5990, 15.6% del total) y equivale al 14.5% de muertes por cáncer. Presenta una prevalencia estimada a 5 años de más de 79430 casos¹⁷⁻²³.

La edad promedio de presentación del cáncer de colon es de 68 años en los hombres y de 70 años en las mujeres, en el caso del cáncer de recto es de 69 años para los hombres y de 70 años para las mujeres¹⁷⁻²³. Los CCR hereditarios no polipósicos (Síndrome de Lynch), en los que existe

una inestabilidad de microsátélites²⁴⁻²⁷, se asocian generalmente a series de individuos más jóvenes^{20-22, 28}.

Los indicadores de mortalidad por cáncer en España son a nivel nacional, mientras otras informaciones como la incidencia y supervivencia, son recogidas y analizadas por los Registros de Cáncer de Base Poblacional (RCBP), que cubren solo una parte del país^{23, 29, 30}. Los datos del RCBP de Zaragoza publicados en *Cancer Incidence in Five Continents* en su último volumen, periodo de 1996-2000, revelan que fueron registrados 1230 casos en hombres [tasa ajustada a población mundial de 29.4 (tasa cruda-TC 59.7) casos por 100000 habitantes/año] y en mujeres 955 casos [tasa ajustada de 18.5 (TC 44.2) casos por 100000 habitantes/año]^{23, 31}. Bezerra de Souza et al²³ han publicado recientemente que las proyecciones indican que el CCR en España sigue una tendencia de aumento en la incidencia, mortalidad y prevalencia en hombres y reducción en mujeres, por lo que se necesitan planificar medidas de prevención y tratamiento más efectivas.

I.2.- La cirugía laparoscópica en el tratamiento del cáncer colorrectal

La cirugía laparoscópica (CL) es aceptada en la actualidad como el abordaje quirúrgico de elección en las colecistectomías, técnicas antirreflujo³²⁻³⁴ y cirugía bariátrica³⁴. Después de la primera colecistectomía laparoscópica realizada en 1985, esta técnica creció un 73.7% hasta 1992³³. Lo mismo ocurrió tanto con la cirugía antirreflujo como con la cirugía bariátrica que, desde 1998 a 2004, pasó de realizarse en un 2.1% de los casos a un 76%³⁴. Sin embargo, en la cirugía colorrectal, después de dos décadas de la primera colectomía laparoscópica (Jacobs et al³⁵, 1991), su implantación ha sido más lenta de lo esperada en un principio³²⁻³⁶ y desde 1991 solamente creció un 24.3% hasta 2005 y un 41.6% hasta 2010³³. Los avances tecnológicos han permitido introducir la CL en el tratamiento de las enfermedades colorrectales. Sin embargo, mientras la CL colorrectal fue rápidamente aceptada para el tratamiento de condiciones benignas, diversas razones frenaron la utilización de la laparoscopia en el tratamiento del CCR³⁶⁻³⁹. En nuestra comunidad⁴⁰, la implantación de esta técnica ha sido muy lenta principalmente por dos factores³⁶⁻³⁹: por un lado, la dificultad de aprender y realizar una técnica exigente para el cirujano, que precisa de un equipo quirúrgico entrenado y con alto nivel de experiencia tanto en cirugía laparoscópica como en cirugía oncológica colorrectal; por otro lado, a partir de los años 1993 y 1994 muchos grupos presentaron sus resultados, en los que aparecían complicaciones graves, en especial las metástasis en las heridas de los trócares^{34, 36, 39, 41, 42} (port site metastases) lo que obligó a replantear la técnica, que fue retirada de muchos centros a la espera de los resultados a largo plazo de estudios prospectivos, aleatorizados y multicéntricos americanos y europeos^{36, 41-45}.

Existen 4 estudios de gran tamaño muestral, prospectivos y randomizados en EEUU, Canadá y Europa con seguimiento a corto y largo plazo, que constan de un total de más de 3000 pacientes y que han demostrado la seguridad, factibilidad y radicabilidad oncológica de la cirugía laparoscópica del CCR³⁵: Barcelona Trial³⁶⁻⁴¹, el Clinical Outcomes of Surgical Therapy (COST) Trial⁴³, el Colon Cancer Laparoscopic or Open Resection (COLOR) Trial⁴⁴ y el Convencional Laparoscopic-Assisted Surgery in Patients with Colorectal Cancer (CLASSIC)⁴⁵. Algunos de estos estudios randomizados^{36, 43} han demostrado, no sólo un beneficio en términos de morbilidad y estancia media hospitalaria, sino también una igualdad con el abordaje abierto en cuanto a cifras de supervivencia y recurrencia. A mediados de los años 2000, tras la publicación de los primeros resultados preliminares, en los que se demostraba que con una buena técnica la cirugía del cáncer de colon y recto se podía realizar por laparoscopia⁴² de forma satisfactoria, en el Hospital Universitario Miguel Servet nos propusimos su desarrollo⁴⁰. Hasta entonces, nuestra unidad⁴⁰ realizaba estas intervenciones por vía abierta con unos resultados comparables a los estándares de

calidad aceptados internacionalmente, tanto desde el punto de vista perioperatorio como en cuanto a datos de recidiva y supervivencia^{42, 46}. Nos propusimos implantar la técnica laparoscópica⁴⁰ para obtener las ventajas que aporta esta cirugía sin incrementar las complicaciones⁴⁶, manteniendo los criterios oncológicos de reseabilidad⁴⁶ (número de ganglios, ligaduras vasculares en la raíz de los vasos, distancia de la neoplasia a los márgenes de resección, etc.) y sin empeorar los resultados a largo plazo⁴⁶, especialmente en relación con la supervivencia y la recurrencia (supervivencia libre de enfermedad-SLE)^{42, 46}. Se planteó a la dirección del centro un programa para la incorporación de la técnica que incluía las necesidades de equipamiento y formación y, tras su aprobación, se inició su desarrollo⁴⁰.

El conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos implicados en la diseminación tumoral y la respuesta inmunitaria a la agresión quirúrgica, así como los resultados obtenidos en centros de excelencia, han contribuido a la difusión de la técnica en nuestros hospitales³⁸. Entre 1995 y 1999, diversos grupos con experiencia importante informaban ya de tasas de recidiva en orificios de alrededor del 1%, similares a las de cirugía abierta³⁷. Un mejor conocimiento del riesgo real del implante metastásico durante la cirugía laparoscópica³⁷ y la publicación de los resultados a largo plazo de estudios prospectivos y aleatorizados bien diseñados han despejado las dudas iniciales y han confirmado las ventajas objetivas de la cirugía laparoscópica, que mantiene los criterios de radicalidad vigentes para cirugía oncológica abierta y obtiene un resultado oncológico similar a largo plazo, con nivel de evidencia I^{32, 33, 37}. Numerosas publicaciones con más de 200 casos intervenidos comunican una incidencia de metástasis en las incisiones de los trócares <1% utilizando distintas medidas preventivas (fijación de los trócares, prevención de la fuga de gas, lavado de los instrumentos con povidona yodada, protección de la incisión de asistencia y evitar la manipulación tumoral-non touch technique que evite la exfoliación tumoral)^{36, 38-41, 47}. Todo ello y dado que nuestra experiencia desde el inicio no evidenció ninguna metástasis en los orificios de los trócares (datos no publicados), ha contribuido a aumentar la confianza de los cirujanos en este abordaje para el tratamiento del CCR³⁸. Esta razón y la mejoría en los recursos tecnológicos explicarían que el 50% de la cirugía del colon (56/112 pacientes) y el 38.5% de la del recto en nuestro centro (20/52 casos) se realizara por vía laparoscópica en el año 2012 (datos no publicados)⁴⁰.

Distintas ventajas^{41, 48-56} han sido atribuidas a la cirugía colorrectal laparoscópica cuando se compara con la vía abierta, entre ellas una menor estancia hospitalaria, mejores resultados estéticos, menor traumatismo de la pared abdominal con menos eventraciones, recuperación más temprana con un retorno a las actividades cotidianas más temprano, mejor calidad de vida en el

primer mes tras la intervención, menor tasa de complicaciones respiratorias y relacionadas con la herida quirúrgica, menor íleo postoperatorio, mayor rapidez en la ingesta oral, menor dolor postoperatorio con menor uso de narcóticos y menor sangrado. Por otro lado, se conocen algunas desventajas^{32, 48, 57} relacionadas al procedimiento como son un mayor tiempo quirúrgico, necesidad de curva de aprendizaje y un mayor coste del procedimiento.

Merece la pena destacar que otra de las ventajas que posee la laparoscopia es la menor inmunosupresión, menor respuesta inflamatoria y al estrés quirúrgico³⁹ descrita por algunos autores como Lacy et al^{36, 41} en las dos publicaciones que posee el grupo del Hospital Clínic de Barcelona respecto al seguimiento a largo plazo (mediana de seguimiento 43 meses³⁶ y 95 meses⁴¹, respectivamente) de los 219 pacientes intervenidos por CC de su serie (111 con CL y 108 con CA). Esta menor respuesta al estrés quirúrgico en el abordaje laparoscópico respecto al abordaje abierto preservaría una mejor respuesta inmunitaria del paciente a la cirugía con una menor activación de mediadores de la respuesta inflamatoria sistémica (IL-2, IL-6, linfocitos natural-killers, factor de crecimiento vascular endotelial-VEGF, factor de crecimiento insulínico proteína 3, etc.)⁴¹.

I.3.- Administración de QT adyuvante a la resección del CC en estadio II

Cada año se diagnostican más de 100000 casos nuevos de CC en Estados Unidos provocando más de 50000 muertes anuales^{4, 10, 19, 58, 59}. De estos nuevos casos diagnosticados, entre el 25-40% son CC en estadio II de la enfermedad según la AJCC^{2, 7, 10, 21, 60, 61} y presentan buen pronóstico tras la resección quirúrgica a 5 años con cifras de supervivencia del 70-85%^{2, 11-13, 62-64}.

A pesar del buen pronóstico que a priori presentan los pacientes intervenidos con CC en estadio II, el 15-30% desarrollan algún tipo de recurrencia de la enfermedad (hepática o extrahepática), del mismo modo que los pacientes con estadio III y fallecen como consecuencia de la evolución de la enfermedad^{2, 4, 7, 11-13, 62-66}. Según la mayoría de los autores^{2, 4, 7, 11-13, 62-66}, entre el 60-80%⁶³ de los pacientes intervenidos de CC y que sufren algún tipo de recurrencia lo hacen antes de los dos o tres primeros años tras la colectomía⁶³.

La QT adyuvante después de la resección quirúrgica del CC fue el gold standard a finales de la década de los ochenta con la introducción de los ciclos basados en 5-FU¹⁰. Hasta 2004 se utilizaron diferentes tipos y vías de administración basados en este quimioterápico sin que ninguno en realidad mostrase beneficio claro de SG y SLE frente a los otros¹⁰. En 2004, el estudio Multicenter International Study of Oxaliplatin/5-Fluorouracil/Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer-MOSAIC (André et al⁶⁷) evidenció que la administración adicional de oxaliplatino a los ciclos basados en 5-FU mejoraban la SG y la SLE. A partir de este momento, se han realizado múltiples ensayos clínicos^{62, 63, 67-76} con esta asociación de quimioterápicos y con pacientes en estadios II y III de CC demostrando su utilidad en el estadio III pero no en el II.

El uso de QT adyuvante a la cirugía del CC, está comúnmente aceptado en pacientes con afectación ganglionar tras la resección del CC (estadios III-IV) mientras que su uso es más controvertido en pacientes sin afectación de ganglios linfáticos (estadios I-II)^{1-16, 21, 62, 63, 67-75, 77-86} por lo que las guías de la American Society of Clinical Oncology (ASCO)⁸⁰ y las guías de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN)¹⁵, no recomiendan su utilización rutinaria en estadios precoces del CC sin afectación ganglionar^{2, 87}. No existe un consenso internacional en este tema y ante esta falta de evidencia en cuanto a la administración de la adyuvancia, en el análisis SEER (Surveillance Epidemiology and End Results) realizado por Schrag et al⁸⁸ en 2002, se demostró que más del 25% de los pacientes intervenidos de CC en estadio II recibieron QT adyuvante.

No obstante, la mayoría de estos autores sí que parecen estar de acuerdo en que un conocimiento más profundo acerca de la biología tumoral y de los mecanismos clínicos e histopatológicos implicados en la recurrencia del CCR en general y del CC en estadio II en particular, puede ayudarnos a decidir la utilización de la QT adyuvante a la resección del CC y facilitarnos la elección de tratamientos quimioterápicos dirigidos para disminuir el riesgo de recurrencia y aumentar la supervivencia ^{62, 63, 67-75, 77-85, 89}. En este contexto, hemos querido comprobar qué factores pronósticos clínicos¹⁻¹⁶ de los pacientes intervenidos por CC en estadio II han estado relacionados con la administración de QT adyuvante.

II. OBJETIVO

Demostrar qué características clínicas dependientes del paciente y de la resección quirúrgica estuvieron relacionadas con la administración de QT adyuvante en los pacientes intervenidos por adenocarcinoma de colon en estadio II.

III. MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha realizado un estudio retrospectivo a partir de una base de datos completada de forma prospectiva^{4, 12} con los datos de 142 pacientes intervenidos quirúrgicamente de cualquier tipo de resección de colon con intención curativa, desde Octubre de 2008 hasta Enero de 2012 y con su posterior seguimiento ambulatorio. Preoperatoriamente, todos los pacientes se habían diagnosticado de adenocarcinoma de colon confirmado histológicamente (tanto en nuestro hospital como en otros centros) y presentaban CC considerado resecable en el momento de la decisión quirúrgica. Postoperatoriamente, todos los pacientes tuvieron confirmación anatomopatológica en el estudio histológico de adenocarcinoma de colon en estadio II^{4, 58}.

Como punto de partida para la recogida de datos, se asumió el momento del diagnóstico del CC, realizando desde Octubre de 2008 un muestreo consecutivo para no introducir sesgos de selección muestral y evitar así la selección de los casos más favorables[§].

Para la realización de este estudio ha sido necesaria la colaboración multidisciplinar, además del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo, de los servicios de Anatomía Patológica, Oncología, Radiología, Anestesiología, Medicina Nuclear, Digestivo, Microbiología y Bioquímica del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza.

El Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza es un centro hospitalario de referencia de tercer nivel, y cubre las Áreas de Salud de Aragón I, II, IV y V. Atiende de forma directa a una población aproximada de 530500 personas.

Este trabajo ha sido el inicio de un estudio multidisciplinar a largo plazo, que continúa en la actualidad dentro de la Unidad de Cirugía Coloproctológica del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo en colaboración con el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza y por el que se pretende seguir estudiando las consecuencias del CCR y de su abordaje en un hospital de las características ya descritas.

Fueron criterios de exclusión del estudio los pacientes intervenidos con enfermedad colorrectal benigna; los pacientes con CCR intervenidos de urgencia por CCR complicado con hemorragia, perforación u obstrucción (no subsidiario de colocación de stent); los pacientes con cáncer de recto-CR localizados hasta 15 cm del margen anal medido con el endoscopio (incluidos los candidatos a cirugía endoanal-TEM) por considerarse otra entidad del CCR^{1-12, 58, 90-92}; los

§ Todas las laparotomías/laparoscopias se realizaron con “intención de tratar” y la cirugía sólo se consideró en los casos en los que a priori, se consideraba factible una resección del tumor. Han quedado excluidos del estudio, 2 pacientes en los que tras realizar la laparotomía/laparoscopia se evidenció carcinomatosis peritoneal y no se realizó ningún tipo de resección y que consideramos que no son el objetivo de este trabajo.

pacientes con diagnóstico inicial de CC primario en estadios I, III y IV^{2, 4, 58}; los pacientes con estadio II y recurrencia colorrectal⁴ sin recurrencia hepática y/o extrahepática asociada y los pacientes con CCR intervenidos en otros centros o en otras unidades del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza que no fuese la Unidad de Cirugía Coloproctológica.

Dentro de la indicación por abordaje laparoscópico, en nuestro grupo de trabajo son criterios de exclusión los tumores definidos según estadificación TNM como T4b (el tumor invade directamente o se adhiere a otros órganos o estructuras) tanto en el cáncer de colon-CC como de recto-CR[§] previa por tomografía computarizada-TC, los CCR de tamaño superior a 8 cm y los pacientes con un riesgo preanestésico (American Society of Anesthesiologists-ASA)⁹³ ASA 4[¶]. Fueron contraindicaciones relativas la obesidad mórbida, la cirugía previa abdominal y la colocación de stent preoperatorio por oclusión previa.

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 la resección completa-R0 de toda la enfermedad tumoral.

La colectomía laparoscópica ha demostrado los mismos resultados que la cirugía abierta en cuanto a supervivencia, intervalo libre de enfermedad y recurrencias locales en manos de cirujanos expertos. La elección de una u otra técnica quedará a criterio del cirujano, de su experiencia, de la situación del paciente y de las condiciones del tumor.

La técnica quirúrgica abierta convencional ofrece pocas alternativas y esta publicada en los grandes compendios de cirugía abdominal⁹⁴⁻⁹⁶. Sin embargo, la técnica laparoscópica presenta algunas variaciones entre los diferentes grupos por lo que hemos considerado oportuno desarrollarla de una forma más pormenorizada.

§ La invasión directa en T4 incluye invasión de otros órganos u otros segmentos rectocolónicos como resultado de una diseminación directa a través de la serosa, según se haya confirmado mediante examen microscópico (por ejemplo, invasión del colon sigmoideo por un carcinoma del ciego) o por cánceres en un sitio retroperitoneal o subperitoneal, invasión directa de otros órganos o estructuras a causa de una diseminación más allá de la muscularis propia (es decir, respectivamente, hasta un tumor en la pared posterior del colon descendente que invade el riñón izquierdo o la pared abdominal lateral, o cáncer rectal mediano o distal con invasión de la próstata, vesículas seminales, cuello uterino o vagina). Tumor que se adhiere a otros órganos o estructuras, de forma macrocítica, se clasifica como cT4b. Sin embargo, si no hay presencia tumoral microscópica en la adhesión, la clasificación deberá ser pT1-4a dependiendo de la profundidad anatómica de la invasión de la pared. Las clasificaciones V y L se deberán usar para identificar la presencia o ausencia de invasión linfática o vascular mientras que el factor específico PN se deberá usar para la invasión perineural.

¶ Paciente con enfermedad sistémica grave e incapacitante, que constituye además amenaza constante para la vida, y que no siempre se puede corregir por medio de la cirugía. Por ejemplo: insuficiencias cardíaca, respiratoria y renal severas (descompensadas), angina persistente, miocarditis activa, diabetes mellitus descompensada con complicaciones severas en otros órganos, etc.

Los pacientes fueron intervenidos con anestesia general (la técnica anestésica se expone posteriormente) realizándose neumoperitoneo a 12 mmHg de presión a través de trocar óptico de 12 mm. Como norma general, durante la realización de la colonoscopia se realizó tatuaje preoperatorio (tinta china o spot) en tumores situados a más de 12 cm del margen anal o en aquellos otros que por su tamaño fuesen difíciles de localizar tanto en cirugía abierta como en laparoscópica. Utilización de LigaSure Atlas™ Hand Switching Laparoscopic Instrument de 10 mm. y 5 mm. y de 37 cm. conectado a un ForceTriad™ Energy Platform (ambos de Covidien™).

Técnica sobre ciego, colon derecho y transverso: Posición de Lloyd-Davies y decúbito lateral izquierdo; 1 puerto de 12 mm , 1 puerto de 11 y 2 de 5 mm. Sección de vasos ileocólicos en la raíz mediante clips o endograpadora (Powered Endopath® Stapler Echelon Flex™ 60 Compact Articulating Endoscopic Linear Cutter Reloads White 2.5 mm. 6 rows Ethicon Endosurgery-Johnson and Johnson) y de la rama derecha de los vasos cólicos medios con movilización de colon ascendente y transverso. Extracción de la pieza quirúrgica con protección plástica (sistema de retracción de heridas Alexis® Applied Medical®) por minilaparotomía a demanda (minilaparotomía subcostal derecha o media periumbilical). Resección de la pieza y anastomosis extraabdominal mecánica laterolateral funcional (Powered Endopath® Stapler Echelon Flex™ 60 Compact Articulating Endoscopic Linear Cutter Reloads Blue 3.5 mm. 6 rows Ethicon Endosurgery-Johnson and Johnson). Cierre de la incisión, lavado-aspirado y comprobación de hemostasia con colocación de drenaje aspirativo (tipo Blake®) exteriorizado a través de un orificio de trocar a demanda.

Técnica sobre colon izquierdo y sigma: Posición de Lloyd-Davies, Trendelenburg a 30° y decúbito lateral derecho; 1 puerto de 12 mm, 1 puerto de 11 y 2 de 5 mm. (con otro opcional de 11 mm. en hipocondrio derecho en caso de necesidad de movilizar el ángulo esplénico del colon). Se practicó sección con endograpadora lineal de arteria mesentérica inferior en la raíz. Grapado de la vena mesentérica inferior junto al borde inferior del páncreas con endoclips en los casos de hemicolectomía izquierda. Sección distal del colonrecto con endograpadora lineal articulada (referenciada anteriormente). Liberación del ángulo esplénico a la demanda, incisión de Pfannensteil con protección plástica para extracción de la pieza (referenciado anteriormente) y colocación del cabezal de la endograpadora circular. Cierre de la incisión, lavado-aspirado y anastomosis mecánica circular videoasistida (Curved Intraluminal Stapler ILS® 29 mm. CDH29 24 Titanium Adjustable Height Staples Dimensions Before Closure 4.0 mm. x 5.5 mm. A4.8 mm. Ethicon Endosurgery-Johnson and Johnson) con comprobación hidroneumática de estanqueidad

y/o por instilación a presión de solución povidona yodada a través del ano. Lavado-aspirado y comprobación de hemostasia con colocación de drenaje aspirativo (tipo Blake[®]) exteriorizado a través de un orificio de trocar a demanda.

En cuanto a la técnica anestésica²¹, todos los pacientes se evaluaron por el equipo anestésico en la consulta de anestesia preoperatoria. El objetivo fundamental de la valoración preoperatoria es obtener información respecto a datos médicos del paciente y formular una evaluación del riesgo intraoperatorio del mismo, en nuestro caso a través de la clasificación ASA⁹³. Asimismo, durante esta valoración preoperatoria se explicó al paciente la técnica anestésica con sus posibles complicaciones. En todos los casos se llevó a cabo anamnesis con exploración física así como la realización de analítica sanguínea completa, ECG y radiografía o TC torácica, necesitando valoración o pruebas complementarias adicionales en función de la comorbilidad del paciente. Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado para el procedimiento anestésico.

Los pacientes permanecieron en ayunas 8 horas antes de la intervención quirúrgica. Se realizó profilaxis antibiótica con cefazolina 2 g. intravenosa. La anestesia fue general en todos los casos, en algunos pacientes, en función del criterio del anestesiólogo responsable, se procedió a la colocación de un catéter epidural para analgesia intra/postoperatoria. La inducción anestésica se llevó a cabo con Fentanilo (1-3 mcg/kg), Propofol (2-3 mg/kg) y Rocuronio (0.6 mg/kg) o Cisatracurio (0.15 mg/kg). El mantenimiento se hizo con Sevoflurano y Remifentanilo con valores ajustados para mantener la presión arterial del paciente alrededor de un 20% por debajo de su valor basal. Tras la inducción se procedió a la canalización de vía venosa central así como catéter arterial radial y del mismo modo se procedió al sondaje vesical. Las pérdidas sanguíneas se reponen con cristaloides y coloides en proporción 2:1. La administración de derivados hemáticos y/o drogas vasoactivas se realizó en función del mantenimiento hemodinámico del paciente así como de los resultados de las analíticas seriadas realizadas durante la intervención. Tras la cirugía se lleva a cabo una reposición de líquidos para mantener al paciente normovolémico y con diuresis de al menos 1 ml/kg/h.

Tras la intervención quirúrgica, los pacientes ingresaron en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), en la Unidad de Reanimación (REA) o en la Unidad de Recuperación Post-Anestésica (URPA) de nuestro hospital. Tanto en REA como en UCI habitualmente permanecen unas 24-48 horas y en la URPA 2-4 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.

Los pacientes fueron informados en todo momento de la utilización de los datos de su historia clínica para la realización del estudio, obteniendo una respuesta masiva y positiva, no encontrándose ninguna abstención ni negativa a su inclusión en el trabajo. 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 diseñado de forma prospectiva.

Las variables estudiadas se numeraron correlativamente, así como también las posibles respuestas de las mismas. Todas las variables fueron independientes o aisladas, sin existir respuestas coincidentes dentro de una misma variable.

Tras valorar todos los parámetros se llevó a cabo una codificación general con **16 variables**. Se realizó una ficha en soporte informático y que se encuentran reunidas bajo tres apartados fundamentales:

A. DATOS DE FILIACIÓN/COMORBILIDAD DEL PACIENTE

- 1. Fecha de la resección del cáncer de colon-CC**
- 2. Edad** (años hasta la fecha de la resección del cáncer de colon-CC)
- 3. Sexo**
 - *Hombre: 0*
 - *Mujer: 1*
- 4. Riesgo ASA**⁹³
 - *ASA I: 1*
 - *ASA II: 2*
 - *ASA III: 3*
 - *ASA IV: 4*

B. DATOS DE LA RESECCIÓN DEL CÁNCER DE COLON EN ESTADIO II

1. **CEA al diagnóstico-preoperatorio (ng/ml)***
2. **Localización cáncer de colon-CC**
 - *Válvula ileocecal-ciego: 0*
 - *Colon ascendente-Derecho: 1*
 - *Colon Transverso: 2*
 - *Colon descendente-Izquierdo: 3*
 - *Sigma: 4*
3. **Tipo de intervención sobre el CCR**
 - *Hemicolectomía derecha (incluyendo hemicolectomía derecha ampliada): 0*
 - *Hemicolectomía izquierda: 1*
 - *Intervención tipo Hartmann: 2*
 - *Colectomía total: 3*
 - *Sigmoidectomía (incluyendo resección anterior recto-sigma): 4*
4. **Tipo de abordaje¹¹**
 - *Laparotomía: 0*
 - *Laparoscopia: 1*
5. **Conversión**
 - *No: 0*
 - *Sí: 1*
6. **Número de ganglios linfáticos resecados^{21, 22, 61, 97-100}**
 - *< 12 ganglios: 0*
 - *≥ 12 ganglios: 1*

Hemos definido como **conversión**^{36, 38, 41, 43-45} a aquella situación en la que fue necesaria la realización de una laparomía por imposibilidad técnica de progresión de la intervención por vía laparoscópica excluyendo de este concepto aquellos casos en los que a través de dicha incisión (minilaparotomía subcostal derecha, media o Pfannenstiel) se realizara la extracción del tumor con asistencia de cualquier otro gesto quirúrgico añadido como la finalización de la liberación y resección de la pieza quirúrgica y la realización de la anastomosis intestinal.

* De acuerdo con otros autores^{1, 4}, el laboratorio del servicio de Bioquímica de nuestro hospital revisa y valida los resultados del CEA en el suero de los pacientes en base a una cifra de referencia de 5 ng/ml que es coincidente en fumadores y no fumadores.

C. DATOS DE LA QT ADYUVANTE/POSTCOLECTOMÍA

1. **QT adyuvante postcolectomía**⁵⁸
 - *No: 0*
 - *Sí: 1*
2. **Número de ciclos**
3. **Capecitabina ó 5-Fluorouracilo/Acido folínico (5-FU/AF)**
 - *No: 0*
 - *Sí: 1*
4. **Oxaliplatino**
 - *No: 0*
 - *Sí: 1*
5. **Irinotecan**
 - *No: 0*
 - *Sí: 1*
6. **Otros (Bevazucimab, Cetuximab, Panitumumab)**
 - *No: 0*
 - *Sí: 1*

Tras recibir el alta hospitalaria, todos los pacientes son derivados al servicio de Oncología de nuestro hospital para valoración de tratamiento adyuvante. El tratamiento adyuvante deberá iniciarse en cuanto la situación del paciente lo permita, una vez recuperado de la intervención quirúrgica y siempre que no exista contraindicación para su administración, como antecedente de cardiopatía severa en los últimos 6 meses, alteración hematopoyética, alteración relevante de función hepática renal y mal estado general (índice de Karnofsky <70%).

Los pacientes con **estadio I (Tis; T1 o T2, N0, M0)** no precisan de tratamiento adyuvante.

En cuanto al **estadio II**, el esquema de tratamiento adyuvante se basará en fluoropirimidinas (5-FU o Capecitabina) asociadas o no a Oxaliplatino. El 5-Fluorouracilo (5-FU), inhibidor de la timidato sintetasa (TS), sigue siendo el citostático más utilizado en esta enfermedad. Su modulación con el ácido folínico (AF) aumenta las tasas de respuesta. La infusión continua endovenosa del 5-FU consigue más respuestas terapéuticas que el bolus endovenoso, sin repercusión en la supervivencia.

Dentro del estadio II, en nuestro grupo multidisciplinar se consideran como criterios de riesgo son: grado histológico 3-4 excepto aquellos que tengan IM (inestabilidad de microsatélites), invasión linfovascular o perineural, obstrucción intestinal o perforación y menos de 12 ganglios explorados.

Estadio IIA sin criterios de riesgo (T3, N0, M0): Observación y seguimiento, valorando QT con capecitabina o 5FU/leucovorina o ensayo clínico. Las opciones de tratamiento pueden decidirse de acuerdo con el paciente dado que no está demostrado un beneficio a favor de una u otra opción.

Estadio IIA (T3, N0, M0) con criterios de riesgo, estadio IIB o IIC (T4a o T4b, N0, M0) o con márgenes positivos o indeterminados: Son tratados con QT adyuvante como los pacientes en estadio III. Tratamiento durante 6 meses con quimioterapia adyuvante tras el tratamiento quirúrgico con 5-FU/LV/oxaliplatino (FOLFOX6), capecitabina/oxaliplatino (CapeOx), o capecitabina sola o 5-FU/leucovorina en pacientes no apropiados para oxaliplatino. No se recomienda el uso de bevacizumab, cetuximab, panitumumab o irinotecan en terapia adyuvante para enfermedad no metastásica salvo en el seno de un ensayo clínico.

Para comprobar qué tipo de criterios se siguieron en nuestro centro para indicar la administración de QT adyuvante en los pacientes intervenidos por adenocarcinoma de colon en estadio II, dentro de la totalidad de los pacientes (n=142), hemos dividido la muestra en **2 cohortes o grupos** de pacientes en función de sí se administró **QT adyuvante**^{2, 10} **postcolectomía** (pacientes con QT adyuvante; n=26, 18.4%) **o no** (pacientes sin QT adyuvante; n=116, 81.6%). Ambas cohortes **se compararon para detectar diferencias** en cuanto a sus **variables clínicas** dependientes del paciente y del CC primario.

En cuanto al estudio estadístico, todos los resultados se han registrado en una ficha personal e introducidos en una base de datos creada con el programa estadístico Statistical Package for the Social Sciences® (SPSS®) versión 15.0 para Windows XP®*.

Una vez introducidos los diferentes parámetros en la base de datos, los resultados se analizan de tal forma que, en primer lugar se constituya el estudio estadístico descriptivo. Posteriormente se ha llevado a cabo un análisis como variables independientes, para obtener así, el estudio estadístico inferencial, utilizando el correspondiente test de correlación según la naturaleza, cualitativa o cuantitativa, de cada variable^{20-22, 99, 101, 102}.

La redacción y confección del presente trabajo se ha realizado siguiendo las recomendaciones del Consejo de Editores de Biología^{20-22, 99, 101, 103}.

Dentro de la estadística básica hemos procedido a la descripción de las variables, diferenciando las cuantitativas de las cualitativas^{20-22, 99, 101, 102}.

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%^{20-22, 99, 101, 102}. 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 Kolmogorov-Smirnov^{20-22, 99, 101, 102}. Si la variable cuantitativa sigue una distribución “normal” (*p*valor $p > 0.05$) hemos empleado como medida de tendencia central la media [**X**] y como medida de dispersión la desviación típica [**DT**]. En caso contrario (*p*valor $p < 0.05$) hemos empleado 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^{20-22, 99, 101, 102}.

Una vez obtenidos los datos es preciso mostrarlos de una forma ordenada y comprensible. La forma más sencilla es colocarlos en una tabla, donde se muestran las variables, las categorías de cada variable y el número de eventos de cada categoría^{20-22, 99, 101, 102}.

* Statistical Package for the Social Sciences® (SPSS®) versión 15.0 (Octubre 2007) para Windows XP® (2008 SPSS Inc®. Headquarters, 233 S. Wacker Drive, 11th floor. Chicago, Illinois 60606. Copyright 1995, 1996, 1997, 1998, 1999, 2000, 2001, 2002, 2003, 2004, 2005, 2006, 2007, 2008 SPSS Inc. All Rights Reserved) con licencia de uso 3736243792.

Las variables categóricas-cualitativas se compararon por test- χ^2 y las continuas con test-T-Student para detectar diferencias entre los dos grupos^{20-22, 99, 101, 102}. Se ha asumido un nivel de significación α 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^{20-22, 99, 101, 102} porque conjuga los riesgos antagónicos alfa y beta. Consideramos que los valores de probabilidad “ p ”, para pruebas de dos colas, como estadísticamente significativos según un *pvalor* $p < 0.05$ ^{20-22, 99, 101, 102}.

Para facilitar el manejo práctico de la ficha de recogida de datos, se crearon dos tipos de soportes, el soporte papel y el informático (Base de datos Microsoft® Office Excel 2003 para Windows XP® número ID del producto: 73961-640-7472555-57368 y Microsoft® Office Excel 2008 para Mac® número ID del producto: 92726-496-0000007-12558).

IV. RESULTADOS

IV.1.- ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

		Muestra global
		Casos, n (%)
Factores dependientes del paciente		
Edad[‡] (años) (n=142)		142 (73.3±23)
Sexo (n=142)		
	<i>Hombre</i>	76 (53.5%)
	<i>Mujer</i>	66 (46.5%)
Riesgo ASA (n=141)		
	<i>ASA 1-2</i>	72 (51.1%)
	<i>ASA 3-4</i>	69 (48.9%)
Factores dependientes del tumor primario-CC		
CEA al diagnóstico-preoperatorio del CC (ng/ml) (n=126)		
	<i><5 ng/ml</i>	83 (65.9%)
	<i>≥5 ng/ml</i>	43 (34.1%)
Localización CC (n=141)		
	<i>Válvula ileocecal-ciego</i>	27 (19.1%)
	<i>Colon ascendente-Derecho</i>	28 (19.9%)
	<i>Colon Transverso</i>	16 (11.3%)
	<i>Colon descendente-Izquierdo</i>	17 (12.1%)
	<i>Sigma</i>	53 (37.6%)
Tipo de intervención sobre el CC (n=141)		
	<i>Hemicolectomía derecha (incluyendo hemicolectomía derecha ampliada)</i>	65 (46.1%)
	<i>Hemicolectomía izquierda</i>	23 (16.3%)
	<i>Intervención tipo Hartmann</i>	1 (0.7%)
	<i>Colectomía total</i>	4 (2.8%)
	<i>Sigmoidectomía (incluyendo intervención tipo Hartmann)</i>	48 (34%)
Tipo de abordaje (n=141)		
	<i>Laparoscopia</i>	43 (30.5%)
	<i>Laparotomía</i>	98 (69.5%)
Conversión (n=43)		
	<i>No</i>	37 (86%)
	<i>Sí</i>	6 (14%)
Nº de ganglios linfáticos resecados (n=142)		
	<i><12</i>	58 (40.8%)
	<i>≥12</i>	84 (59.2%)
Factores dependientes de la QT adyuvante		
QT adyuvante postcolectomía (n=142)		
	<i>No</i>	116 (81.6%)
	<i>Sí</i>	26 (18.4%)

[‡] La variable "edad" sigue una distribución "normal" (*p*-valor $p > 0.05$) mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov por lo que hemos empleado como medida de tendencia central la media [X] y como medida de dispersión la desviación típica [DT].

IV.2.- ANÁLISIS UNIVARIANTE

	Muestra global	Grupo con QT adyuvante	Grupo sin QT adyuvante	P
	Casos, n (%)	Casos, n (%)	Casos, n (%)	
Factores dependientes del paciente				
Edad [¶] (años) (n=142)	142 (73.3±23)	26 (61.1±23.1)	115 (76.1±19.4)	<0.001
Sexo (n=142)				
<i>Hombre</i>	76 (53.5%)	16 (61.5%)	60 (51.3%)	0.345
<i>Mujer</i>	66 (46.5%)	10 (38.5%)	56 (48.7%)	
Riesgo ASA (n=141)				
<i>ASA 1-2</i>	72 (51.1%)	20 (76.9%)	52 (45.2%)	0.003
<i>ASA 3-4</i>	69 (48.9%)	6 (23.1%)	63 (54.8%)	
Factores dependientes del tumor primario-CC				
CEA al diagnóstico-preoperatorio del CC [§] (ng/ml) (n=126)	126 (3.2±2.3)	21 (5.1±7.2)	105 (6.9±35.6)	0.650
Localización CC (n=141)				
<i>Válvula ileocecal-ciego</i>	27 (19.1%)	4 (15.4%)	23 (20%)	0.638
<i>Colon ascendente-Derecho</i>	28 (19.9%)	4 (15.4%)	24 (20.9%)	
<i>Colon Transverso</i>	16 (11.3%)	4 (15.4%)	12 (10.4%)	
<i>Colon descendente-Izquierdo</i>	17 (12.1%)	5 (19.2%)	12 (10.4%)	
<i>Sigma</i>	53 (37.6%)	9 (34.6%)	44 (38.3%)	
Tipo de intervención sobre el CC (n=141)				
<i>Hemicolectomía derecha (incluyendo hemicolectomía derecha ampliada)</i>	65 (46.1%)	11 (42.3%)	54 (47%)	0.978
<i>Hemicolectomía izquierda</i>	23 (16.3%)	5 (19.2%)	18 (15.7%)	
<i>Intervención tipo Hartmann</i>	1 (0.7%)	1 (3.8%)	0 (0%)	
<i>Colectomía total</i>	4 (2.8%)	1 (3.8%)	3 (2.6%)	
<i>Sigmoidectomía (incluyendo intervención tipo Hartmann)</i>	48 (34%)	8 (30.8%)	40 (34.8%)	
Tipo de abordaje (n=141)				
<i>Laparoscopia</i>	43 (30.5%)	7 (26.9%)	36 (31.3%)	0.661
<i>Laparotomía</i>	98 (69.5%)	19 (73.1%)	79 (68.7%)	
Conversión (n=43)				
<i>No</i>	37 (86%)	4 (57.1%)	33 (91.7%)	0.049
<i>Sí</i>	6 (14%)	3 (42.9%)	3 (8.3%)	
Nº de ganglios linfáticos resecaados (n=142)				
<12	58 (40.8%)	10 (38.5%)	48 (41.3%)	0.759
≥12	84 (59.2%)	16 (61.5%)	67 (57.7%)	

[¶] [§] Si la variable cuantitativa sigue una distribución “normal” (*p*-valor $p > 0.05$) mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov hemos empleado como medida de tendencia central la media [X] y como medida de dispersión la desviación típica [DT]. 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.

V. DISCUSIÓN

De los casos nuevos diagnosticados de cáncer de colon (CC) entre el 25-40% son CC en estadio II de la enfermedad según la AJCC^{2, 7, 10, 21, 60, 61} y presentan buen pronóstico tras la resección quirúrgica a 5 años con cifras de supervivencia del 70-85%^{2, 11-13, 62-64}. A pesar del buen pronóstico que a priori presentan los pacientes intervenidos con CC en estadio II, el 15-30% desarrollan algún tipo de recurrencia de la enfermedad (hepática o extrahepática), del mismo modo que los pacientes con estadio III y fallecen como consecuencia de la evolución de la enfermedad^{2, 4, 7, 11-13, 62-66}.

El uso de la quimioterapia (QT) adyuvante a la cirugía del CC, está comúnmente aceptado en pacientes con afectación ganglionar tras la resección del CC (estadios III-IV) mientras que su uso es más controvertido en pacientes sin afectación de ganglios linfáticos (estadios I-II)^{1-16, 21, 62, 63, 67-75, 77-86} por lo que las guías de la American Society of Clinical Oncology (ASCO)⁸⁰ y las guías de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN)¹⁵, no recomiendan su utilización rutinaria en estadios precoces del CC sin afectación ganglionar^{2, 87}.

En este contexto, hemos querido comprobar qué factores pronósticos clínicos¹⁻¹⁶ de los pacientes intervenidos por CC en estadio II han estado relacionados con la administración de QT adyuvante y de este modo determinar qué tipo de pacientes han sido considerados de alto riesgo y que potencialmente pueden haberse beneficiado de la administración de adyuvancia.

En nuestro estudio, de los 142 pacientes intervenidos por CC en estadio II, 26 pacientes (el 18.4%) recibieron QT adyuvante complementaria a la resección quirúrgica. Nuestro porcentaje no difiere de la publicada en la literatura^{2, 7, 8, 58} provenientes de centros asistenciales de referencia y que plantean estudios con criterios de selección solapables a los nuestros. No obstante es inferior a la publicada por otras series como la del grupo el holandés de Kelder et al¹⁰⁴ y el grupo taiwanés de Yi-Feng et al¹⁰⁵. Ante esta falta de evidencia y de consenso internacional en cuanto a la administración de la adyuvancia, en el análisis SEER (Surveillance Epidemiology and End Results) realizado por Schrag et al⁸⁸ en 2002, se demostró que más del 25% de los pacientes intervenidos de CC en estadio II recibieron QT adyuvante. El punto de partida del trabajo realizado por el grupo de la Universidad de Wisconsin (O'Connor et al⁸, 2011) fue determinar el beneficio de la adyuvancia en la SG en los pacientes con estadio II de CC que tienen **factores de mal pronóstico** partiendo de una base de datos con 43032 pacientes de Medicare[®]. De los 24847 pacientes con estadio II de CC, el 75% tenía una o más características de mal pronóstico. Recibieron QT adyuvante el 20% de los pacientes con estadio II de la enfermedad y el 57% de los pacientes con estadio III. El beneficio en la SG a 5 años de la QT se observó solo para los pacientes con estadio

III de la enfermedad no para los pacientes con CC en estadio II presentasen o no factores de mal pronóstico.

La elevada frecuencia de CC en nuestro medio hace que continuamente se revisen los diferentes protocolos terapéuticos^{62, 63, 67-75, 77-85} en particular en las fases avanzadas de la enfermedad, sin embargo, existen determinadas situaciones en los pacientes intervenidos de CC en estadio II en los que se debe de considerar la administración de adyuvancia a la colectomía^{1-13, 58, 91, 92, 106, 107}. Este subgrupo de pacientes han sido considerados por la mayoría de los autores como **pacientes de alto riesgo**^{1-13, 58, 91, 92, 106, 107} susceptibles de una mayor recurrencia tumoral y una menor supervivencia. Tanto las guías ASCO como las guías de la NCCN 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 linfocelular** y tumores **pobrementemente diferenciados**^{15, 80}.

Los factores pronósticos más aceptados del CC en estadio II son los anatomopatológicos^{1-13, 58, 60, 91, 92, 106-123}, como muestra el hecho de que las clasificaciones de estadificación del CC se basen en la invasión de la pared intestinal y de los ganglios linfáticos, además de en la presencia de metástasis^{2, 21, 60, 61}. Sin embargo, desde nuestro punto de vista y del de otros autores¹⁻¹⁶, los factores pronósticos clínicos también juegan un papel relevante en valorar qué pacientes intervenidos por CC en estadio II pueden beneficiarse más la administración de QT adyuvante.

La **edad** ha sido un factor pronóstico de alto riesgo en algunas series^{2, 5, 11} incluida la nuestra. En nuestro estudio la media de edad de los pacientes que recibieron adyuvancia fue significativamente diferente de la del grupo que no la recibieron (61.1 años *vs* 76.1 años, $p < 0.001$). No obstante actualmente, son escasos los estudios con una muestra importante de pacientes con CCR de edad avanzada^{21, 99, 124-143} y los puntos de corte que toman los diferentes autores son diferentes lo que dificulta la comparación entre ellos^{21, 99, 124-143}.

El grupo japonés de Sato et al² en 2011 realizó un estudio multicéntrico con pacientes de 15 hospitales para comprobar la utilidad de la adyuvancia tras la resección de CC en estadio II e identificar los factores de mal pronóstico que ayudaran a identificar a los pacientes de alto riesgo de recurrencia de la enfermedad. De 1476 pacientes con resección curativa por CC en estadio II, el 13.8% (204 pacientes) tuvieron recurrencia. Los factores pronósticos asociados de forma independiente por análisis multivariante a una menor SLE a 5 años fueron: la invasión venosa, el nivel elevado de CA 19.9, el tipo de crecimiento expansivo, la intervención de urgencia y el ileo postoperatorio². Los factores pronósticos independientes asociados a una menor SG a 5 años

fueron: la edad superior a 50 años, el sexo masculino, la disección de menos de 12 ganglios, el nivel elevado de CA 19-9, la intervención de urgencia, la invasión venosa y el tipo de crecimiento expansivo². Los pacientes que recibieron adyuvancia (16.5%) presentaron una SG significativamente mejor que la de los pacientes que no la recibieron (11.9%) (SG a 5 años 86% *vs* 82.3%, $p=0.006$)². Esta diferencia fue aún más marcada en los pacientes con edad superior a 50 años, sexo masculino, disección de menos de 12 ganglios e invasión venosa por lo que los autores recomiendan la QT adyuvante en este tipo de pacientes y sobre todo si se presentan más de 2 de estos últimos factores pronósticos.

En 2008, el objetivo del grupo esloveno de Stor et al⁵ fue determinar el valor pronóstico de los marcadores moleculares para identificar pacientes con CC estadio II de alto riesgo, su asociación con varias características clínicas y patológicas, y la posible relación con la supervivencia en 181 pacientes a los que se realizó una resección R0 por CC en estadio B de Dukes y que no fueron tratados con QT adyuvante. Analizaron los factores clínicos y patológicos (edad, localización tumoral, grado histológico de malignidad, estadio pT, presencia de invasión venosa, linfática y perineural) así como los marcadores moleculares (inestabilidad de microsatélite MLH1, Ciclina D1 y E-cadherina). Tras una mediana de seguimiento prolongada de 8.7 años, este grupo identificó un descenso significativo en la SG a 5 años en: pacientes mayores de 65 años, tumores pT4 y con invasión perineural. No se identificaron diferencias significativas en la SG a 5 años en cuanto a las variables moleculares e inmunohistoquímicas estudiadas.

El grupo americano de McKenzie et al⁵⁸ en 2011 estratificó a 3716 pacientes con CC en estadio II de acuerdo con la recepción de la QT adyuvante y evaluaron las características clínicas, patológicas y resultados. Cuando los 2 grupos de tratamiento: cirugía más QT adyuvante (n=916) y cirugía sola (n=2800) fueron comparados, los pacientes que recibieron adyuvancia fueron más jóvenes y presentaron más CC en el lado izquierdo y en el examen anatomopatológico se evidenciaron 12 ó más ganglios linfáticos. Estos pacientes presentaron una mejor SG en comparación con los pacientes que se sometieron a cirugía exclusivamente (mediana de supervivencia 12 años *vs* a 9.2 años, respectivamente, $p<0.001$). Hasta nuestro conocimiento, este trabajo ha sido uno de los primeros en identificar a la adyuvancia como factor pronóstico independiente de mejor supervivencia ($p=0.031$) en el análisis multivariante. Sin embargo, estos resultados fueron contradictorios a los obtenidos por otros autores⁸.

En 2011, Koebrugge et al¹¹ del hospital holandés Jeroen Bosch, realizaron un estudio también retrospectivo sobre 212 pacientes con CC en estadio II en los que no se indicó QT adyuvante. Como factores pronósticos de alto riesgo seleccionaron los definidos por las guías

ASCO⁸⁰: tumores T4, tumores complicados con obstrucción o perforación, tumores con disección de menos de 10 ganglios y tumores con invasión linfovascular. Plantearon un doble objetivo: por un lado determinar la influencia que estos factores tenían sobre la SG y por otro lado determinar el número de factores que influían sobre dicha SG. De los 212 pacientes iniciales, 154 pacientes (73%) fueron considerados de alto riesgo por presentar al menos 1 de los factores indicados anteriormente. De ellos, 125 pacientes presentaron 1 factor de alto riesgo y 29 pacientes tuvieron 2 ó más factores de alto riesgo. El análisis multivariante de este estudio identificó a la edad (considerada como variable cuantitativa continua) como un nuevo factor de mal pronóstico adicional a los definidos por la ASCO⁸⁰. Los pacientes con 2 de esos factores de alto riesgo de recurrencia presentaron una SLE a 3 años significativamente inferior a los que no tuvieron o sólo presentaron 1 factor de alto riesgo (75.9%, 90.4% y 87.6%, respectivamente).

En nuestra serie, la **comorbilidad** asociada valorada a través del riesgo anestésico ASA (American Society of Anesthesiologists)^{93, 144} ha estado también relacionada de forma estadísticamente significativa con administración de adyuvancia a la colectomía ($p=0.003$). En nuestro trabajo solamente 6 pacientes de los pacientes con riesgo ASA 3-4 (8.7%) recibieron adyuvancia frente a 66 pacientes con riesgo ASA 3-4 que no la recibieron (91.3%). Nuestros resultados son coincidentes con los de Kelder et al¹⁰⁴ y los de Koebrugge et al¹¹ indicando que la adyuvancia se ofrece con menos frecuencia a los pacientes de edad avanzada posiblemente debido a la comorbilidad que presentan. Este mismo planteamiento también ha sido expuesto por otros grupos como el de Schrag et al¹³¹. Otras de las razones que para Tan et al¹²⁴ y Keating et al¹²⁵ justifican la abstinencia de indicación de adyuvancia en estos pacientes de edad avanzada son el mayor riesgo de toxicidad de la QT¹²⁶ (que implica el abandono de los ciclos pautados por el oncólogo hasta en un tercio de los casos según Neugut et al¹⁴¹) y una menor expectativa de vida en estos pacientes mayores por causas no siempre relacionadas con el cáncer propiamente dicho^{124, 134}.

Existen estudios observacionales^{127-129, 138, 139} y randomizados¹²⁶ donde se ha comparado directamente la efectividad de la QT adyuvante entre pacientes jóvenes y pacientes seleccionados de edad avanzada^{142, 143} concluyendo que el beneficio potencial en cuanto a una mayor supervivencia en ambos grupos es similar^{124, 125}. Sin embargo, para Tan et al¹²⁴, Keating et al¹²⁵ y otros autores, muchos pacientes que podrían beneficiarse de esa mayor supervivencia no reciben adyuvancia sobre todo si son mayores y presentan comorbilidad asociada¹³⁰⁻¹³³. En el estudio americano de Keating et al¹²⁵ basado en una encuesta a 1096 oncólogos con seis escenarios diferentes, se concluyó que los oncólogos más jóvenes con trabajo en centros universitarios y de referencia oncológica, eran más proclives a plantear adyuvancia tras la colectomía en los pacientes

mayores con comorbilidad. Otros autores como Choudhry et al¹³⁷ también han podido comprobar esta teoría en sus publicaciones.

Para evaluar la comorbilidad de nuestros pacientes, hemos utilizado el riesgo anestésico ASA (American Society of Anesthesiologists)^{93,144}, sin embargo, para valorar el estado funcional de los pacientes de edad avanzada, Lewis et al¹⁴⁵ utilizaron la escala *Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status* (ECOG-PS), mientras que otros autores prefieren el *Comprehensive Geriatric Assessment* (CGA)¹⁴⁶. El CGA¹⁴⁶ parece bastante completo y según Reddy et al¹⁴⁷, permite evaluar conjuntamente la comorbilidad del paciente, el estado mental, el estado cognitivo, el estado nutricional, la funcionalidad física, el entorno familiar y social, y la polimedicación del enfermo. Algunos autores¹⁴⁸⁻¹⁵⁰ han demostrado la utilidad de este tipo de valoración geriátrica para poder predecir los resultados postoperatorios en los pacientes de edad avanzada. En un estudio prospectivo con 120 pacientes de 60 o más años en los que se realizó cirugía torácica, Fukuse et al¹⁵¹ demostraron que la independencia funcional y la realización de un examen sobre el estado mental de los pacientes actuaron como factores protectores independientes sobre las complicaciones postoperatorias de los enfermos. En otro estudio prospectivo noruego (Kristjansson et al¹⁴⁸, 2010) sobre 178 pacientes con 70 o más años en los que se practicó resección de CCR, la realización de una correcta evaluación geriátrica estuvo asociada independientemente a un menor número de complicaciones postoperatorias. En este estudio¹⁴⁸, ni el riesgo anestésico de la *American Society of Anesthesiologists* (ASA) ni la edad se asociaron con mayor morbimortalidad postoperatoria. En un estudio multicéntrico¹⁵² con 460 pacientes de 70 o más años, sobre los que se realizaron diferentes cirugías oncológicas, una puntuación escasa en el *Pre-operative Assessment of Cancer in the Elderly* (PACE)^{146, 153-154}, fue factor de mal pronóstico en la aparición de complicaciones postoperatorias. En este último estudio¹⁵³, el riesgo ASA no predijo la aparición de morbilidad postoperatoria.

Lewis et al¹⁴⁵ encontraron que la presencia de pacientes con CCR y de edad avanzada en los ensayos clínicos sólo representaba un 25% debido a los estrictos criterios de inclusión y de exclusión. Este autor¹⁴⁵ describía un gran sesgo de selección en estos ensayos dado que ese porcentaje englobaba pacientes con edad avanzada y con buen estado funcional ECOG-PS y poca comorbilidad, por lo que no eran representativos de la verdadera población de pacientes con edad avanzada que padecen CCR. Según Bruce et al¹⁵⁵, la edad cronológica y la fisiológica no necesariamente coinciden y, en consecuencia, se deben tener en cuenta además de la edad, otras variables como la salud, la independencia para las actividades básicas de la vida diaria (ABVD) y el estado funcional. D'Andre et al¹⁵⁶ realizaron una revisión de cuatro estudios con 1748 pacientes

con cáncer colorrectal (CCR) y encontraron que el *performance status* y no la edad del paciente fue un factor pronóstico predictivo sobre la supervivencia y la recurrencia.

Son pocos los trabajos prospectivos publicados¹⁴⁰ que incluyan parámetros geriátricos por lo que para nuestro grupo y para el de Aapro et al¹³⁵, Extermann et al¹³⁶ y Keating et al¹²⁵, en el futuro sería deseable la publicación de más estudios aleatorizados que ayuden a los oncólogos entre tratar o no tratar con adyuvancia a los pacientes con CC en estadio II y con edad avanzada. Al igual que Reddy et al¹⁴⁷, pensamos que es más interesante valorar la comorbilidad del paciente en base a alguna de las clasificaciones descritas anteriormente porque la influencia de la comorbilidad sobre la decisión de indicar adyuvancia a la colectomía podría ser más relevante de lo que pueden reflejar individualmente las enfermedades coexistentes. Estamos de acuerdo con grupos como el de Figueras et al¹⁵⁷ en que sería deseable la creación de una escala individualizada que valore en mayor cuantía el estado funcional del paciente y en menor medida la edad avanzada. Creemos, al igual que el grupo de Pittsburgh¹⁴⁷, que sería interesante en un futuro próximo aportar ideas nuevas a nuestro equipo multidisciplinar e implicar a nuevos especialistas como cardiólogos, neumólogos, geriatras, internistas y médicos de Urgencias para que realicen una correcta valoración geriátrica y formen parte del proceso diagnóstico-terapéutico de los pacientes de edad avanzada con CC.

Otra de las variables asociadas directamente en nuestro estudio con la administración de adyuvancia fue la de tener que realizar **conversión** de cirugía laparoscópica a cirugía abierta. En el 42.9% de los pacientes con QT adyuvante hubo que convertir en la cirugía frente a un 8.3% de los pacientes convertidos sin adyuvancia ($p=0.049$). Estos resultados son cercanos a los de Arteaga et al³⁸ (4.9%) si bien este grupo presentó los resultados de un estudio multicéntrico. Nuestra cifra mejora los índices de conversión situados tradicionalmente en torno a un 19-36%^{33, 43}. Consideramos este resultado como un excelente índice de calidad y que posiblemente ha sido consecuencia, entre otras razones, de la exigencia en la selección de los casos. El grupo de Tobalina et al³⁷ presentó una tasa de conversión más alta (12.2%) pero su serie fue publicada sobre sus primeros 90 casos de CL de CC e incluyen los considerados dentro de su curva de aprendizaje a diferencia de nuestro estudio que sólo incluye los pacientes de 2012 sin tener en cuenta la curva de aprendizaje laparoscópica ni para el CC ni para CR. Otros grupos con pacientes intervenidos de CR por vía laparoscópica aportan también tasas de conversión superiores a las nuestras (15% Arteaga et al⁵⁴, 8.8% González et al³², 17.8 Billingham et al³³ y 11% Feroci et al⁵⁶). No obstante, debemos mencionar que para el grupo de González et al³² la gran mayoría de sus conversiones fueron debidas a enfermedad diverticular Hinchey III y esto posiblemente este en relación con la

dificultad técnica para la realización de cirugía laparoscópica en el contexto de una enfermedad inflamatoria (incorrecta identificación de planos y mayor número de complicaciones intraoperatorias). Los resultados obtenidos por un metaanálisis³², muestran que la tasa de conversión general es del 14.2%, con cifras tan altas como 19.2% cuando se trata de CCR y de cifras obtenidas de ensayos clínicos controlados, a cifras tan bajas como 8.1% cuando se trata del manejo de enfermedad inflamatoria intestinal.

El índice de conversión de la CL dependerá, en gran medida, de la selección de pacientes y de la experiencia del equipo quirúrgico, pero también de la definición del concepto. En este sentido, creemos que existe cierta disparidad entre los estudios a la hora de definir el concepto de conversión. En algunos estudios^{54, 158, 159} no consideran convertidos a los pacientes a quienes se realiza una laparotomía horizontal por la que se hace parte de la disección, lo cual conlleva una tasa de conversión mayor que la publicada. Nosotros hemos definido como conversión a aquella situación en la que fue necesaria la realización de una laparotomía por imposibilidad técnica de progresión de la intervención por vía laparoscópica excluyendo de este concepto aquellos casos en los que a través de dicha incisión (minilaparotomía subcostal derecha, media o Pfannenstiel) se realizara la extracción del tumor con asistencia de cualquier otro gesto quirúrgico añadido como la finalización de la liberación y resección de la pieza quirúrgica y la realización de la anastomosis intestinal. Esta definición, aunque es similar a la usada por algunos autores^{33, 37}, no es seguida por otros grupos que plantean como conversión a la realización de cualquier gesto quirúrgico más allá de la propia extracción del tumor^{38, 54, 56, 57} incluso la realización de una minilaparotomía que supere los 6 cm⁵⁶. Consideramos por tanto, que en este sentido es fundamental estandarizar el significado del término conversión para poder evaluar los resultados de la cirugía y separar conceptualmente las dos vías de abordaje.

Las causas de conversión no están bien definidas en la bibliografía y tampoco se dispone de una nomenclatura homogénea³⁸. En general, los problemas derivados de la exposición del campo en las resecciones por CC son las principales causas de conversión, que oscila entre un 30% durante la etapa de aprendizaje y <10% en las series con más de 200 casos^{38, 160, 161}. Nuestra cifra de conversión en el CC ha estado en el 14% en 142 pacientes con CC en estadio II por lo que en este sentido, al auditarnos con las cifras de la bibliografía actual, estamos cerca de respetar los índices de calidad establecidos. La proporción de complicaciones intraoperatorias en CL del CR oscila entre el 10% del período inicial y <5% al adquirir mayor experiencia³⁸. La lesión intestinal, el fallo en el grapado del muñón rectal, el sangrado incontrolado intraoperatorio y el grapado no estanco en la reconstrucción, son las complicaciones intraoperatorias comunicadas con más frecuencia³⁸.

Otras incidencias menos comunes son las lesiones vasculares (6%) y ureterales (5%)³⁸, y en este sentido, aunque no se han observado diferencias sustanciales entre la disección clásica o lateral y la disección medial, creemos, al igual que el grupo de Arteaga et al³⁸, que la disección del mesocolon por su plano avascular posterior permite respetar con mayor seguridad las estructuras retroperitoneales implicadas en la disección en los diferentes procedimientos (uréter izquierdo, plexo hipogástrico, vasos gonadales, ílaeos, mesentéricos y duodeno retroperitoneal), así como una extirpación más correcta del tejido linfático de drenaje. La sujeción del colon al peritoneo parietal y la movilización del enfermo facilitan la utilización de la gravedad como un segundo ayudante, lo que permite al cirujano emplear libremente sus dos manos.

En este sentido somos conscientes y estamos de acuerdo con otros autores³⁸, en que la conversión en CC empobrece los resultados de la CLCC en términos de morbilidad, necesidad de transfusión y estancia hospitalaria, por lo que algunos autores la consideran una complicación de la técnica.

Otras variables clínicas significativas en otras series^{1-7, 10-13, 58, 87, 91, 92, 106, 107, 162-164} y analizadas en nuestro estudio no han mostrado relación significativa con la adyuvancia: sexo ($p=0.345$), niveles de CEA al diagnóstico-preoperatorio del CC ($p=0.650$), localización del CC ($p=0.638$), tipo de intervención sobre el CC ($p=0.978$), el tipo de abordaje laparoscópico-laparotómico ($p=0.661$) y número de ganglios resecaos ($p=0.759$).

Aunque parece haber consenso en que el punto de corte en el número de ganglios linfáticos obtenidos en el CC es de 12, los trabajos que hemos descrito y que han estudiado de forma específica esta cuestión, han encontrado resultados muy dispares⁹⁷. La falta de acuerdo entre los diferentes estudios orienta a que, probablemente, no haya un número óptimo de ganglios linfáticos que se debe analizar y sería difícil aceptar que 12 sea el número óptimo de ganglios exigibles tras cirugía por CC. En este contexto, en nuestra opinión y en la de otros autores⁹⁷, parece recomendable intentar obtener la mayor cantidad posible de ganglios linfáticos, tanto durante el acto quirúrgico como durante el estudio anatomopatológico, para intentar evitar así los graves perjuicios de una estadificación incorrecta en estos pacientes. El 18.4% de los pacientes recibieron adyuvancia pero el número de ganglios resecaos no se relacionó estadísticamente con su indicación en nuestra serie ($p=0.759$). Además, el 40.8% de nuestros pacientes presentaron resecciones con un número inferior a 12 ganglios, por lo que según Kelder et al¹⁰⁴ hasta un 22% adicional de pacientes podrían beneficiarse potencialmente de la QT adyuvante.

No obstante, tanto nuestro grupo como la mayoría de estos autores sí que estamos de acuerdo en que un conocimiento más profundo acerca de la biología tumoral y de los mecanismos clínicos e histopatológicos implicados en la recurrencia del CCR en general y del CC en estadio II en particular, puede ayudarnos a decidir la utilización de la QT adyuvante a la resección del CC y facilitarnos la elección de tratamientos quimioterápicos dirigidos para disminuir el riesgo de recurrencia y aumentar la supervivencia^{32, 63, 67-75, 77-85, 89}.

Nuestro estudio, al igual que los de otros autores^{105, 125, 145, 151, 153, 156}, tiene varias **limitaciones** que debemos puntualizar. Este estudio es una revisión retrospectiva de nuestra base de datos prospectiva, y se observan ciertos sesgos de selección⁵⁴. Primero, la centralización de esta patología en centros de referencia de cirugía colorrectal como el nuestro, hace que la generalización de nuestros resultados a hospitales de menor tamaño (validez externa) esta en cierta forma sesgada.

Segundo, a diferencia de los estudios randomizados prospectivos^{36, 41, 43-45}, nuestro trabajo al ser un estudio retrospectivo uno de sus inconvenientes ha sido el que los grupos no se compararon al mismo tiempo.

Tercero, nuestro estudio impide la identificación de factores clínicos y patológicos en pacientes que podrían beneficiarse de tratamiento con QT para evitar que la enfermedad progrese rápidamente tras la cirugía^{165, 166} y estos criterios de selección no pueden determinarse de forma retrospectiva¹⁶⁷.

Cuarto, no hemos abordado los aspectos económicos implicados en la indicación de adyuvancia.

Quinto, no hemos estudiado la influencia sobre los resultados de nuestros pacientes del factor cirujano, ni el número de ciclos aplicados, ni los protocolos seguidos en nuestro centro. Tampoco hemos planteado en el estudio el análisis de otros parámetros como el tiempo de la cirugía^{33, 36, 41}, la pérdida hemática^{33, 36, 41, 56, 57}, los días postoperatorios hasta el inicio del peristaltismo intestinal y de la ingesta oral^{36, 41, 57}, etc.

Sexto, al igual que el estudio de Feroci et al⁵⁷ en 2013, no hemos tenido en cuenta las complicaciones intraoperatorias de origen anestésico, por lo que se puede haber cometido un sesgo de información en este sentido.

Séptimo, hemos querido mostrar los resultados a corto plazo en una muestra de pacientes intervenidos en un periodo de tiempo muy concreto por lo que no realizamos cálculos del tamaño

de la muestra requerida para obtener una potencia estadística significativa al contrario de lo que sí realizaron otros estudios^{36, 41}.

Octavo, nuestro trabajo presenta un número de pacientes limitado tanto si nos comparamos con estudios nacionales¹ e internacionales^{2, 3, 6-10, 11, 13, 58, 91, 104, 106, 107}. Esta diferencia es mucho más evidente si tenemos en cuenta los estudios multicéntricos^{8, 88}. Nuestro grupo considera que para evaluar la aplicabilidad general de las conclusiones de los distintos estudios sobre los factores pronósticos en los pacientes con CC en estadio II, es necesaria la validación externa (no sólo la interna) de todos ellos. No obstante y dado que en el futuro tenemos intención de continuar esta línea de investigación y ampliar el periodo de seguimiento de los pacientes, progresivamente se irá minimizando este sesgo.

Noveno, en nuestro estudio a diferencia del de otros autores^{1- 5, 7, 8, 11, 12, 58, 92, 106, 107}, no se realizó un análisis estadístico multivariante por lo que los resultados del análisis univariante no fueron validados. En un futuro, con una muestra más amplia de pacientes este tipo de estudio estadístico se podrá realizar.

VI. CONCLUSIÓN

En nuestro estudio las características clínicas dependientes del paciente y de la resección quirúrgica relacionadas con la administración de QT adyuvante en los pacientes intervenidos por adenocarcinoma de colon en estadio II fueron la edad avanzada del paciente, la comorbilidad asociada valorada a través del riesgo anestésico ASA (American Society of Anesthesiologists) y la necesidad de realizar conversión de cirugía laparoscópica a cirugía abierta. No hubo diferencias significativas en cuanto al resto de variables analizadas en el estudio.

VII. BIBLIOGRAFÍA

1. 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.
2. Sato H, Maeda K, Sugihara K, Mochizuki H, Kotake K, Teramoto T, Kameoka S, Saito Y, Takahashi K, Hirai T, Ohue M, Shirouzu K, Sakai Y, Watanabe T, Hirata K, Hatakeyama K. *High-risk stage II colon cancer after curative resection*. *J Surg Oncol*. 2011; 104: 45-52.
3. Hirosawa T, Itabashi M, Bamba Y, Ogawa S, Sirotani N, Kameoka S. *Study of a high-risk group of stage II colon cancer*. *Int Surg*. 2009; 94: 130-5.
4. 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.
5. Stor Z, Frković GS, Bracko M, Repse S. *Prognostic value of clinical, pathological and immunohistochemical markers in stage II colon cancer patients*. *Acta Chir Iugosl*. 2008; 55: 39-44.
6. 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.
7. 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.
8. O'Connor ES, Greenblatt DY, LoConte NK, Gangnon RE, Liou JI, Heise CP, Smith MA. *Adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer with poor prognostic features*. *J Clin Oncol*. 2011; 29: 3381-8.
9. Gill S, Loprinzi C, Kennecke H, Grothey A, Nelson G, Woods R, Speers C, Alberts SR, Bardia A, O'Connell MJ, Sargent DJ. *Prognostic web-based models for stage II and III colon cancer: A population and clinical trials-based validation of numeracy and adjuvant! online*. *Cancer*. 2011; 117: 4155-65.
10. Cakar B, Varol U, Junushova B, Muslu U, Gursoy Oner P, Gokhan Surmeli Z, Cirak Y, Karaca B, Sezgin C, Karabulut B, Uslu R. *Evaluation of the efficacy of adjuvant chemotherapy in patients with high-risk stage II colon cancer*. *J Buon*. 2013; 18: 372-6.
11. Koebrugge B, Vogelaar FJ, Lips DJ, Pruijt JF, van der Linden JC, Ernst MF, Bosscha K. *The number of high-risk factors is related to outcome in stage II colonic cancer patients*. *Eur J Surg Oncol*. 2011; 37: 964-70.
12. Gertler R, Rosenberg R, Schuster T, Friess H. *Defining a high-risk subgroup with colon cancer stages I and II for possible adjuvant therapy*. *Eur J Cancer*. 2009; 45: 2992-9.
13. Cianchi F, Messerini L, Comin CE, Boddi V, Perna F, Perigli G, Cortesini C. *Pathologic determinants of survival after resection of T3N0 (Stage IIA) colorectal cancer: proposal for a new prognostic model*. *Dis Colon Rectum*. 2007; 50: 1332-41.

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. Vicuna B, Benson AB 3rd. *Adjuvant therapy for stage II colon cancer: prognostic and predictive markers*. *J Natl Compr Canc Netw*. 2007; 5: 927-36.
16. Serrablo A, Tejedor L, Borrego-Estella V, Esarte J. *Colorectal liver metastasis: Current management*. En: *Liver tumors*. Tajana Jevtic, editor. Croacia: InTech-Open Access Publisher. 2011. p. 145-174. ISBN 979-953-307-069-7.
17. International Agency for research on cancer: GLOBOCAN 2008 data. World Health Organization (WHO). *Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2008*. [Consultado en Agosto, 2014]. Disponible en: <http://www-dep.iarc.fr>
18. Jemal A, Bray F, Center M, Ferlay J, Ward E, Forman D. *Global Cancer Statistics*. *CA Cancer J Clin*. 2011; 61: 69-90.
19. American Cancer Society. *Global cancer facts and figures*. Atlanta GA: American Cancer Society; 2011 [Consultado en Agosto, 2014]. Disponible en: <http://www.cancer.org>
20. Borrego-Estella VM. *Study of liver metastases of colorectal cancer with surgical rescue in a third level hospital. Identification of biological prognostic markers*. VITOR Colección. Borrego-Estella VM, editor. University of Salamanca Editions; 2010. ISBN: 978-84-7800-205-4.
21. Molinos-Arruebo I. *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.
22. Saudí-Moro S. *New clinical and histological prognostic factors in the study of colorectal liver metastases*. University of Zaragoza Editions. 2013, 92. ISSN: 2254-7606.
23. Bezerra de Souza DL, Bernal MM, Gómez FJ, Gómez GJ. *Predictions and estimations of colorectal cancer mortality, prevalence and incidence in Aragon, Spain, for the period 1998-2022*. *Rev Esp Enferm Dig*. 2012; 104: 518-523.
24. *American Gastroenterological Association medical position statement: hereditary colorectal cancer and genetic testing*. *Gastroenterology*. 2001; 121: 195-7.
25. Vasen HF, Watson P, Mecklin JP, Lynch HT. *New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC*. *Gastroenterology*. 1999; 116: 1453-6.
26. Lynch HT, de la Chapelle A. *Hereditary colorectal cancer*. *N Engl J Med*. 2003; 348: 919-32.
27. Umar A, Boland CR, Terdiman JP, Syngal S, de la Chapelle A, Rüschoff J et al. *Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability*. *J Natl Cancer Inst*. 2004; 96: 261-8

28. Navarro S, Pérez-Segura P, Ramón y Cajal S, Salazar R, García-Foncillas J, Musulén-Palet E, García-Carbonero R, Paya A, García-Alfonso P. *Recomendación para la determinación de biomarcadores en el carcinoma colorrectal. Consenso Nacional de la Sociedad Española de Anatomía Patológica y de la Sociedad Española de Oncología Médica*. Rev Esp Patol. 2012; 45: 130-44.
29. Navarro C, Martos C, Ardanaz E, Galceran J, Izarzugaza I, Peris-Bonet R et al. *Population-based cancer registries in Spain and their role in cancer control*. Ann Oncol. 2010; 21: 3-13.
30. de Souza DL, Perez MM, Curado MP. *Gender differences in the incidence of laryngeal and hypopharyngeal cancers in Spain*. Cancer Epidemiol. 2011; 35: 328-33.
31. Curado MP, Edwards B, Shin HR, Storm H, Ferlay J, Heanue M. *Cancer incidence in five continents*. Lyon, France: IARC Scientific Publications; 2008.
32. González-Contreras QH, Tapia Cid de León H, Rodríguez-Zentner HA, Castellanos-Juárez JC, Mejía-Ovalle RR, Vega-Batista R, Castañeda-Argáiz R. *Cirugía colorrectal laparoscópica: experiencia en un centro de tercer nivel*. Rev Gastroenterol Mex. 2008; 73: 203-8.
33. Billingham R, Farrokhi E, Florence M, Herzig D, Horvath K, Rogers T, Steele S, Symons R, Thirlby R, Whiteford M, Flum DR. *Adoption of laparoscopy for elective colorectal resection: a report from the Surgical Care and Outcomes Assessment Program*. Surgical Care and Outcomes Assessment Program (SCOAP) Collaborative, Kwon S. J Am Coll Surg. 2012; 214: 909-18.
34. Carmichael JC, Masoomi H, Mills S, Stamos MJ, Nguyen NT. *Utilization of laparoscopy in colorectal surgery for cancer at academic medical centers: does site of surgery affect rate of laparoscopy?* Am Surg. 2011; 77: 1300-4.
35. Jacobs M, Verdeja JC, Goldstein HS. *Minimally invasive colon resection (laparoscopic colectomy)*. Surg Laparosc Endosc. 1991; 1: 144-50.
36. Lacy AM, García-Valdecasas JC, Delgado S, Castells A, Taurá P, Piqué JM, Visa J. *Laparoscopy-assisted colectomy versus open colectomy for treatment of non-metastatic colon cancer: a randomised trial*. Lancet. 2002; 359: 2224-9.
37. Tobalina Aguirrezába E, Múgica Alcorta I, Portugal Porras V, García S. *Implantación de la cirugía laparoscópica de colon en un servicio de cirugía general*. Cir Esp. 2007; 81: 134-8.
38. Arteaga I, Martín A, Díaz H et al. *Laparoscopia colorrectal en Canarias. Estudio multicéntrico en 144 pacientes*. Cir Esp. 2005; 77: 139-44.
39. Blanco-Engert R, Díaz-Maag R, Gascón M. *Complicaciones posoperatorias en cirugía laparoscópica del colon*. Cir Esp. 2002; 74: 232-239.
40. Del Del Campo Lavilla M, Borrego Estella VM (dir.), Ligorred Padilla L (dir.), Inaraja Pérez GC (dir.). *Análisis de los resultados a corto plazo de la cirugía laparoscópica del cáncer colorrectal en una unidad especializada en un hospital de tercer nivel*. Departamento de Cirugía, Ginecología y Obstetricia, Facultad de Medicina, Universidad de Zaragoza, 2013. Trabajo Fin de Master en Iniciación a la Investigación en Medicina. TAZ-TFM-2013-273. [Consultado en Agosto, 2014]. Disponible en: <http://zaguan.unizar.es/record/11194?ln=es>

41. Lacy AM, Delgado S, Castells A et al. *The long-term results of a randomized clinical trial of laparoscopy-assisted versus open surgery for colon cancer.* Ann Surg. 2008; 248: 1-7.
42. Suñol X, Estrada O, del Bas M, Heredia A, Hidalgo LA, Almenara R. *Planificación, gestión y resultados de la implantación de la cirugía laparoscópica de colon y recto en un hospital general.* Cir Esp. 2007; 82: 99-104.
43. Fleshman J, Sargent DJ, Green E et al. *Laparoscopic colectomy for cancer is not inferior to open surgery based on 5-year data from the COST Study Group trial.* Ann Surg 2007; 246: 655-625.
44. Buunen M, Veldkamp R, Hop WC et al. *Survival after laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: long-term outcome of a randomised clinical trial.* Lancet Oncol. 2009; 10: 44-52.
45. Jayne DG, Guillou PJ, Thorpe H et al. *Randomized trial of laparoscopic-assisted resection of colorectal carcinoma: 3-year results of the UK MRC CLASICC Trial Group.* J Clin Oncol. 2007; 25: 3061-8.
46. Borrego-Estella V, Serrablo A, Artigas JM. *Tratamiento quirúrgico del cáncer colorectal primario.* Rev Cancer. 2011; 25: 91-9.
47. Ma Y, Yang Z, Qin H, Wang Y. *A meta-analysis of laparoscopy compared with open colorectal resection for colorectal cancer.* Med Oncol. 2011; 28: 925-33.
48. Oviedo M et al. *Impacto de las técnicas mínimamente invasivas en cirugía colorectal.* Cir Esp. 2008; 84: 179-80.
49. Jenkins NL, Roth JS, Johnson JO, Pofahl WE. *Laparoscopic colorectal surgery: indications and techniques.* Curr Surg. 2005; 62: 319-23.
50. Liang JT, Huang KC, Lai HS et al. *Oncologic results of laparoscopic versus conventional open surgery for stage II or III left-sided colon cancers: a randomized controlled trial.* Ann Surg Oncol. 2007; 14: 109-17.
51. Tjandra JJ, Chan MK. *Systematic review on the short-term outcome of laparoscopic resection for colon and rectosigmoid cancer.* Colorectal Dis. 2006; 8: 375-88.
52. Schwenk W, Haase O, Neudecker J et al. *Short term benefits for laparoscopic colorectal resection.* Cochrane Database Syst Rev. 2005; 3: CD003145.
53. Luglio G, Nelson H. *Laparoscopy for colon cancer: state of the art.* Surg Oncol Clin N Am. 2010; 19: 777-91.
54. Arteaga-González I, Lopez-Tomasseti E, Martín-Malagón A, Diaz-Luis H. *Implementación de la cirugía del cáncer de recto por laparoscopia.* Cir Esp. 2006; 79: 154-62.
55. Abellán Lucas M, Balagué Ponz C, Pallarés Segura JL, Carrasquer Puyal A, Hernández Casanovas P, Martínez Sánchez MC, Targarona Soler E, Trias Folch M. *Factores de morbimortalidad postoperatoria tras cirugía laparoscópica por cáncer de colon en pacientes octogenarios.* Cir Esp. 2012; 90: 589-94.
56. Feroci F, Kröning KC, Lenzi E, Moraldi L, Cantafio S, Scatizzi M. *Laparoscopy within a fast-track program enhances the short-term results after elective surgery for resectable colorectal cancer.* Surg Endosc. 2011; 25: 2919-25.

57. Feroci F, Baraghini M, Lenzi E, Garzi A, Vannucchi A, Cantafio S, Scatizzi M. *Laparoscopic surgery improves postoperative outcomes in high-risk patients with colorectal cancer*. Surg Endosc. 2013; 27: 1130-7.
58. McKenzie S, Nelson R, Mailey B, Lee W, Chung V, Shibata S, Garcia-Aguilar J, Kim J. *Adjuvant chemotherapy improves survival in patients with American Joint Committee on Cancer stage II colon cancer*. Cancer. 2011; 117: 5493-9.
59. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. *Cancer Statistics, 2012*. CA Cancer J Clin. 2012; 62: 10-29.
60. Betge J, Kornprat P, Pollheimer MJ, Lindtner RA, Schlemmer A, Rehak P, Vieth M, Langner C. *Tumor budding is an independent predictor of outcome in AJCC/UICC stage II colorectal cancer*. Ann Surg Oncol. 2012; 19: 3706-12.
61. Kim KH, Yang SS, Yoon YS, Lim SB, Yu CS, Kim JC. *Validation of the seventh edition of the American Joint Committee on Cancer tumor-node-metastasis (AJCC TNM) staging in patients with stage II and stage III colorectal carcinoma: analysis of 2511 cases from a medical centre in Korea*. Colorectal Dis. 2011; 13: 220-6.
62. No authors listed. *Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in B2 colon cancer. International Multicentre Pooled Analysis of B2 Colon Cancer Trials (IMPACT B2) Investigators*. J Clin Oncol. 1999; 17: 1356-63.
63. O'Connell MJ, Campbell ME, Goldberg RM, Grothey A, Seitz JF, Benedetti JK, André T, Haller DG, Sargent DJ. *Survival following recurrence in stage II and III colon cancer: findings from the ACCENT data set*. J Clin Oncol. 2008; 26: 2336-41.
64. O'Connell MJ, Lavery I, Yothers G, Paik S, Clark-Langone KM, Lopatin M, Watson D, Baehner FL, Shak S, Baker J, Cowens JW, Wolmark N. *Relationship between tumor gene expression and recurrence in four independent studies of patients with stage II/III colon cancer treated with surgery alone or surgery plus adjuvant fluorouracil plus leucovorin*. J Clin Oncol. 2010; 28: 3937-44.
65. Ju JH, Chang SC, Wang HS, Yang SH, Jiang JK, Chen WC, Lin TC, Hung Hsu, Wang FM, Lin JK. *Changes in disease pattern and treatment outcome of colorectal cancer: a review of 5,474 cases in 20 years*. Int J Colorectal Dis. 2007; 22: 855-62.
66. O'Connell JB, Maggard MA, Ko CY. *Colon cancer survival rates with the new American Joint Committee on Cancer sixth edition staging*. J Natl Cancer Inst. 2004; 96: 1420-5.
67. André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C, Zaninelli M, Clingan P, Bridgewater J, Tabah-Fisch I, de Gramont A. *Multicenter International Study of Oxaliplatin/5-Fluorouracil/Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer (MOSAIC) Investigators. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer*. N Engl J Med. 2004; 350: 2343-51.
68. Wolmark N, Wieand S, Kuebler JP et al. *A phase III trial comparing FULV to FULV + oxaliplatin in stage II or III carcinoma of the colon: Results of NSABP Protocol C-07*. Proc Am Soc Clin Oncol. 2005; 23: 3500.

69. Haller D, Tabernero J, Maroun J et al. *First efficacy findings from a randomized phase III trial of capecitabine + oxaliplatin vs bolus 5-FU/LV for stage III colon cancer (NO16968/XELOXA study)*. Eur J Cancer. 2009; 7: 4.
70. Haller DG, Catalano PJ, Macdonald JS, O'Rourke MA, Frontiera MS, Jackson DV, Mayer RJ. *Phase III study of fluorouracil, leucovorin, and levamisole in high-risk stage II and III colon cancer: final report of Intergroup 0089*. J Clin Oncol. 2005; 23: 8671-8.
71. Poplin EA, Benedetti JK, Estes NC, Haller DG, Mayer RJ, Goldberg RM, Weiss GR, Rivkin SE, Macdonald JS. *Phase III Southwest Oncology Group 9415/Intergroup 0153 randomized trial of fluorouracil, leucovorin, and levamisole versus fluorouracil continuous infusion and levamisole for adjuvant treatment of stage III and high-risk stage II colon cancer*. J Clin Oncol. 2005; 23: 1819-25.
72. Abrams TA, Brightly R, Mao J, Kirkner G, Meyerhardt JA, Schrag D, Fuchs CS. *Patterns of adjuvant chemotherapy use in a population-based cohort of patients with resected stage II or III colon cancer*. J Clin Oncol. 2011; 29: 3255-62.
73. Jee SH, Moon SM, Shin US, Yang HM, Hwang DY. *Effectiveness of Adjuvant Chemotherapy with 5-FU/Leucovorin and Prognosis in Stage II Colon Cancer*. J Korean Soc Coloproctol. 2011; 27: 322-8.
74. Schippinger W, Samonigg H, Schabert-Moser R, Greil R, Thödtmann R, Tschmelitsch J, Jagoditsch M, Steger GG, Jakesz R, Herbst F, Hofbauer F, Rabl H, Wohlmuth P, Gnant M, Thaler J; Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. *A prospective randomised phase III trial of adjuvant chemotherapy with 5-fluorouracil and leucovorin in patients with stage II colon cancer*. Br J Cancer. 2007; 97: 1021-7.
75. Shi Q, Andre T, Grothey A, Yothers G, Hamilton SR, Bot BM, Haller DG, Van Cutsem E, Twelves C, Benedetti JK, O'Connell MJ, Sargent DJ. *Comparison of outcomes after fluorouracil-based adjuvant therapy for stages II and III colon cancer between 1978 to 1995 and 1996 to 2007: evidence of stage migration from the ACCENT database*. J Clin Oncol. 2013; 31: 3656-63.
76. Gray RG, Quirke P, Handley K, Lopatin M, Magill L, Baehner FL, Beaumont C, Clark-Langone KM, Yoshizawa CN, Lee M, Watson D, Shak S, Kerr DJ. *Validation study of a quantitative multigene reverse transcriptase-polymerase chain reaction assay for assessment of recurrence risk in patients with stage II colon cancer*. J Clin Oncol. 2011; 29: 4611-9.
77. Capussotti L et al. *Surgical treatment of colorectal liver metastases*. Capussotti L, editor; Italia: Springer-Verlag. 2011. p. 55-158.
78. McCleary NJ, Meyerhardt JA. *New developments in the adjuvant therapy of stage II colon cancer. Risk assessments in the older patient*. Oncology (Williston Park). 2010; 24: 3-8.
79. Grothey A. *Risk assessment in stage II colon cancer: to treat or not to treat?* Oncology (Williston Park). 2010; 24: 1-2.
80. Benson AB, Schrag D, Somfield MR, Cohen AM, Figueredo AT, Flynn PJ et al. *American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer*. J Clin Oncol. 2004; 22: 3408-19.

81. Bouvier AM, Créhange G, Azélie C, Cheynel N, Jouve JL, Bedenne L, Faivre J, Lepage C, Maingon P. *Adjuvant treatments for gastric cancer: From practice guidelines to clinical practice*. Dig Liver Dis. 2013; 45: 687-691.
82. Jonker DJ, Spithoff K, Maroun J; Gastrointestinal Cancer Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-based Care. *Adjuvant systemic chemotherapy for Stage II and III colon cancer after complete resection: an updated practice guideline*. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2011; 23: 314-22.
83. Osarogiagbon RU, Sachdev JC, Khattak AG, Kronish LE. *Pattern of use of adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer: a single-institution experience*. Clin Colorectal Cancer. 2009; 8: 94-9.
84. Kirkpatrick HM, Aitelli CL, Qin H, Becerra C, Lichliter WE, McCollum AD. *Referral patterns and adjuvant chemotherapy use in patients with stage II colon cancer*. Clin Colorectal Cancer. 2010; 9: 150-6.
85. Phelip JM, Molinié F, Delafosse P, Launoy G, Trétarre B, Bara S, Buémi A, Velten M, Danzon A, Ganry O, Bouvier AM, Grosclaude P, Faivre J. *A population-based study of adjuvant chemotherapy for stage-II and -III colon cancers*. Gastroenterol Clin Biol. 2010; 34: 144-9.
86. Figueredo A, Charette ML, Maroun J, Brouwers MC, Zuraw L. *Adjuvant therapy for Stage II colon cancer: a systematic review from the Cancer Care Ontario Program in evidence-based care's gastrointestinal cancer disease site group*. J Clin Oncol. 2004; 22: 3395-3407.
87. Sargent D, Sobrero A, Grothey A et al. *Evidence for cure by adjuvant therapy in colon cancer: observations based on individual patient data from 20,898 patients on 18 randomized trials*. J Clin Oncol. 2009; 27: 872-7.
88. Schrag D, Rifas-Shiman S, Saltz L, Bach PB, Begg CB. *Adjuvant chemotherapy use for Medicare beneficiaries with stage II colon cancer*. J Clin Oncol. 2002; 20: 3999-4005.
89. Pera M. *Dehiscencia de anastomosis y recurrencia del cáncer colorectal: una asociación que refuerza el valor pronóstico del cirujano en el resultado oncológico*. Cir Esp. 2011; 89: 69-71.
90. Liang PS, Chen TY, Giovannucci E. *Cigarette smoking and colorectal cancer incidence and mortality: systematic review and meta-analysis*. Int J Cancer. 2009; 124: 2406-15.
91. Hashimoto T, Itabashi M, Ogawa S, Hirosawa T, Bamba Y, Shimizu S, Kameoka S. *Sub-classification of Stage II colorectal cancer based on clinicopathological risk factors for recurrence*. Surg Today. 2013. In press
92. Burdy G, Panis Y, Alves A, Nemeth J, Lavergne-Slove A, Valleur P. *Identifying patients with T3-T4 node-negative colon cancer at high risk of recurrence*. Dis Colon Rectum. 2001; 44: 1682-8.
93. Keats AS. The ASA classification of physical status, a recapitulation. Anesthesiology. 1978; 49: 233-6.
94. Way L, Schorock TR et al. *Intestino Grueso*. En: *Diagnóstico y tratamiento quirúrgicos*. Way L, editor; México DF: El Manual Moderno. 1989. 8ª edición. p. 564-606. ISBN: 0-8385-1415-4.

95. Gallot D et al. *Colectomía a cielo abierto para el cáncer del colon derecho y colectomías por vía abierta en el tratamiento de los cánceres del colon descendente, iliaco y transverso*. En: *EM Consulte. Técnicas quirúrgicas-Aparato digestivo*. Elsevier Masson SAS. 2006. Tomo 2: E-40-570. ISBN-13: 9782842991227.
96. Schwartz S, Fischer J, Spencer F, Galloway A, Shires G. *Colon, Recto y Ano*. En: *Schwartz Principios de Cirugía*. Schwartz S, Fischer J, Spencer F, Galloway A, Shires G, editores; McGraw-Hill. 1999. 7ª edición. Cap. 26: p. 1416-31. ISBN: 0-07-054256-2.
97. Martínez-Ramos D, Escrig-Sos JM, Miralles-Tena J et al. *¿Existe un número mínimo de ganglios linfáticos que se debe analizar en la cirugía del cáncer colorectal?* *Cir Esp*. 2008; 83: 108-17.
98. Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, Conley B, Cooper HS, Hamilton SR et al. *Prognostic factors in colorectal cancer. College of American Pathologists consensus statement*. *Arch Pathol Lab Med*. 2000; 124: 979-94.
99. Moya-Andía JL. *Study of clinical-pathological features and its influence on short- and long-term outcomes in elderly patients with surgery for adenocarcinoma colorectal liver metastases in a specialized unit*. University of Zaragoza Editions. 2014, 64. ISSN: 2254-7606.
100. Compton CC. *Updated protocol for the examination of specimens from patients with carcinomas of the colon and rectum, excluding carcinoid tumors, lymphomas, sarcomas, and tumors of the vermiform appendix: a basis for checklists. Cancer Committee*. *Arch Pathol Lab Med*. 2000; 124: 1016-25.
101. Inaraja-Pérez GC. *Peripheral arterial occlusive disease Fontaine stage IV: epidemiologic, morphologic and microbiologic factors*. University of Zaragoza Editions. 2013, 99. ISSN: 2254-7606.
102. Colton T et al. *Estadística en Medicina*. Brown, editor; Barcelona: Ediciones Masson-Salvat. 1999.
103. Council of Biology Editors. *Guía para autores, editores y revisores en el campo de la medicina y la biología*. Style Manual Committee, editors. Barcelona: Salvat, 1987.
104. Kelder W, Inberg B, Schaapveld M, Karrenbeld A, Grond J, Wiggers T, Plukker JT. *Impact of the number of histologically examined lymph nodes on prognosis in colon cancer: a population-based study in the Netherlands*. *Dis Colon Rectum*. 2009; 52: 260-7.
105. Yi-Feng L, Yih-Huei U. *The impact of lymph node examination on survival of stage II colorectal cancer patients: Are 12 nodes adequate?* *Form J Surg*. 2011; 44: 176-80.
106. Petersen VC, Baxter KJ, Love SB, Shepherd NA. *Identification of objective pathological prognostic determinants and models of prognosis in Dukes' B colon cancer*. *Gut*. 2002; 5: 65-9.
107. Morris EJ, Maughan NJ, Forman D, Quirke P. *Who to treat with adjuvant therapy in Dukes B/stage II colorectal cancer? The need for high quality pathology*. *Gut*. 2007; 56: 1419-25.
108. Nakamura T, Mitomi H, Kanazawa H, Ohkura Y, Watanabe M. *Tumor budding as an index to identify high-risk patients with stage II colon cancer*. *Dis Colon Rectum*. 2008; 51: 568-72.

109. Bukholm IR, Bondi J, Wiik P, Nesland JM, Andersen SN, Bakka A, Bukholm G. *Presence of isolated tumour cells in mesenteric lymph nodes predicts poor prognosis in patients with stage II colon cancer.* Eur J Surg Oncol. 2003; 29: 862-6.
110. Van Schaik PM, Hermans E, van der Linden JC, Pruijt JR, Ernst MF, Bosscha K. *Micro-metastases in stages I and II colon cancer are a predictor of the development of distant metastases and worse disease-free survival.* Eur J Surg Oncol. 2009; 35: 492-6.
111. Meropol NJ. *Ongoing challenge of stage II colon cancer.* J Clin Oncol. 2011; 29: 3346-8.
112. Horcic M, Koelzer VH, Karamitopoulou E, Terracciano L, Puppa G, Zlobec I, Lugli A. *Tumor budding score based on 10 high-power fields is a promising basis for a standardized prognostic scoring system in stage II colorectal cancer.* Hum Pathol. 2013; 44: 697-705.
113. Karamitopoulou E, Zlobec I, Kölzer V, Kondi-Pafiti A, Patsouris ES, Gennatas K, Lugli A. *Proposal for a 10-high-power-fields scoring method for the assessment of tumor budding in colorectal cancer.* Mod Pathol. 2013; 26: 295-301.
114. Grizzi F, Celesti G, Basso G, Laghi L. *Tumor budding as a potential histopathological biomarker in colorectal cancer: hype or hope?* World J Gastroenterol. 2012; 18: 6532-6.
115. Zlobec I, Molinari F, Martin V, Mazzucchelli L, Saletti P, Trezzi R, De Dosso S, Vlajnic T, Frattini M, Lugli A. *Tumor budding predicts response to anti-EGFR therapies in metastatic colorectal cancer patients.* World J Gastroenterol. 2010; 16: 4823-31.
116. Zlobec I, Lugli A. *Epithelial mesenchymal transition and tumor budding in aggressive colorectal cancer: tumor budding as oncotarget.* Oncotarget. 2010; 1: 651-61.
117. Oshiro R, Yamamoto H, Takahashi H, Ohtsuka M, Wu X, Nishimura J et al. *C4.4A is associated with tumor budding and epithelial-mesenchymal transition of colorectal cancer.* Cancer Sci. 2012; 103: 1155-64.
118. Kevans D, Wang LM, Sheahan K, Hyland J, O'Donoghue D, Mulcahy H, O'Sullivan J. *Epithelial-mesenchymal transition (EMT) protein expression in a cohort of stage II colorectal cancer patients with characterized tumor budding and mismatch repair protein status.* Int J Surg Pathol. 2011; 19: 751-60.
119. Lugli A, Vlajnic T, Giger O, Karamitopoulou E, Patsouris ES, Peros G, Terracciano LM, Zlobec I. *Intratumoral budding as a potential parameter of tumor progression in mismatch repair-proficient and mismatch repair-deficient colorectal cancer patients.* Hum Pathol. 2011; 42: 1833-40.
120. Khanh do T, Mekata E, Mukaisho K, Sugihara H, Shimizu T, Shiomi H, Murata S, Naka S, Yamamoto H, Endo Y, Tani T. *Prognostic role of CD10+ myeloid cells in association with tumor budding at the invasion front of colorectal cancer.* Cancer Sci. 2011; 102: 1724-33.
121. Hayes BD, Maguire A, Conlon N, Gibbons D, Wang LM, Sheahan K. *Reproducibility of the rapid bud count method for assessment of tumor budding in stage II colorectal cancer.* Am J Surg Pathol. 2010; 34: 746-8.

122. Suzuki A, Togashi K, Nokubi M, Koinuma K, Miyakura Y, Horie H, Lefor AT, Yasuda Y. *Evaluation of venous invasion by Elastica van Gieson stain and tumor budding predicts local and distant metastases in patients with T1 stage colorectal cancer.* Am J Surg Pathol. 2009; 33: 1601-7.
123. Wang LM, Kevans D, Mulcahy H, O'Sullivan J, Fennelly D, Hyland J, O'Donoghue D, Sheahan K. *Tumor budding is a strong and reproducible prognostic marker in T3N0 colorectal cancer.* Am J Surg Pathol. 2009; 33: 134-41.
124. Tan KY, Konishi F, Suzuki K. *The evidence for adjuvant treatment of elderly patients (age > or = 70) with stage III colon cancer is inconclusive.* Surg Today. 2010; 40: 385-7.
125. Keating NL, Landrum MB, Klabunde CN et al. *Adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer: do physicians agree about the importance of patient age and comorbidity?* J Clin Oncol. 2008; 26: 2532-7.
126. Sargent DJ, Goldberg RM, Jacobson SD et al. *A pooled analysis of adjuvant chemotherapy for resected colon cancer in elderly patients.* N Engl J Med. 2001; 345: 1091-7.
127. Iwashyna TJ, Lamont EB. *Effectiveness of adjuvant fluorouracil in clinical practice: A population-based cohort study of elderly patients with stage III colon cancer.* J Clin Oncol. 2002; 20: 3992-8.
128. Sundararajan V, Mitra N, Jacobson JS et al. *Survival associated with 5-fluorouracil-based adjuvant chemotherapy among elderly patients with node-positive colon cancer.* Ann Intern Med. 2002; 136: 349-57.
129. Jessup JM, Stewart A, Greene FL et al. *Adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer: Implications of race/ethnicity, age, and differentiation.* JAMA. 2005; 294: 2703-11.
130. Potosky AL, Harlan LC, Kaplan RS et al. *Age, sex, and racial differences in the use of standard adjuvant therapy for colorectal cancer.* J Clin Oncol. 2002; 20: 1192-1202.
131. Schrag D, Cramer LD, Bach PB et al. *Age and adjuvant chemotherapy use after surgery for stage III colon cancer.* J Natl Cancer Inst. 2001; 93: 850-7.
132. Keating NL, Landrum MB, Meara EM et al. *Do increases in managed care market share influence quality of cancer care in the fee-for-service sector?* J Natl Cancer Inst. 2005; 97: 257-264.
133. Cronin DP, Harlan LC, Potosky AL et al. *Patterns of care for adjuvant therapy in a random population-based sample of patients diagnosed with colorectal cancer.* Am J Gastroenterol. 2006; 101: 2308-18.
134. Gross CP, McAvay GJ, Guo Z et al. *The impact of chronic illnesses on the use and effectiveness of adjuvant chemotherapy for colon cancer.* Cancer. 2007; 109: 2410-9.
135. Apro MS, Kohne CH, Cohen HJ et al. *Never too old? Age should not be a barrier to enrollment in cancer clinical trials.* Oncologist. 2005; 10: 198-204.
136. Extermann M, Bonetti M, Sledge GW et al. *MAX2—a convenient index to estimate the average per patient risk for chemotherapy toxicity; validation in ECOG trials.* Eur J Cancer. 2004; 40: 1193-8.
137. Choudhry NK, Fletcher RH, Soumerai SB. *Systematic review: The relationship between clinical experience and quality of health care.* Ann Intern Med. 2005; 142: 260-273.

138. Mano MS, Duhoux F. *Colon cancer: update on adjuvant therapy*. Clin Colorectal Cancer. 2008; 7: 178-83.
139. Muss HB, Biganzoli L, Sargent DJ, Aapro M. *Adjuvant therapy in the elderly: making the right decision*. J Clin Oncol. 2007; 25: 1870-5.
140. Arora A, Potter J. *Older patients with colon cancer: is adjuvant chemotherapy safe and effective?* J Am Geriatr Soc. 2003; 51: 567-9.
141. Neugut AI, Matasar M, Wang X, McBride R, Jacobson JS, Tsai WY et al. *Duration of adjuvant chemotherapy for colon cancer and survival among the elderly*. J Clin Oncol. 2006; 24: 2368-75.
142. Retornaz F, Monette J, Batist G, Monette M, Sourial N, Small D et al. *Usefulness of frailty markers in the assessment of the health and functional status of older cancer patients referred for chemotherapy: a pilot study*. J Gerontol. 2008; 63: 518-22.
143. Hata F, Sasaki K, Hirata K, Yamamitsu S, Shirasaka T. *Efficacy of a continuous venous infusion of fluorouracil and daily divided dose cisplatin as adjuvant therapy in resectable colorectal cancer: a prospective randomized trial*. Surg Today. 2008; 38: 623-32.
144. Fitz-Henry J. *The ASA classification and peri-operative risk*. Ann R Coll Surg Engl. 2011; 93: 185-7.
145. Lewis JH, Kilgore ML, Goldman DP et al. *Participation of patients 65 years of age or older in cancer clinical trials*. J Clin Oncol. 2003; 21: 1383-9.
146. Anaya DA, Becker NS, Abraham NS. *Global graying, colorectal cancer and liver metastasis: new implications for surgical management*. Crit Rev Oncol Hematol. 2011; 77: 100-8.
147. Reddy K, Barbas AS, Turley RS, Gamblin TC, MS, Geller DA, Marsh JW, Tsung A, Clary BM, Lagoo-Deenadayalan S. *Major Liver Resection in Elderly Patients: A Multi-Institutional Analysis*. J Am Coll Surg. 2011; 212: 787-95.
148. Kristjansson SR, Nesbakken A, Jordhoy MS et al. *Comprehensive geriatric assessment can predict complications in elderly patients after elective surgery for colorectal cancer: a prospective observational cohort study*. Crit Rev Oncol Hematol. 2010; 76: 208-17.
149. Pasetto LM, Lise M, Monfardini S. *Preoperative assessment of elderly cancer patients*. Crit Rev Oncol Hematol. 2007; 64: 10-8.
150. Christmas C, Makary MA, Burton JR. *Medical considerations in older surgical patients*. J Am Coll Surg. 2006; 203: 746-51.
151. Fukuse T, Satoda N, Hijiya K, Fujinaga T. *Importance of a comprehensive geriatric assessment in prediction of complications following thoracic surgery in elderly patients*. Chest. 2005; 127: 886-91.
152. Lehmann K, Rickenbacher A, Weber A, Pestalozzi BC, Clavien PA. *Chemotherapy before liver resection of colorectal metastases: friend or foe?* Ann Surg. 2012; 255: 237-47.

153. PACE participants. *Shall we operate? Preoperative assessment in elderly cancer patients (PACE) can help. A SIOG surgical task force prospective study.* Crit Rev Oncol Hematol. 2008; 65: 156-63.
154. Pope D, Ramesh H, Gennari R et al. *Pre-operative assessment of cancer in the elderly (PACE): a comprehensive assessment of underlying characteristics of elderly cancer patients prior to elective surgery.* Surg Oncol. 2006; 15: 189-97.
155. Bruce C, Köhne CH, Audisio RA. *Treatment of advanced colorectal cancer in the elderly.* Eur J Surg Oncol. 2007; Suppl 2: S84-7.
156. D'Andre S, Sargent DJ, Cha SS et al. *5-fluorouracil-based chemotherapy for advanced colorectal cancer in elderly patients: a North Central Cancer Treatment Group study.* Clin Colorectal Cancer. 2005; 4: 325-31.
157. Figueras J, Ramos E, López-Ben S, Torras J, Albiol M, Llado L, González HD, Rafecas A. *Surgical treatment of liver metastases from colorectal carcinoma in elderly patients. When is it worthwhile?* Clin Transl Oncol. 2007; 9: 392-400.
158. Guillou PJ, Quirke P, Thorpe H, MRC CLASICC trial group. *Short-term endpoints of conventional versus laparoscopic-assisted surgery in patients with colorectal cancer (MRC CLASICC trial): multicentre, randomised controlled trial.* Lancet. 2005; 365: 1718-26.
159. Ruiz López P, Alcalde Escribano J, Rodríguez Cuellar E et al. *Proyecto nacional para la gestión clínica de procesos asistenciales. Tratamiento quirúrgico del cáncer colorrectal. I. Aspectos generales.* Cir Esp. 2002; 71: 173-80.
160. Senagore AJ, Duepre HJ, Delaney CP, Dissanaikes S, Brady KM, Fazio VW. *Structure of laparoscopic and open sigmoid colectomy for diverticular disease: similarities and differences.* Dis Colon Rectum. 2002; 45: 485-90.
161. Yong L, Deane M, Monson JRT, Darzi A. *Systematic review of laparoscopic surgery for colorectal malignancy.* Surg Endosc. 2001; 15: 1431-9.
162. Mamounas E, Wieand S, Wolmark N et al. *Comparative efficacy of adjuvant chemotherapy in patients with Dukes' B versus Dukes' C colon cancer: results from four National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project adjuvant studies (C-01, C-02, C-03, and C-04).* J Clin Oncol. 1999; 17: 1349-55.
163. Sargent DJ, Wieand HS, Haller DG, Gray R, Benedetti JK, Buyse M, Labianca R et al. *Disease-free survival versus overall survival as a primary end point for adjuvant colon cancer studies: individual patient data from 20,898 patients on 18 randomized trials.* J Clin Oncol. 2005; 23: 8664-70.
164. Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell MJ et al. *Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07.* J Clin Oncol. 2007; 25: 2198-204.
165. de Haas RJ, Adam R, Wicherts DA, Azoulay D, Bismuth H et al. *Comparison of simultaneous or delayed liver surgery for limited synchronous colorectal metastases.* Br J Surg. 2010; 97: 1279-89.
166. Yan TD, Chu F, Black D, King DW, Morris DL. *Synchronous resection of colorectal primary cancer and liver metastases.* World J Surg. 2007; 31: 1496-1501.

167. Chua HK, Sondenaa L, Tsiotos GG et al. *Concurrent vs staged colectomy and hepatectomy for primary colorectal cancer with synchronous metastases*. Dis Colon Rectum. 2004; 47: 1310-16.

1.